

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bondronat 2 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka z 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 2 mg kwasu ibandronowego (w postaci 2,25 mg jednowodnej soli jednosodowej kwasu ibandronowego).

Substancje pomocnicze: Sód (mniej niż jeden mmol na dawkę).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Klarowny, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bondronat jest wskazany u dorosłych w:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Zalecaną dawką w zapobieganiu zdarzeniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości jest 6 mg podawane dożylnie co 3-4 tygodnie. Dawka powinna zostać podana we wlewie w czasie nie krótszym niż 15 minut. Do infuzji, zawartość fiolki(ek) należy dodać wyłącznie do 100 ml izotonicznego roztworu chlorku sodowego lub do 100 ml 5% roztworu glukozy.

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

Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

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

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

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

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

Lub

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

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

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

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawkowanie / Czas wlewu ¹	Objętość wlewu ²
$50 \leq \text{CLCr} < 80$	6 mg / 15 minut	100 ml
$30 \leq \text{CLCr} < 50$	4 mg / 1 godzinę	500 ml
< 30	2 mg / 1 godzinę	500 ml

¹ Podawanie co 3 do 4 tygodni

² 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki.

Populacja dzieci i młodzieży

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

Sposób podania

Do podawania dożylnego.

Do jednorazowego użycia. Należy używać wyłącznie przejrzystego roztworu, bez obecności cząstek. Produkt Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać we wlewie dożylnym. W tym celu, zawartość fiolek należy dodać do 500 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu (lub 500 ml 5% roztworu glukozy) i podawać we wlewie trwającym 2 godziny.

Ponieważ omyłkowe podanie produktu dotętniczo, co w tym wypadku nie jest zalecane, jak również poza żyłę, może prowadzić do uszkodzenia tkanek, należy zawsze upewnić się, że produkt Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji jest podawany dożylnie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na inne bisfosfoniany.
- Hipokalcemia .

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z zaburzeniami metabolizmu kostnego i mineralnego

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

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

Martwica kości żuchwy (z ang. ONJ)

Donoszono o przypadkach martwicy kości żuchwy, na ogół związanych z ekstrakcją zęba i (lub) z miejscowym zakażeniem (włącznie z zapaleniem szpiku kostnego) u pacjentów z rakiem poddawanych leczeniu schematami z początkowym zastosowaniem podawanych dożylnie bisfosfonianów. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy. Donoszono także o przypadkach martwicy żuchwy u pacjentów z osteoporozą otrzymujących doustne bisfosfoniany.

Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami u chorych, u których występują równocześnie czynniki ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy, nieprawidłowa higiena jamy ustnej), należy rozważyć wykonanie badania stomatologicznego oraz zastosowanie właściwej profilaktyki stomatologicznej.

W tej grupie chorych, jeśli to możliwe, należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych w trakcie leczenia. U chorych, u których dojdzie do martwicy żuchwy w trakcie leczenia bisfosfonianami, chirurgiczne zabiegi stomatologiczne mogą nasilić to powikłanie. W przypadku chorych wymagających zabiegów dentystrycznych, brak jest danych sugerujących, czy zakończenie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy żuchwy. Postępowanie z każdym pacjentem powinno być oparte na podstawie klinicznej oceny przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego, w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub

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

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Ze względu na brak danych klinicznych nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Pacjenci z niewydolnością serca

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Nie obserwowano interakcji w trakcie równoczesnego stosowania z melfalanem/prednizonem u chorych na szpiczaka mnogiego.

W innych badaniach dotyczących interakcji u kobiet po menopauzie wykazano brak jakichkolwiek interakcji z tamoksyfenem lub z hormonalną terapią zastępczą (estrogen).

W związku z właściwościami leku, nie jest prawdopodobne wystąpienie interakcji z lekami o znaczeniu klinicznym. Kwas ibandronowy eliminowany jest wyłącznie w drodze sekrecji nerkowej i nie podlega biotransformacji. Nie wydaje się, aby w szlak wydzielniczy zaangażowane były znane kwasowe lub zasadowe systemy transportowe biorące udział w wydzielaniu innych substancji czynnych. Ponadto, kwas ibandronowy nie hamuje głównych izoenzymów wątrobowych P-450 u ludzi i nie indukuje systemu cytochromów wątrobowych P-450 u szczurów. W przypadku stężeń terapeutycznych leku wiązanie przez białka osocza jest niewielkie i z tego względu jest mało prawdopodobne, aby kwas ibandronowy wypierał z połączeń z białkami inne substancje czynne.

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

W badaniach klinicznych, preparat Bondronat podawany był równocześnie z powszechnie stosowanymi lekami przeciwnowotworowymi, diuretykami, antybiotykami i lekami przeciwbólowymi, i nie obserwowano występowania jawnych klinicznie interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały zaszeregowane, biorąc pod uwagę częstość występowania, stosując następującą konwencję: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$).

Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

Profil tolerancji preparatu Bondronat w hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową uzyskano na podstawie kontrolowanych badań klinicznych w tym wskazaniu i po dożylnym podaniu preparatu Bondronat w zalecanych dawkach. Leczenie było najczęściej związane z podwyższeniem temperatury ciała. Sporadycznie obserwowano objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze, bóle kostne i(lub) mięśniowe. W większości przypadków nie było konieczne zastosowanie specyficznego leczenia i objawy ustąpiły po kilku godzinach/dniach.

Tabela 1 Zdarzenia niepożądane w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową po leczeniu produktem Bondronat

Rodzaj układu lub narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego					Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipokalcemia**			
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia					Skurcz oskrzeli

Rodzaj układu lub narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle kości	Bóle mięśniowe		
Zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka		Objawy grypopodobne**, dreszcze		

Uwaga: Dane zarówno dotyczące dawki 2 mg, jak i 4 mg kwasu ibandronowego zostały podane zbiorczo.

**Więcej informacji patrz poniżej

Hipokalcemia

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

Objawy grypopodobne

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

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

Profil tolerancji podawanego dożylnie preparatu Bondronat u chorych na raka piersi z przerzutami do kości uzyskano na podstawie kontrolowanego badania klinicznego w tym wskazaniu, po dożylnym podawaniu preparatu Bondronat w zalecanej dawce.

W Tabeli 2 wymieniono reakcje niepożądane produktu leczniczego obserwowane w trakcie badania rejestracyjnego III fazy (152 chorych leczonych preparatem Bondronat w dawce 6 mg), tj. zdarzenia niepożądane o małym prawdopodobieństwie, możliwym lub prawdopodobnym związku z badanym lekiem i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabela 2 Reakcje niepożądane produktu leczniczego związane z leczeniem występujące, u chorych z przerzutami do kości z powodu raka piersi, leczonych preparatem Bondronat w dawce 6 mg podawanym dożylnie.

Rodzaj układu lub narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze		Zakażenia	Zapalenie pęcherza, zapalenie pochwy, zakażenia drożdżakowe jamy ustnej		
Nowotwory łagodne i złośliwe i niespecyficzne			Łagodny nowotwór skóry		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość, nieprawidłowy skład krwi		
Zaburzenia endokrynologiczne		Zaburzenia przytarczyc			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hipofosfatemia		

Rodzaj układu lub narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne			Zaburzenie snu, lęk, chwiejność uczuciowa		
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku	Zaburzenia naczyń mózgowych, uszkodzenie korzenia nerwowego, niepamięć, migrena, neuralgia, wzmożone napięcie mięśni, przeczulica, parestezja okołoustna, omamy węchowe.		
Zaburzenia oka		Zaćma		Zapalenie oka †**	
Zaburzenia ucha i błędnika			Głuchota		
Zaburzenia serca		Blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego	Niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia sercowo-naczyniowe, kołatanie serca		
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie gardła	Obrzęk płuc, świst oddechowy		
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka, wymioty, dyspepsja, bóle żołądkowo-jelitowe, zaburzenia dotyczące zębów	Zapalenie żołądka i jelit, zapalenie żołądka, owrzodzenie jamy ustnej, dysfagia, zapalenie czerwieni warg		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Kamica żółciowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zaburzenia skóry, wybroczyny	Wysypka, łysienie		

Rodzaj układu lub narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Zapalenie kostno-stawowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, zaburzenia stawów		Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej† (działanie niepożądane leków należących do klasy bifosfonianów)	Martwica kości szczęki †**
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu, torbiel nerkowa		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ból w miednicy		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Objawy grypopodobne, obrzęki obwodowe, osłabienie, pragnienie	Obniżona temperatura ciała		
Badania		Zwiększona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy, zwiększone stężenie kreatyniny	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zmniejszenie masy ciała		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Uraz, ból w miejscu podania		

** Więcej informacji patrz poniżej

† Zidentyfikowano po wprowadzeniu leku do obrotu

Martwica kości żuchwy

Donoszono o przypadkach martwicy kości żuchwy u pacjentów leczonych bisfosfonianami. Większość z tych doniesień dotyczy pacjentów z rakiem, lecz o takich przypadkach donoszono także u chorych leczonych z powodu osteoporozy. Wystąpienie martwicy żuchwy jest na ogół związane z ekstrakcją zęba i (lub) z miejscowym zakażeniem (włącznie z zapaleniem szpiku kostnego). Zdiagnozowany rak, stosowanie chemioterapii, radioterapii, kortykosteroidów, nieprawidłowa higiena jamy ustnej są także wymieniane jako czynniki ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zapalenie oka

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

4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd brak doświadczeń związanych z ostrym zatruciem preparatem Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworów do infuzji. Ponieważ w badaniach przedklinicznych z

zastosowaniem dużych dawek wykazano, że nerki i wątroba są narządami szczególnie narażonymi na działanie toksyczne leku, należy monitorować czynność nerek i wątroby. Jeśli wystąpi istotna klinicznie hipokalcemia, należy ją skorygować podając dożylnie glukonian wapnia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

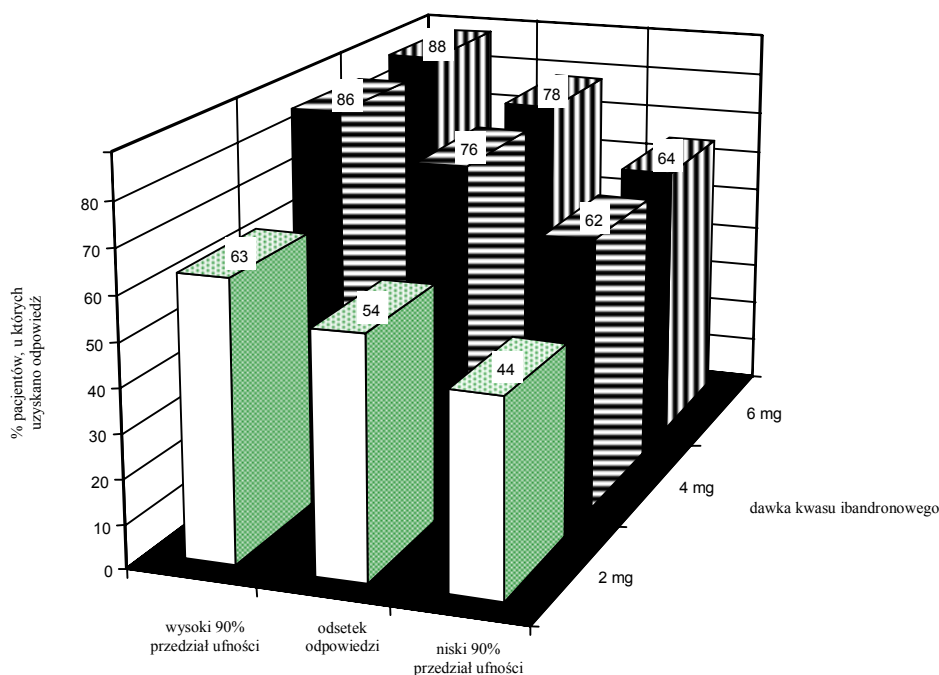
W dawkach znacznie większych niż farmakologicznie skuteczne kwas ibandronowy nie miał wpływu na mineralizację kości.

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

Badania kliniczne dotyczące leczenia hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

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

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



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

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

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

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

Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności

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

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

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

placebo, w zmniejszaniu częstości występowania zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) mierzonych jako wskaźnik chorobowości kostnej w okresie czasu (SMPR) z uwzględnieniem czynnika czasu ($p=0,004$). Liczba zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) była także znamienne zmniejszona w grupie otrzymującej preparat Bondronat w dawce 6 mg, i obserwowano 40% redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (ryzyko względne 0,6; $p = 0,003$). Wyniki badania skuteczności leczenia przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3 Skuteczność (chorzy na raka piersi z przerzutami do kości)

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

Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności

Wykazano znamiennej statystycznie poprawę w punktacji skali bólów kostnych w przypadku stosowania preparatu Bondronat w dawce 6 mg dożylnie w porównaniu z placebo. Zmniejszenie bólu do mniejszego niż obserwowano przed leczeniem stwierdzano stale, przez cały okres badania i towarzyszyło mu znamienne zmniejszenie stosowania leków przeciwbólowych. Do pogorszenia jakości życia dochodziło znamienne rzadziej w grupie otrzymującej Bondronat niż w grupie otrzymującej placebo. Tabela zestawienia wyników oceny drugorzędowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności (chorzy na raka piersi z przerzutami do kości)

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

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

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

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

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

Populacja dzieci i młodzieży

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Dystrybucja

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

Biotransformacja

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

Eliminacja

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

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

Farmakokinetyka w specjalnych populacjach chorych

Płeć

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

Rasa

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

Całkowity wpływ kwasu ibandronowego na organizm u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia, zależy od wartości klirensu kreatyniny (CLcr). U osób z ciężką niewydolnością nerek (średni szacowany CLcr = 21,2 ml/min) skorygowana względem dawki średnia wartość AUC_{0-24h} była zwiększona o 110% w porównaniu do zdrowych ochotników. W klinicznym badaniu farmakologicznym WP18551 po jednorazowej dożylniej dawce 6 mg (15-minutowy wlew), średnia wartość AUC₀₋₂₄ wzrosła o 14% i 86% odpowiednio u pacjentów z łagodną (średni szacunkowy CLcr=68,1 ml/min) i umiarkowaną (średni szacunkowy CLcr=41,2 ml/min) niewydolnością nerek w porównaniu do zdrowych ochotników (średni szacunkowy CLcr=120 ml/min). Nie zaobserwowano wzrostu średniej wartości C_{max} u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek, natomiast zaobserwowano jej zwiększenie o 12% u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek. U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (CLcr ≥50 i <80 ml/min) nie jest konieczna modyfikacja dawki. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (CLcr ≥30 i <50 ml/min) lub ciężką

niewydolnością nerek (CL_{cr} <30 ml/min), leczonych w celu prewencji zdarzeń kostnych w przebiegu rozsialego raka piersi zalecane jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Chorzy z niewydolnością wątroby

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

Chorzy w podeszłym wieku

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

Populacja dzieci i młodzieży

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Mutagenność/potencjalne działanie rakotwórcze:

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję:

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Nie należy mieszać preparatu Bondronat z roztworami zawierającymi wapń.

6.3 Okres ważności

5 lat

Po rekonstytucji: 24 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania przed odtworzeniem leku.

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Należy zminimalizować wprowadzanie produktów leczniczych do środowiska.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/012/004

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

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

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 czerwca 2006

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bondronat 50 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze: Zawiera 92,75 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie.

Zalecaną dawką jest 1 tabletki powlekana 50 mg na dobę.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Populacja dzieci i młodzieży

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

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Produkt Bondronat w postaci tabletek należy przyjmować po całonocnym okresie niejedzenia (co najmniej 6 godzin) i przed przyjęciem pierwszego posiłku lub napoju w ciągu dnia. Analogicznie, należy unikać przyjmowania leków i preparatów uzupełniających niedobory (włącznie z wapniem) przed przyjęciem produktu Bondronat w tabletkach. Po przyjęciu tabletki należy powstrzymać się od jedzenia przez co najmniej 30 minut. W trakcie leczenia produktem Bondronat można zawsze pić zwykłą wodę.

- Tabletki należy połykać w całości popijając pełną szklanką zwykłej wody (180 do 240 ml), kiedy pacjent stoi lub siedzi w pozycji spionizowanej.
- Po przyjęciu produktu Bondronat pacjenci nie powinni się kłaść przez 60 minut.
- Pacjenci nie powinni żuć, ssać ani rozgniatą tabletek, ponieważ produkt może powodować owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej lub gardła.
- Jedynym napojem, z którym można przyjmować produkt Bondronat jest zwykła woda. Należy zauważyć, że niektóre wody mineralne mogą zawierać większe stężenia wapnia i z tego względu nie należy ich używać.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z zaburzeniami metabolizmu kostnego i mineralnego

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

Podrażnienie przewodu pokarmowego

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

U pacjentów otrzymujących doustnie leczenie bisfosfonianami zgłaszano działania niepożądane takie jak zapalenie błony śluzowej przełyku, owrzodzenie przełyku i nadżerki przełyku, w niektórych przypadkach ciężkie, wymagające hospitalizacji, rzadko z krwawieniem lub z następowym zwężeniem przełyku lub perforacją. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ze strony przełyku w stopniu ostrym było większe u pacjentów, którzy nie stosowali się do instrukcji przyjmowania leku i (lub) którzy kontynuowali przyjmowanie doustnych bisfosfonianów po pojawieniu się objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Pacjenci powinni przywiązywać szczególną uwagę do przestrzegania instrukcji przyjmowania leku (patrz punkt 4.2).

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

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

Ponieważ stosowanie NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych) związane jest z podrażnieniem przewodu pokarmowego, należy zachować ostrożność podczas równoczesnego ich stosowania z doustnym leczeniem preparatem Bondronat.

Martwica kości żuchwy

Donoszono o przypadkach martwicy żuchwy, na ogół związanych z ekstrakcją zęba i (lub) z miejscowym zakażeniem (włącznie z zapaleniem szpiku kostnego) u pacjentów z rakiem poddawanych leczeniu schematami z początkowym zastosowaniem podawanych dożylnie bisfosfonianów. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy. Donoszono także o przypadkach martwicy żuchwy u pacjentów z osteoporozą otrzymujących doustne bisfosfoniany.

Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami u chorych, u których występują równocześnie czynniki ryzyka (np. nowotwór, chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy, nieprawidłowa higiena jamy ustnej), należy rozważyć wykonanie badania stomatologicznego oraz zastosowanie właściwej profilaktyki stomatologicznej.

W tej grupie chorych, jeśli to możliwe, należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych w trakcie leczenia. U chorych, u których dojdzie do martwicy żuchwy w trakcie leczenia bisfosfonianami, chirurgiczne zabiegi stomatologiczne mogą nasilić to powikłanie. W przypadku chorych wymagających zabiegów dentystrycznych, brak jest danych sugerujących, czy zakończenie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy żuchwy. Postępowanie z każdym pacjentem powinno być oparte na podstawie klinicznej oceny przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego, w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Nietypowe złamania kości udowej

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

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

Czynność nerek

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

Rzadkie schorzenia dziedziczne

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

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku chorych ze stwierdzoną nadwrażliwością na inne bisfosfoniany.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Interakcje produktu z pożywieniem

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

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

Interakcje pomiędzy produktami

Nie obserwowano interakcji w trakcie równoczesnego stosowania z melfalanem lub prednizonem u chorych na szpiczaka mnogiego.

W innych badaniach dotyczących interakcji u kobiet po menopauzie wykazano brak jakichkolwiek interakcji z tamoksyfenem lub z hormonalną terapią zastępczą (estrogen).

U zdrowych ochotników płci męskiej oraz u kobiet po menopauzie podawanie dożylnie ranitydyny powodowało zwiększenie biodostępności kwasu ibandronowego o około 20% (jest to w zakresie normalnej zmienności dostępności biologicznej kwasu ibandronowego), prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia kwasności soku żołądkowego. Jednakże, jeśli preparat Bondronat podawany jest z antagonistami H₂ lub z innymi lekami zwiększającymi pH w żołądku, nie jest wymagana modyfikacja dawkowania.

W związku z właściwościami leku, nie jest prawdopodobne wystąpienie interakcji z lekami o znaczeniu klinicznym. Kwas ibandronowy eliminowany jest wyłącznie w drodze sekrecji nerkowej i nie podlega biotransformacji. Nie wydaje się, aby w szlak wydzielniczy zaangażowane były znane kwasowe lub zasadowe systemy transportowe biorące udział w wydzielaniu innych substancji czynnych. Ponadto, kwas ibandronowy nie hamuje głównych izoenzymów wątrobowych P-450 u ludzi i nie indukuje systemu cytochromów wątrobowych P-450 u szczurów. Wiązanie przez białka osocza jest niewielkie przy stężeniach terapeutycznych leku i z tego względu jest mało prawdopodobne, aby kwas ibandronowy wypierał inne substancje czynne.

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

W badaniach klinicznych, preparat Bondronat podawany był równocześnie z powszechnie stosowanymi lekami przeciwnowotworowymi, moczopędnymi, antybiotykami i lekami przeciwbólowymi, i nie obserwowano występowania jawnych klinicznie interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Profil tolerancji preparatu Bondronat uzyskano na podstawie kontrolowanych badań klinicznych w zarejestrowanym wskazaniu, po doustnym podawaniu Bondronat w zalecanej dawce oraz z doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

W zbiorczej bazie danych z dwóch badań rejestracyjnych III fazy (286 chorych leczonych preparatem Bondronat 50 mg), odsetek chorych, u których wystąpiły objawy niepożądane o możliwym lub prawdopodobnym związku z leczeniem preparatem Bondronat, wynosił 27%.

Działania niepożądane zostały zaszeregowane biorąc pod uwagę częstość występowania, stosując następującą konwencję: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), oraz bardzo rzadkie ($< 1/10000$).

W tabeli 1 zestawiono reakcje niepożądane produktu leczniczego.

Tabela 1 Reakcje niepożądane związane z leczeniem występujące po doustnym podaniu produktu leczniczego Bondronat

Rodzaj układu lub narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu krwiotwórczego i chłonnego			Niedokrwistość		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipokalcemia			
Zaburzenia układu nerwowego			Parestezje, zaburzenia smaku;		
Zaburzenia oka				Zapalenie oka †**	

Rodzaj układu lub narząd	Bardzo często	Często	Niezbym często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit		Zapalenie przełyku, bóle brzucha, dyspepsja nudności	Krwawienia, owrzodzenia dwunastnicy, zapalenie żołądka, zaburzenia połykania, bóle brzucha, suchość w ustach,		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Świąd		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowego, tkanki łącznej				Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej† (działanie niepożądane leków należących do klasy bifosfonianów)	Martwica kości szczęki † **
Zaburzenia nerek i układu moczowego			Azotemia (mocznicą)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia	Ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, ból		
Badania			Podwyższone stężenie hormonów przytarczyc we krwi		

** Więcej informacji patrz poniżej

† Zidentyfikowano po wprowadzeniu leku do obrotu.

Martwica kości żuchwy

Donoszono o przypadkach martwicy żuchwy u chorych leczonych bisfosfonianami. Większość z tych doniesień dotyczy pacjentów z rakiem, lecz o takich przypadkach donoszono także u chorych leczonych z powodu osteoporozy. Wystąpienie martwicy żuchwy jest na ogół związane z ekstrakcją zęba i (lub) z miejscowym zakażeniem (włącznie z zapaleniem szpiku kostnego). Zdiagnozowany rak, stosowanie chemioterapii, radioterapii, kortykosteroidów, nieprawidłowa higiena jamy ustnej są także wymieniane jako czynniki ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zapalenie oka

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

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

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

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

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

Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności

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

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

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

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

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

Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności

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

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

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

*Średnia zmiana między oceną przed leczeniem a ostatnią oceną.

**Mediana zmiany między oceną przed leczeniem a ostatnią oceną

Populacja dzieci i młodzieży

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja

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

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

Dystrybucja

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

Biotransformacja

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

Eliminacja

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

Zakres obserwowanych pozornych okresów półtrwania jest szeroki i zależy od dawki oraz od czułości metody oznaczania, lecz końcowy okres półtrwania zawiera się na ogół w zakresie 10-60 godzin. Jednakże, stężenia w osoczu we wczesnym okresie po podaniu obniżają się szybko, osiągając 10% wartości szczytowej w ciągu 3 i 8 godzin, odpowiednio, po podaniu dożylnym lub doustnym.

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

Farmakokinetyka w specjalnych populacjach pacjentów

Płeć

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

Rasa

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

Ekspozycja na kwas ibandronowy u pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek jest związana z klirensiem kreatyniny (CL_{Cr}). U osób z ciężką niewydolnością nerek (CL_{Cr} ≥ 30 ml/min) otrzymujących doustnie 10 mg kwasu ibandronowego na dobę przez 21 dni obserwowano stężenia

leku w osoczu 2-3 razy wyższe niż u osób z prawidłową czynnością nerek ($CL_{Cr} \geq 80$ ml/min). Całkowity klirens kwasu ibandronowego był zmniejszony do 44 ml/min u osób z ciężką niewydolnością nerek w porównaniu z 129 ml/min u osób z prawidłową funkcją nerek ($CL_{Cr} \geq 50$ i < 80 ml/min). Modyfikacja dawki nie jest potrzebna u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek ($CL_{Cr} \geq 30$ i < 50 ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) rekomendowana jest modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Populacja dzieci i młodzieży

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Mutagenność/potencjalne działanie rakotwórcze:

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję:

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Powidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Kwas stearynowy
Krzemionka koloidalnabezwodna

Powłoka tabletki:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Należy zminimalizować wprowadzanie produktów leczniczych do środowiska.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/012/009

EU/1/96/012/010

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

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

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 czerwca 2006

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bondronat 6 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka z 6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 6 mg kwasu ibandronowego (w postaci 6,75 mg jednowodnej soli jednosodowej kwasu ibandronowego).

Substancje pomocnicze: Sód (mniej niż jeden mmol na dawkę).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bondronat jest wskazany u dorosłych w:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Zalecaną dawką w zapobieganiu zdarzeniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości jest 6 mg podawane dożylnie co 3-4 tygodnie. Dawka powinna zostać podana we wlewie w czasie nie krótszym niż 15 minut. Do infuzji, zawartość fiolki(ek) należy dodać wyłącznie do 100 ml izotonicznego roztworu chlorku sodowego lub do 100 ml 5% roztworu glukozy.

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

Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

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

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

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

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

Lub

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

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

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

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawkowanie / Czas wlewu ¹	Objętość wlewu ²
$50 \leq CL_{Cr} < 80$	6 mg / 15 minut	100 ml
$30 \leq CL_{Cr} < 50$	4 mg / 1 godzinę	500 ml
< 30	2 mg / 1 godzinę	500 ml

¹ Podawanie co 3 do 4 tygodni

² 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki.

Populacja dzieci i młodzieży

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

Sposób podania

Do podawania dożylnego.

Do jednorazowego użycia. Należy używać wyłącznie przejrzystego roztworu, bez obecności cząstek.

Produkt Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać we wlewie dożylnym. W tym celu, zawartość fiolek należy dodać do 500 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu (lub 500 ml 5% roztworu glukozy) i podawać we wlewie trwającym 2 godziny.

Ponieważ omyłkowe podanie produktu dotętniczo, co w tym wypadku nie jest zalecane, jak również poza żyłę, może prowadzić do uszkodzenia tkanek, należy zawsze upewnić się, że produkt Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji jest podawany dożylnie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na inne bisfosfoniany.
- Hipokalcemia .

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z zaburzeniami metabolizmu kostnego i mineralnego

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

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

Martwica kości żuchwy (z ang. ONJ)

Donoszono o przypadkach martwicy kości żuchwy, na ogół związanych z ekstrakcją zęba i(lub) z miejscowym zakażeniem (włącznie z zapaleniem szpiku kostnego) u pacjentów z rakiem poddawanych leczeniu schematami z początkowym zastosowaniem podawanych dożylnie bisfosfonianów. Wielu z tych pacjentów otrzymało także chemioterapię oraz kortykosteroidy. Donoszono także o przypadkach martwicy żuchwy u pacjentów z osteoporozą otrzymujących doustne bisfosfoniany.

Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami u chorych, u których występują równocześnie czynniki ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy, nieprawidłowa higiena jamy ustnej), należy rozważyć wykonanie badania stomatologicznego oraz zastosowanie właściwej profilaktyki stomatologicznej.

W tej grupie chorych, jeśli to możliwe, należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych w trakcie leczenia. U chorych, u których dojdzie do martwicy żuchwy w trakcie leczenia bisfosfonianami, chirurgiczne zabiegi stomatologiczne mogą nasilić to powikłanie. W przypadku chorych wymagających zabiegów dentystrycznych, brak jest danych sugerujących, czy zakończenie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy żuchwy. Postępowanie z każdym pacjentem powinno być oparte na podstawie klinicznej oceny przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego, w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Nietypowe złamania kości udowej

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

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Ze względu na brak danych klinicznych nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Pacjenci z niewydolnością serca

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Nie obserwowano interakcji w trakcie równoczesnego stosowania z melfalanem/prednizonem u chorych na szpiczaka mnogiego.

W innych badaniach dotyczących interakcji u kobiet po menopauzie wykazano brak jakichkolwiek interakcji z tamoksyfenem lub z hormonalną terapią zastępczą (estrogen).

W związku z właściwościami leku, nie jest prawdopodobne wystąpienie interakcji z lekami o znaczeniu klinicznym. Kwas ibandronowy eliminowany jest wyłącznie w drodze sekrecji nerkowej i nie podlega biotransformacji. Nie wydaje się, aby w szlak wydzielniczy zaangażowane były znane kwasowe lub zasadowe systemy transportowe biorące udział w wydzielaniu innych substancji czynnych. Ponadto, kwas ibandronowy nie hamuje głównych izoenzymów wątrobowych P-450 u ludzi i nie indukuje systemu cytochromów wątrobowych P-450 u szczurów. W przypadku stężeń terapeutycznych leku wiązanie przez białka osocza jest niewielkie i z tego względu jest mało prawdopodobne, aby kwas ibandronowy wypierał z połączeń z białkami inne substancje czynne.

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

W badaniach klinicznych, preparat Bondronat podawany był równocześnie z powszechnie stosowanymi lekami przeciwnowotworowymi, diuretykami, antybiotykami i lekami przeciwbólowymi, i nie obserwowano występowania jawnych klinicznie interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały zaszeregowane, biorąc pod uwagę częstość występowania, stosując następującą konwencję: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) rzadkie ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), oraz bardzo rzadkie ($< 1/10000$).

Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

Profil tolerancji preparatu Bondronat w hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową uzyskano na podstawie kontrolowanych badań klinicznych w tym wskazaniu i po dożylnym podaniu preparatu Bondronat w zalecanych dawkach. Leczenie było najczęściej związane z podwyższeniem temperatury ciała. Sporadycznie obserwowano objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze, bóle kostne i (lub) mięśniowe. W większości przypadków nie było konieczne zastosowanie specyficznego leczenia i objawy ustąpiły po kilku godzinach/dniach.

W Tabeli 1 wymieniono reakcje niepożądane zgłaszane w kontrolowanych badaniach klinicznych (zdarzenia były odnotowywane niezależnie od określenia związku przyczynowego z zastosowanym leczeniem).

Tabela 1 Tabela 1 Zdarzenia niepożądane w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową po leczeniu produktem Bondronat

Rodzaj układu lub narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego					Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipokalcemia **			
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia					Skurcz oskrzeli
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle kości	Bóle mięśniowe		
Zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka		Objawy grypopodobne **, dreszcze		

Uwaga: Dane zarówno dotyczące dawki 2 mg, jak i 4 mg kwasu ibandronowego zostały podane zbiorczo.

** Więcej informacji patrz poniżej

Hipokalcemia

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

Objawy grypopodobne

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

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

Profil tolerancji podawanego dożylnie preparatu Bondronat u chorych na raka piersi z przerzutami do kości uzyskano na podstawie kontrolowanego badania klinicznego w tym wskazaniu, po dożylnym podawaniu preparatu Bondronat w zalecanej dawce.

W Tabeli 2 wymieniono reakcje niepożądane produktu leczniczego obserwowane w trakcie badania rejestracyjnego III fazy (152 chorych leczonych preparatem Bondronat w dawce 6 mg), tj. zdarzenia niepożądane o mało prawdopodobnym, możliwym lub prawdopodobnym związku z badanym lekiem oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabela 2 Reakcje niepożądane produktu leczniczego związane z leczeniem występujące u chorych z przerzutami do kości z powodu raka piersi, leczonych preparatem Bondronat w dawce 6 mg podawanym dożylnie.

Rodzaj układu lub narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze		Zakażenia	Zapalenie pęcherza, zapalenie pochwy, zakażenia drożdżakowe jamy ustnej		
Nowotwory łagodne i złośliwe i niespecyficzne			Łagodny nowotwór skóry		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość, nieprawidłowy skład krwi		
Zaburzenia endokrynologiczne		Zaburzenia przytarczyc			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hipofosfatemia		
Zaburzenia psychiczne			Zaburzenie snu, lęk, chwiejność uczuciowa		
Zaburzenia układu nerwowego		Bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku	Zaburzenia naczyń mózgowych, uszkodzenie korzenia nerwowego, niepamięć, migrena, neuralgia, wzmożone napięcie mięśni, przeczulica, parestezja okołoustna, omamy węchowe		
Zaburzenia oka		Zaćma		Zapalenie oka †**	
Zaburzenia ucha i błędnika			Głuchota		
Zaburzenia serca		Blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego	Niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia sercowo-naczyniowe, kołatanie serca		

Rodzaj układu lub narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie gardła	Obrzęk płuc, świst oddechowy		
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka, wymioty, dyspepsja, bóle żołądkowo-jelitowe, zaburzenia dotyczące zębów	Zapalenie żołądka i jelit, zapalenie żołądka, owrzodzenie jamy ustnej, dysfagia, zapalenie czerwieni warg		
Zaburzenia wątroby dróg żółciowych			Kamica żółciowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zaburzenia skóry, wybroczyny	Wysypka, łysienie		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowego, tkanki łącznej		Zapalenie kostno-stawowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, zaburzenia stawów		Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej† (działanie niepożądane leków należących do klasy bifosfonianów)	Martwica kości szczęki †**
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu, torbiel nerkowa		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ból w miednicy		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Objawy grypopodobne, obrzęki obwodowe, osłabienie, pragnienie	Obniżona temperatura ciała		
Badania		Zwiększona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy, zwiększone stężenie kreatyniny	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zmniejszenie masy ciała		

Rodzaj układu lub narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Uraz, ból w miejscu podania		

**Patrz informacje poniżej

†Zdiagnozowano po wprowadzeniu leku do obrotu

Martwica kości żuchwy

Donoszono o przypadkach martwicy kości żuchwy u pacjentów leczonych bisfosfonianami. Większość z tych doniesień dotyczy pacjentów z rakiem, lecz o takich przypadkach donoszono także u chorych leczonych z powodu osteoporozy. Wystąpienie martwicy żuchwy jest na ogół związane z ekstrakcją zęba i (lub) z miejscowym zakażeniem (włącznie z zapaleniem szpiku kostnego). Zdiagnozowany rak, stosowanie chemioterapii, radioterapii, kortykosteroidów, nieprawidłowa higiena jamy ustnej są także wymieniane jako czynniki ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zapalenie oka

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

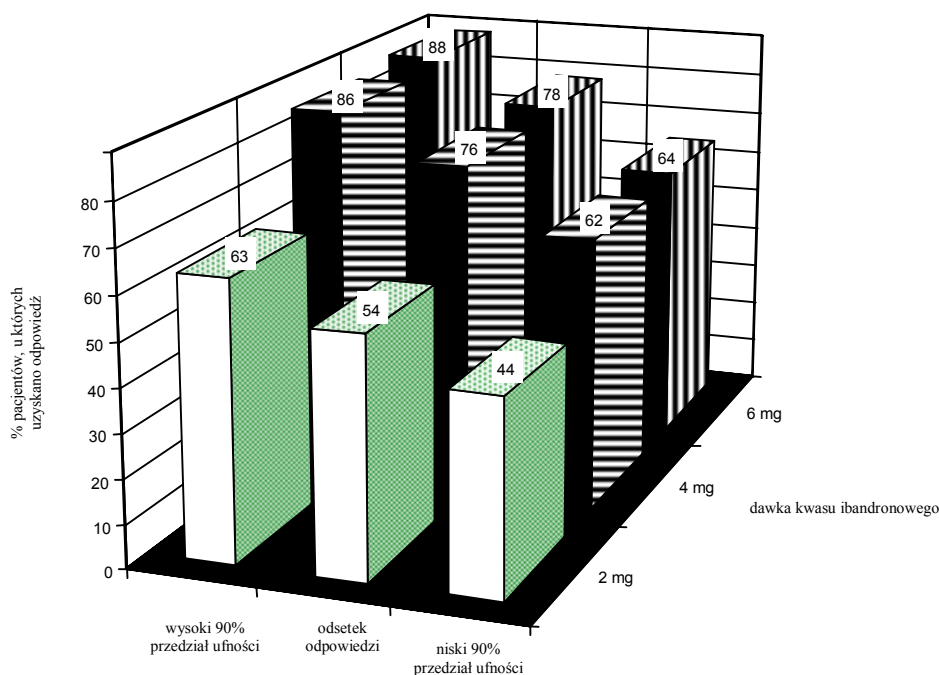
W dawkach znacznie większych niż farmakologicznie skuteczne kwas ibandronowy nie miał wpływu na mineralizację kości.

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

Badania kliniczne dotyczące leczenia hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

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

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



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

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

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

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

Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności

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

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

W analizie SMPR uwzględniano czynnik czasu i brano pod uwagę, że jedno lub więcej zdarzeń występujących w pojedynczym 12 tygodniowym okresie czasu, mogło być związane ze sobą. Dlatego też, incydenty mnogie były liczone do celów tej analizy tylko raz. Dane z tego badania wykazały znamienne korzyść ze stosowania preparatu Bondronat w dawce 6 mg dożylnie, w porównaniu do placebo, w zmniejszaniu częstości występowania zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) mierzonych jako wskaźnik chorobowości kostnej w okresie czasu (SMPR) z uwzględnieniem czynnika czasu ($p=0,004$). Liczba zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) była także znamienne zmniejszona w grupie otrzymującej preparat Bondronat w dawce 6 mg, i obserwowano 40% redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z kośćcem (SRE) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (ryzyko względne 0,6; $p = 0,003$). Wyniki badania skuteczności leczenia przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3 Skuteczność (chorzy na raka piersi z przerzutami do kości)

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

Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności

Wykazano znamienne statystycznie poprawę w punktacji skali bólów kostnych w przypadku stosowania preparatu Bondronat w dawce 6 mg dożylnie w porównaniu z placebo. Zmniejszenie bólu do mniejszego niż obserwowano przed leczeniem stwierdzano stale, przez cały okres badania i towarzyszyło mu znamienne zmniejszenie stosowania leków przeciwbólowych. Do pogorszenia jakości życia dochodziło znamienne rzadziej w grupie otrzymującej Bondronat niż w grupie otrzymującej placebo. Tabelaryczne zestawienie wyników oceny drugorzędowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4 Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności (chorzy na raka piersi z przerzutami do kości)

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

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

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

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

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

Populacja dzieci i młodzieży

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Dystrybucja

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

Biotransformacja

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

Eliminacja

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

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

Farmakokinetyka w specjalnych populacjach chorych

Płeć

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

Rasa

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

Całkowity wpływ kwasu ibandronowego na organizm u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia, zależy od wartości klirensu kreatyniny (CLcr). U osób z ciężką niewydolnością nerek (średni szacowany CLcr = 21,2 ml/min) skorygowana względem dawki średnia wartość AUC_{0-24h} była zwiększona o 110% w porównaniu do zdrowych ochotników. W klinicznym badaniu farmakologicznym WP18551 po jednorazowej dożylniej dawce 6 mg (15-minutowy wlew), średnia wartość AUC₀₋₂₄ wzrosła o 14% i 86% odpowiednio u pacjentów z łagodną (średni szacunkowy CLcr=68,1 ml/min) i umiarkowaną (średni szacunkowy CLcr=41,2 ml/min) niewydolnością nerek w porównaniu do zdrowych ochotników (średni szacunkowy CLcr=120 ml/min). Nie zaobserwowano wzrostu średniej wartości C_{max} u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek, natomiast zaobserwowano jej zwiększenie o 12% u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek. U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (CLcr ≥50 i <80 ml/min) nie jest konieczna modyfikacja dawki. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (CLcr ≥30 i <50 ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek (CLcr <30 ml/min) leczonych w celu prewencji zdarzeń kostnych w przebiegu rozlanego raka piersi zalecane jest dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Populacja dzieci i młodzieży

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Mutagenność/potencjalne działanie rakotwórcze:

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję:

Nie obserwowano dowodów na bezpośrednią toksyczność u płodu lub efektów teratogennych kwasu ibandronowego u szczurów i królików, którym podawano lek dożylnie. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem podawanego doustnie kwasu ibandronowego w dawce 1 mg/kg/dobę i większej, stwierdzono wpływ na płodność w postaci zwiększonej liczby utrat zarodka przed zagnieżdżeniem w macicy. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem kwasu ibandronowego podawanego dożylnie stwierdzono zmniejszoną liczbę plemników przy stosowaniu dawki 0,3 i 1 mg/kg/dobę oraz zmniejszoną płodność po dawce 1 mg/kg/dobę u samców i 1,2 mg/kg/dobę u samic. Działania niepożądane kwasu ibandronowego w badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów były zgodne z oczekiwanymi dla tej klasy leków

(bisfosfonianów). Należały do nich zmniejszona liczba miejsc zagnieżdżenia, zaburzenia w przebiegu naturalnego porodu (dystocja), zwiększenie liczby zaburzeń rozwojowych narządów trzewnych (zespół miedniczkowo-moczowodowy) oraz nieprawidłowości dotyczące zębów u potomstwa F1 szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Nie należy mieszać preparatu Bondronat z roztworami zawierającymi wapń.

6.3 Okres ważności

5 lat
Po rekonstytucji: 24 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania przed odtworzeniem leku.

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bondronat dostarczany jest w opakowaniach zawierających 1, 5 lub 10 fiolek (fiolka 6 ml ze szkła typu I). Fiolka jest zamknięta kauczukowym korkiem zgodnie z wymogami Ph.Eur. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w sprzedaży.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Należy zminimalizować wprowadzanie produktu leczniczego do środowiska.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

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

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 czerwca 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

Nazwy i adresy wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Tabletki powlekane

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem odzwierciedlający „nietypowe złamania kości udowej” jako potencjalne zagrożenie. Plan Zarządzania Ryzykiem należy przedłożyć do dnia 6 października 2011 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bondronat 2 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
kwas ibandronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 2 mg kwasu ibandronowego (w postaci 2,25 mg jednowodnej soli jednosodowej kwasu ibandronowego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (Exp)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania przed odtworzeniem leku. Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze 2 °C – 8 °C (w lodówce)

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/012/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

2 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bondronat 50 mg tabletki powlekane
kwas ibandronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (Exp)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/012/009

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

bondronat 50 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bondronat 50 mg tabletki powlekane
kwas ibandronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
84 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (Exp)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/012/010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

bondronat 50 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
Folia

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bondronat 50 mg tabletki powlekane
kwas ibandronowy

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Pn
Wt
Śr
Cz
Pt
So
Nd

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bondronat 6 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
kwas ibandronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 6 mg kwasu ibandronowego (w postaci 6,75 mg jednowodnej soli jednosodowej kwasu ibandronowego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (Exp)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania przed odtworzeniem leku. Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce)

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/012/011

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bondronat 6 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
kwas ibandronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 6 mg kwasu ibandronowego (w postaci 6,75 mg jednowodnej soli jednosodowej kwasu ibandronowego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
5 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (Exp)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania przed odtworzeniem leku. Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce)

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/012/012

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bondronat 6 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
kwas ibandronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 6 mg kwasu ibandronowego (w postaci 6,75 mg jednowodnej soli jednosodowej kwasu ibandronowego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (Exp)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania przed odtworzeniem leku. Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce)

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/012/013

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

6 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla Pacjenta: Informacja dla Użytkownika

Bondronat 2 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji kwas ibandronowy

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiadomić o nich lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST BONDRONAT I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

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

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

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

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

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

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU BONDRONAT

Kiedy nie stosować leku Bondronat

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

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

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Bondronat

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie (nadwrażliwość) na inne bisfosfoniany
- w przypadku dużego lub małego stężenia witaminy D lub innego zaburzenia przemiany mineralnej

- w przypadku występowania choroby nerek.
- Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewien) należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Bondronat.

W przypadku leczenia stomatologicznego lub planowanych zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej, należy poinformować lekarza stomatologa o przyjmowaniu leku Bondronat.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Bondronat może wpływać na działanie innych leków. Tak samo, inne leki mogą modyfikować działanie leku Bondronat.

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

Ciąża i karmienie piersią

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

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy lek Bondronat wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn i urządzeń w ruchu. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent chce prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny lub urządzenia w ruchu.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Bondronat

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

3. JAK STOSOWAĆ BONDRONAT

Stosowanie leku

- Lek Bondronat podawany jest przez lekarza lub personel medyczny.
- Lek Bondronat podawany jest w postaci wlewu dożylnego.

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

Ile leku należy przyjąć

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

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

Lekarz może dostosować dawkę i czas trwania wlewu, jeśli pacjent ma chore nerki.

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

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

- wysypka, świąd, opuchnięcie twarzy, warg, języka i gardła z trudnościami w oddychaniu. Może to być oznaką alergii na lek
- trudności w oddychaniu.
- ból w obrębie jamy ustnej lub ból szczęki.
- ból oka lub zapalenie oka (jeśli występują długotrwale)

Inne możliwe działania niepożądane

Bardzo często (dotyczy więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- wzrost temperatury ciała.

Często (dotyczy mniej niż 1 na 10 pacjentów)

- bóle brzucha, niestrawność, wymioty lub biegunka
- małe stężenie wapnia i fosforanów w surowicy
- zmiany w wynikach badań krwi, takich jak gamma glutamylotransferazy, kreatyniny
- zaburzenia serca: blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego,
- objawy grypopodobne (takie jak gorączka, dreszcze, bóle kostne i bóle mięśniowe). Objawy te zazwyczaj ustępują w ciągu kilku godzin lub dni.
- ból lub napięcie mięśni
- bóle głowy, zawroty głowy, uczucie osłabienia
- uczucie pragnienia, ból gardła, zaburzenia smaku
- obrzęki nóg lub stóp
- bóle stawowe, zapalenie stawów lub inne problemy dotyczące stawów
- zaburzenia przytarczyc
- stłuczenia
- zakażenia
- zaburzenia wzroku zwane zaćmą
- problemy skórne
- problemy dotyczące zębów.

Niezbyt często (dotyczy mniej niż 1 na 100 pacjentów)

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

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

Rzadko (dotyczy mniej niż 1 pacjenta na 1000)

- ból oka lub zapalenie oka
- w rzadkich przypadkach mogą wystąpić nietypowe złamania kości udowej szczególnie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Należy zwrócić się do lekarza w przypadku pojawienia się bólu, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie, ponieważ może to już wcześniej wskazywać na prawdopodobieństwo wystąpienia złamania kości udowej.

Bardzo rzadko (dotyczy mniej niż 1 pacjenta na 10 000)

- stan obejmujący zmiany w kości żuchwy, tak zwana martwica kości żuchwy.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK BONDRONAT

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

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Bondronat

- Substancją czynną jest kwas ibandronowy. Jedna fiolka z 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 2 mg kwasu ibandronowego (w postaci 2,25 mg jednowodnej soli jednosodowej kwasu ibandronowego).
- Inne składniki leku to sodu chlorek, kwas octowy, sodu octan oraz woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Bondronat i co zawiera opakowanie

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

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Wytwórca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 – 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia

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

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawkowanie / Czas wlewu ¹	Objętość wlewu ²
$50 \leq \text{CLCr} < 80$	6 mg / 15 minut	100 ml
$30 \leq \text{CLCr} < 50$	4 mg / 1 godzinę	500 ml
< 30	2 mg / 1 godzinę	500 ml

¹ Podawanie co 3 do 4 tygodni

² 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy

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

Dawkowanie: Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

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

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

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

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

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

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

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

Sposób i droga podania

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

W tym celu należy przygotować zawartość fiolki w następujący sposób:

- hiperkalcemia – dodać do 500 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 500 ml 5% roztworu glukozy; sporządzony w ten sposób roztwór należy podawać przez 1-2 godziny.
- zapobieganie incydentom ze strony układu kostnego – dodać do 100 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 100 ml 5% roztworu glukozy; sporządzony w ten sposób roztwór podawać przez co najmniej 15 minut. Patrz również powyżej dawkowanie leku u pacjentów z niewydolnością nerek.

Uwaga:

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

Rozcieńczone roztwory przeznaczone są do jednorazowego użycia. Należy używać wyłącznie przejrzystych roztworów, bez obecności cząstek.

Zaleca się, aby po rozcieńczeniu produkt został natychmiast użyty (patrz punkt 5 tej ulotki "JAK PRZECHOWYWAĆ LEK BONDRONAT").

Ponieważ omyłkowe podanie leku dotętniczo, co w tym wypadku nie jest zalecane, jak również poza żyłę, może prowadzić do uszkodzenia tkanek, należy zawsze upewnić się, że lek Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji jest podawany dożylnie.

Częstość podawania

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

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

Czas trwania leczenia

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

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

Przedawkowanie

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

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

Ulotka dla Pacjenta: Informacja dla Użytkownika

Bondronat 50 mg tabletki powlekane kwas ibandronowy

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiadomić o nich lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST BONDRONAT I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

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

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

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

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

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU BONDRONAT

Jest ważne, by przyjmować lek Bondronat we właściwym czasie i we właściwy sposób. Spowodowane jest to możliwością wystąpienia podrażnienia, zapalenia lub owrzodzenia przełyku. Przełyk jest to przewód łączący jamę ustną z żołądkiem.

Należy zaprzestać przyjmowania leku Bondronat i natychmiast zgłosić się do lekarza, w przypadku wystąpienia silnego bólu w klatce piersiowej, silnego bólu podczas przełykania jedzenia lub napojów, występowania nudności lub wymiotów.

Kiedy nie stosować leku Bondronat

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie (nadwrażliwość) na kwas ibandronowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku Bondronat wymienionych w punkcie 6.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia przełyku (przewód łączący jamę ustną z żołądkiem), takie jak zwężenie lub utrudnione przełykanie

- jeśli pacjent nie jest w stanie utrzymać pozycji stojącej lub siedzącej nieprzerwanie przynajmniej przez jedną godzinę (60 minut)
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występowało małe stężenie wapnia w surowicy.

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

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Bondronat

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie (nadwrażliwość) na inne bisfosfoniany
- w przypadku występowania jakichkolwiek zaburzeń związanych z przełykaniem lub trawieniem
- w przypadku dużego lub małego stężenia witaminy D lub innego zaburzenia przemiany mineralnej
- w przypadku występowania choroby nerek
- w przypadku występowania nietolerancji galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespołu złego wchłaniania glukozy-galaktozy

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewien) należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Bondronat.

W przypadku leczenia stomatologicznego lub planowanych zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej, należy poinformować lekarza stomatologa o przyjmowaniu leku Bondronat.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty, ponieważ lek Bondronat może wpływać na działanie innych leków. Tak samo, inne leki mogą modyfikować działanie leku Bondronat.

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

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

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

Kiedy przyjmować inne leki

Nie należy przyjmować leków ani żadnych innych preparatów uzupełniających przynajmniej 6 godzin przed przyjęciem leku Bondronat. Po przyjęciu leku Bondronat należy odczekać 30 minut zanim przyjmie się jakikolwiek inny lek lub preparat uzupełniający niedobory wapnia i witamin.

Stosowanie leku Bondronat z jedzeniem i pićm

Jest ważne, by przyjmować lek Bondronat we właściwym czasie i we właściwy sposób. Aby uzyskać pełną informację dotyczącą czasu i sposobu przyjmowania leku, patrz „Stosowanie leku” w punkcie 3.

Ciąża i karmienie piersią

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

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie wiadomo, czy lek Bondronat wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn i urządzeń w ruchu. Należy poinformować lekarza, jeśli prowadzi się pojazdy i obsługuje się maszyny lub urządzenia w ruchu.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Bondronat

Lek Bondronat w postaci tabletek zawiera cukier nazywany laktozą. W przypadku występowania nietolerancji lub trudności w trawieniu niektórych cukrów, należy o tym poinformować lekarza przed przyjęciem tego leku.

3. JAK STOSOWAĆ BONDRONAT

Bondronat należy przyjmować zawsze zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

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

Stosowanie leku

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

Aby zmniejszyć ryzyko, należy przestrzegać poniższych instrukcji:

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

Ile leku należy przyjąć

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Bondronat

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

Pominięcie zastosowania leku Bondronat

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

Przerwanie stosowania leku Bondronat

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

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Bondronat może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one występują.

Należy przerwać stosowanie leku Bondronat i niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli nasili się którykolwiek z poważnych objawów niepożądanych - może wystąpić konieczność natychmiastowego podania leków:

- wysypka, świąd, opuchnięcie twarzy, warg, języka, gardła z trudnościami w oddychaniu, Może to być oznaką alergii na lek.
- ból w jamie ustnej lub ból szczęki.
- silny ból w klatce piersiowej, silny ból podczas przełykania jedzenia lub napojów, nudności lub wymioty. Może to być oznaką uszkodzenia przełyku.
- silny ból żołądka, wymioty w których może być krew. Może to być oznaką krwawienia z owrzodzeń żołądka lub zapalenia błony śluzowej żołądka.
- ból oka lub zapalenie oka (jeśli występują długotrwale).

Inne możliwe działania niepożądane

Często (dotyczy mniej niż 1 na 10 pacjentów):

- zmęczenie
- bóle brzucha, niestrawność
- nudności, zapalenie przełyku (zgaga)
- zmniejszenie stężenia wapnia we krwi.

Niezbyt często (dotyczy mniej niż 1 na 100 pacjentów):

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

Rzadko (dotyczy mniej niż 1 pacjenta na 1000)

- ból oka lub zapalenie oka
- w rzadkich przypadkach mogą wystąpić nietypowe złamania kości udowej szczególnie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Należy zwrócić się do lekarza w przypadku pojawienia się bólu, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie, ponieważ może to już wcześniej wskazywać na prawdopodobieństwo wystąpienia złamania kości udowej.

Bardzo rzadko (dotyczy mniej niż 1 na 10000 pacjentów)

- stan obejmujący zmiany w kości żuchwy, tak zwana martwica kości żuchwy.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK BONDRONAT

- Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie należy stosować leku Bondronat po upływie terminu ważności, który jest zamieszczony na blistrze i na pudełku tekturowym po wyrazie EXP. Data ważności oznacza ostatni dzień miesiąca.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie może uchronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Bondronat

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

Inne składniki leku to:

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

Jak wygląda lek Bondronat i co zawiera opakowanie

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

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Wytwórca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dla Pacjenta: Informacja dla Użytkownika

Bondronat 6 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji kwas ibandronowy

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiadomić o nich lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST BONDRONAT I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

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

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

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

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

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

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU BONDRONAT

Kiedy nie stosować leku Bondronat

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

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

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Bondronat:

- jeśli u pacjenta występuje uczulenie (nadwrażliwość) na inne bisfosfoniany
- w przypadku dużego lub małego stężenia witaminy D lub innego zaburzenia przemiany mineralnej
- w przypadku występowania choroby nerek.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewien) należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Bondronat.

W przypadku leczenia stomatologicznego lub planowanych zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej, należy poinformować lekarza stomatologa o przyjmowaniu leku Bondronat.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Bondronat może wpływać na działanie innych leków. Tak samo, inne leki mogą modyfikować działanie leku Bondronat.

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

Ciąża i karmienie piersią

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

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy lek Bondronat wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn i urządzeń w ruchu. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent chce prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny lub urządzenia w ruchu.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Bondronat

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

3. JAK STOSOWAĆ BONDRONAT

Stosowanie leku

- Lek Bondronat podawany jest przez lekarza lub personel medyczny.
- Lek Bondronat podawany jest w postaci wlewu dożylnego.

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

Ile leku należy przyjąć

Lekarz określi ilość leku Bondronat, jaką pacjent będzie otrzymywał, w zależności od choroby.

Jeśli u pacjenta stwierdzono raka piersi z przerzutami do kości, zalecana dawka to 1 fiołka (6 mg) co 3-4 tygodnie, w postaci wlewu dożylnego trwającego nie krócej niż 15 minut.

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

Lekarz może dostosować dawkę i czas trwania wlewu, jeśli pacjent ma chore nerki.

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

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

- wysyka, świąd, opuchnięcie twarzy, warg, języka, gardła z trudnościami w oddychaniu, Może to być oznaką alergii na lek
- trudności w oddychaniu.
- ból w obrębie jamy ustnej lub ból szczęki.
- ból oka lub zapalenie oka (jeśli występują długotrwale).

Inne możliwe działania niepożądane

Bardzo często (dotyczy więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- wzrost temperatury ciała.

Często (dotyczy mniej niż 1 na 10 pacjentów)

- bóle brzucha, niestrawność, wymioty lub biegunka
- małe stężenie wapnia i fosforanów w surowicy
- zmiany w wynikach badań krwi, takich jak gamma glutamylotransferazy, kreatyniny
- zaburzenia serca: blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego,
- objawy grypopodobne (takie jak gorączka, dreszcze, bóle kostne i bóle mięśniowe). Objawy te zazwyczaj ustępują w ciągu kilku godzin lub dni
- ból lub napięcie mięśni
- bóle głowy, zawroty głowy, uczucie osłabienia
- uczucie pragnienia, ból gardła, zaburzenia smaku
- obrzęki nóg lub stóp
- bóle stawowe, zapalenie stawów inne problemy dotyczące stawów
- zaburzenia przytarczyc
- stłuczenia
- zakażenia
- zaburzenia wzroku zwane zaćmą
- problemy skórne
- problemy dotyczące zębów.

Niezbyt często (dotyczy mniej niż 1 na 100 pacjentów)

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

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

Rzadko (dotyczy mniej niż 1 pacjenta na 1000)

- ból oka lub zapalenie oka
- w rzadkich przypadkach mogą wystąpić nietypowe złamania kości udowej szczególnie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Należy zwrócić się do lekarza w przypadku pojawienia się bólu, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie, ponieważ może to już wcześniej wskazywać na prawdopodobieństwo wystąpienia złamania kości udowej.

Bardzo rzadko (dotyczy mniej niż 1 pacjenta na 10 000)

- stan obejmujący zmiany w kości żuchwy, tak zwana martwica kości żuchwy.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie,

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK BONDRONAT

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

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Bondronat

- Substancją czynną jest kwas ibandronowy. Jedna fiolka z 6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 6 mg kwasu ibandronowego (w postaci 6,75 mg jednowodnej soli jednosodowej kwasu ibandronowego)
- Inne składniki leku to sodu chlorek, kwas octowy, sodu octan oraz woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Bondronat i co zawiera opakowanie

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

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Wytwórca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia.

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

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawkowanie / Czas wlewu ¹	Objętość wlewu ²
$50 \leq CL_{Cr} < 80$	6 mg / 15 minut	100 ml
$30 \leq CL_{Cr} < 50$	4 mg / 1 godzinę	500 ml
< 30	2 mg / 1 godzinę	500 ml

¹ Podawanie co 3 do 4 tygodni

² 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy

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

Dawkowanie: Leczenie hiperkalcemii spowodowanej chorobą nowotworową

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

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

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

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

lub

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

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

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

Sposób i droga podania

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

W tym celu należy przygotować zawartość fiolki w następujący sposób:

- hiperkalcemia – dodać do 500 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 500 ml 5% roztworu glukozy; sporządzony w ten sposób roztwór należy podawać przez 1-2 godziny.
- zapobieganie incydentom ze strony układu kostnego – dodać do 100 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 100 ml 5% roztworu glukozy; sporządzony w ten sposób roztwór podawać przez co najmniej 15 minut. Patrz również powyżej dawkowanie leku u pacjentów z niewydolnością nerek.

Uwaga:

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

Rozcieńczone roztwory przeznaczone są do jednorazowego użycia. Należy używać wyłącznie przejrzystych roztworów, bez obecności cząstek.

Zaleca się, aby po rozcieńczeniu produkt został natychmiast użyty (patrz punkt 5 tej ulotki "JAK PRZECHOWYWAĆ LEK BONDRONAT").

Ponieważ omyłkowe podanie preparatu dotętniczo, co w tym wypadku nie jest zalecane, jak również poza żyłę, może prowadzić do uszkodzenia tkanek, należy zawsze upewnić się, że lek Bondronat w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji jest podawany dożylnie.

Częstość podawania

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

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

Czas trwania leczenia

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

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

Przedawkowanie

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

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