

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bondronat 2 mg koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s 2 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 2 mg acidum ibandronicum (jako natrii ibandronas monohydricus).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

Čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Bondronat je indikován u dospělých pacientů k

- prevenci kostních příhod (patologických zlomenin, kostních komplikací, které vyžadují radiologickou nebo chirurgickou léčbu) u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami
- léčbě hyperkalcemie vyvolané nádorem s výskytem nebo bez výskytu metastáz

4.2 Dávkování a způsob podání

Pacienti léčení přípravkem Bondronat mají obdržet příbalovou informaci a kartu pacienta.

Léčba Bondronatem by měla být zahájena pouze lékařem se zkušenostmi s léčbou onkologického onemocnění.

Dávkování

Prevence kostních příhod u pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami

Doporučené dávkování v prevenci kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami je 6 mg ve formě intravenózní injekce podávané každé 3-4 týdny. Jednotlivá dávka by měla být podána infuzí trvající alespoň 15 minut.

Kratší doba (tj. 15 min) infuze by měla být použita pouze u pacientů s normální funkcí ledvin nebo s mírně zhoršenou funkcí ledvin. Nejsou k dispozici žádné údaje charakterizující užití kratší doby infuze u pacientů s clearancí kreatininu pod 50 ml/min. Předepisující lékař by měl věnovat pozornost doporučení o dávkování a podávání přípravku této skupině pacientů, které je uvedeno v odstavci *Pacienti s onemocněním ledvin* (viz bod 4.2).

Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem

Před léčbou Bondronatem musí být pacienti adekvátně rehydratováni 0,9% roztokem chloridu sodného. Je třeba brát v úvahu stupeň závažnosti hyperkalcemie stejně jako typ nádoru. Pacienti s osteolytickými metastázami kostí potřebují obecně nižší dávky než pacienti s humorálním typem hyperkalcemie. U většiny pacientů s těžkou hyperkalcemií (albuminem korigovaný sérový vápník* ≥ 3 mmol/l nebo ≥ 12 mg/dl) postačuje jednotlivá dávka 4 mg. U pacientů s mírnou hyperkalcemií

(albuminem korigovaný sérový vápník < 3 mmol/l nebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Nejvyšší dávka použitá v klinických studiích byla 6 mg, ale tato dávka se neprojevila vyšším účinkem.

* Poznámka: koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku se vypočte následujícím způsobem:

Koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku (mmol/l) = vápník v séru (mmol/l) - [0,02 x albumin (g/l)] + 0,8

Nebo

Koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku (mg/dl) = vápník v séru (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumin (g/dl)]

Hodnoty albuminem korigovaného sérového vápníku v mmol/l lze převést na mg/dl vynásobením 4.

Ve většině případů může být zvýšená hladina sérového vápníku snížena na normální hladinu během 7 dnů. Střední doba recidivy (znovuvýšení albuminem korigovaného sérového vápníku nad 3 mmol/l) byla 18 - 19 dnů při dávkách 2 mg a 4 mg. Střední doba recidivy při dávce 6 mg byla 26 dnů.

Omezený počet pacientů (50 pacientů) dostal druhou infuzi z důvodů hyperkalcemie. Léčbu je třeba opakovat v případě vracející se hyperkalcemie nebo při nedostatečné účinnosti.

Bondronat koncentrát pro infuzní roztok má být podáván jako intravenózní infuze po dobu minimálně 2 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou jaterních funkcí

Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou renálních funkcí

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin ($CL_{Cr} \geq 50$ a < 80 ml/min) není úprava dávky nutná.

U pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{Cr} \geq 30$ a < 50 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), kteří jsou léčeni z důvodu prevence kostních příhod, by se měla dodržovat následující dávkovací doporučení (viz bod 5.2):

Clearance kreatininu (ml/min)	Dávka	Objem ¹ a doba ² infuze
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml koncentráту pro infuzní roztok)	100 ml po dobu 15 min
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml koncentráту pro infuzní roztok)	500 ml po dobu 1 hodiny
< 30	2 mg (2 ml koncentráту pro infuzní roztok)	500 ml po dobu 1 hodiny

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

² Při podávání každé 3 až 4 týdny

U pacientů s nádorovým onemocněním a $CL_{Cr} < 50$ ml/min nebyla doba infuze trvající 15 minut dosud studována.

Starší pacienti (>65 let)

Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Bondronat stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Intravenózní podání.

Obsah injekční lahvičky má být použit následujícím způsobem:

- Prevence kostních příhod – obsah přidat ke 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo ke 100 ml 5% roztoku glukózy a aplikovat infuzi po dobu nejméně 15 minut. Viz také bod výše týkající se dávkování u pacientů s poruchou renálních funkcí
- Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem – obsah přidat k 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo k 500 ml 5% roztoku glukózy a aplikovat infuzi po dobu minimálně 2 hodin

Pouze k jednorázovému použití. Měl by být použit pouze čirý roztok bez jakýchkoli částic.

Bondronat koncentrát pro infuzní roztok se aplikuje jako intravenózní infuze.

Je nutno ve zvýšené míře dbát na to, aby nebyl přípravek Bondronat koncentrát pro infuzní roztok podán intraarteriálně nebo paravenózně, neboť by mohlo dojít k poškození tkáně.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Hypokalcemie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s poruchami kostního a minerálního metabolismu

Před zahájením léčby Bondronatem u metastatického poškození kostí je vhodné účinně léčit hypokalcemii a další poruchy kostního a minerálního metabolismu.

U všech pacientů je důležitý dostatečný přísun vápníku a vitamínu D. V případě jejich nedostatečného přísunu ve stravě by pacienti měli dostávat doplňky vápníku a/nebo vitamínu D.

Anafylaktická reakce/šok

U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy anafylaktické reakce/shoku včetně příhod končících úmrtím.

Pokud je podávána intravenózní injekce přípravku Bondronat, je třeba, aby byla dostupná vhodná lékařská péče a zajištěno odpovídající sledování pacienta. Jestliže se objeví anafylaktické nebo jiné závažné hypersenzitivní/alergické reakce, okamžitě ukončete podávání injekce a zahajte příslušnou léčbu.

Osteonekróza čelisti

Osteonekróza čelisti byla velmi vzácně hlášena v poregistračním sledování u onkologických pacientů léčených přípravkem Bondronat (viz bod 4.8).

U pacientů s nezahojenými otevřenými lézemi měkkých tkání dutiny ústní má být zahájení léčby nebo nového cyklu léčby odloženo.

U pacientů se souběžnými rizikovými faktory se před léčbou přípravkem Bondronat doporučuje zubní vyšetření s případným preventivním ošetřením a zhodnocení přínosů a rizik pro daného pacienta.

Při hodnocení rizika vzniku osteonekrózy čelisti u daného pacienta mají být zohledněny následující rizikové faktory:

- účinnost léčivého přípravku, který inhibuje kostní resorpci (vyšší riziko u vysoce účinných přípravků), cesta podání (vyšší riziko pro parenterální podání) a kumulativní dávka bisfosfonátů
- nádorové onemocnění, komorbidita (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření
- souběžná léčba: kortikosteroidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku
- nedostatečná ústní hygiena, periodontální onemocnění, špatně padnoucí zubní protéza, předchozí zubní onemocnění, invazivní stomatologické zákroky např. trháni zubů.

Lékař má všem pacientům doporučit správnou ústní hygienu, pravidelné zubní prohlídky a okamžité hlášení jakýchkoliv příznaků v ústní dutině, jako je kývání zubů, bolest nebo otok nebo nehojící se rány nebo výtok během léčby přípravkem Bondronat. Během léčby mají být invazivní stomatologické zákroky prováděny pouze po pečlivém zvážení a mají být prováděny s časovým odstupem od podání přípravku Bondronat.

Plán léčby pacientů s osteonekrózou čelisti má být vytvořen v těsné spolupráci mezi ošetřujícím lékařem a stomatologem nebo zubním chirurgem s odbornou znalostí osteonekrózy čelisti. Je-li to možné, má být zváženo dočasné vysazení přípravku Bondronat, dokud se stav nevyřeší a dokud nedojde ke zmírnění souvisejících rizikových faktorů.

Osteonekróza zevního zvukovodu

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

Atypické zlomeniny femuru

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru, zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. Tyto příčné nebo krátké šikmé zlomeniny se mohou objevit kdekoli v celé délce femuru od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu nebo bez souvislosti s ním a u některých pacientů se mohou projevovat bolestí ve stehně nebo tříse, často sdružené na zobrazovacích vyšetřeních s obrazem typickým pro stresové zlomeniny (neobvyklé nízkotraumatické zlomeniny, v angličtině známé jako „insufficiency fractures“), a to týdny až měsíce před manifestací kompletní zlomeniny kosti stehenní. Zlomeniny jsou často oboustranné, proto je nutné u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin.

U pacientů, u kterých je podezření na atypickou zlomeninu femuru, je třeba při hodnocení jejich stavu zvážit i přerušení léčby bisfosfonáty, a to na základě zhodnocení prospěchu a rizika léčby u jednotlivého pacienta.

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásili jakoukoli bolest v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit z hlediska možné neúplné zlomeniny femuru.

Pacienti s poruchou renálních funkcí

Klinické studie neprokázaly, že by při dlouhodobé léčbě Bondronatem docházelo ke zhoršení renálních funkcí. Nicméně se doporučuje na základě zhodnocení klinického stavu každého pacienta sledovat při léčbě Bondronatem renální funkce, hladinu vápníku, fosfátu a hořčíku vséru (viz bod 4.2).

Pacienti s poruchou jaterních funkcí

Z důvodu nedostačujících klinických údajů není možné doporučit dávkování u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (viz bod 4.2).

Pacienti se srdeční poruchou

U pacientů ohrožených rozvojem srdečního selhání je třeba zabránit převodnění.

Pacienti se známou hypersenzitivitou na jiné bisfosfonáty

Opatrnosti je třeba u pacientů se známou hypersenzitivitou na jiné bisfosfonáty.

Pomocné látky se známým účinkem

Přípravek Bondronat v podstatě neobsahuje sodík.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolické interakce se nepředpokládají, vzhledem k tomu, že kyselina ibandronová neinhibuje hlavní lidské hepatické izoenzymy P450 a bylo prokázáno, že neindukuje systém hepatického cytochromu P 450 u potkanů (viz bod 5.2). Kyselina ibandronová se vylučuje pouze renální sekrecí a neprochází žádnou metabolickou přeměnou.

Zvýšená opatrnost se doporučuje při podávání bisfosfonátů souběžně s aminoglykosidy, neboť obě látky snižují koncentraci vápníku v séru na delší dobu. Je třeba také věnovat pozornost možnému rozvoji souběžné hypomagnezemie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání kyseliny ibandronové těhotným ženám nejsou k dispozici potřebné údaje. Studie u potkanů prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko u lidí není známo. Proto Bondronat nemá být těhotným ženám podáván.

Kojení

Není známo, zda se kyselina ibandronová vylučuje do lidského mléka. Studie u kojících potkanů prokázaly po nitrožilním podání kyseliny ibandronové přítomnost její nízké koncentrace v mléce. Kojícím ženám Bondronat nemá být podáván.

Fertilita

Údaje týkající se účinků kyseliny ibandronové u člověka nejsou k dispozici. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala fertilitu. Ve studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala fertilitu při vysokých denních dávkách (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlášených nežádoucích účinků lze předpokládat, že přípravek Bondronat nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejzávažnější hlášené nežádoucí účinky jsou anafylaktická reakce/šok, atypické zlomeniny femuru, osteonekróza čelisti a oční záněty (viz odstavec „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a bod 4.4).

Při hyperkalcemii vyvolané nádorem je léčba nejčastěji doprovázena zvýšením tělesné teploty. Méně často je hlášen pokles sérového vápníku pod normální hodnotu (hypokalcemie). Ve většině případů není vyžadována žádná specifická léčba a příznaky odezní v průběhu několika hodin/dnů.

V prevenci kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami je léčba nejčastěji spojena s astenií doprovázenou zvýšením tělesné teploty a bolestí hlavy.

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky z klíčových studií fáze III (Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem: 311 pacientů léčených Bondronatem 2 mg nebo 4 mg; Prevence kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami: 152 pacientů léčených Bondronatem 6 mg), a po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů dle databáze MedDRA a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány podle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené po intravenózním podání přípravku Bondronat

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	Infekce	Cystitida, vaginitida, orální kandidóza			
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené		Benigní novotvar kůže			
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie, dyskrazie krve			
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita†, bronchospasmus†, angioedém†, anafylaktická reakce/šok†*	Exacerbace astmatu†
Endokrinní poruchy	Porucha příštítných tělísek				
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalcemie**	Hypofosfatemie			
Psychiatrické poruchy		Porucha spánku, úzkost, afektivní labilita			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závratě, dysgeuzie (zkreslená chuť)	Cerebrovaskulární poruchy, léze nervového kořene, amnézie, migréna, neuralgie, hypertonie, hyperestézie, cirkumorální parestezie, parosmie			
Poruchy oka	Katarakta		Zánět oka†**		

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu		Hluchota			
Srdeční poruchy	Raménková blokáda	Ischemie myokardu, kardiovaskulárn í poruchy, palpitace			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngitida	Plicní edém, stridor			
Gastrointestin ální poruchy	Průjem, zvracení, dyspepsie, gastrointestiná l-ní bolesti, zubní onemocnění	Gastroenteritida, gastritida, vřed úst, dysfagie, cheilitida			
Poruchy jater a žlučových cest		Cholecystolitiáz a			
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní onemocnění, ekchymóza	Vyrážka, alopecie		Stevens- Johnsonův syndrom†, erythema multiforme†, bulózní dermatitida†	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Osteoartritida, myalgie, artralgie, kloubní onemocnění, bolest kostí		Atypické subtrochanteri- cké a diafyzární zlomeniny femuru†	Osteonekró- za čelisti†** Osteonekróz a zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů) †	
Poruchy ledvin a močových cest		Močová retence, cysta ledviny			
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Pánevní bolest			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie, onemocnění podobné chřipce**, periferní edém, astenie, žízeň	Hypotermie			

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Vyšetření	Zvýšení gamaglutamyl- transferázy, zvýšení kreatininu	Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti			
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Poranění, bolest v místě injekce			

**Viz další informace níže

†Identifikovány po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypokalcemie

Snížené vylučování kalcia ledvinami může být doprovázeno poklesem hladiny fosfátů v séru, které nevyžaduje terapeutický zásah. Hladina vápníku v séru může klesnout na hypokalcemické hodnoty.

Onemocnění podobné chřipce

Objevily se příznaky podobné chřipce zahrnující horečku, třesavku, bolesti kostí a/nebo svalů. Ve většině případů nebylo zapotřebí zvláštní léčby a příznaky za pár hodin/dnů odezněly.

Osteonekróza čelisti

Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti převážně u pacientů s nádorovým onemocněním léčených přípravky, které inhibují kostní resorpci, jako je kyselina ibandronová (viz bod 4.4). Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti v poregistračním sledování pro kyselinu ibandronovou.

Zánět oka

Při podávání kyseliny ibandronové byly hlášeny oční zánětlivé reakce, jako jsou uveitida, episkleritida, skleritida. V některých případech tyto nežádoucí reakce neustoupily, dokud podávání kyseliny ibandronové nebylo ukončeno.

Anafylaktická reakce/šok

U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy anafylaktické reakce/shoku včetně příhod končících úmrtím.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zkušenosti s akutní otravou Bondronatem koncentrátem pro infuzní roztok dosud nejsou. Vzhledem k tomu, že v preklinických studiích s vysokými dávkami přípravku byly toxicitou nejvíce postiženy játra a ledviny, je nutné jejich činnost během léčby monitorovat. Klinicky závažnou hypokalcemii lze upravit intravenózním podáním glukonanu vápenatého.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčivé přípravky ovlivňující stavbu a mineralizaci kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05BA06.

Kyselina ibandronová patří do skupiny bisfosfonátových sloučenin, které mají specifický účinek na kosti. Její selektivní působení na kostní tkáň je založeno na vysoké afinitě bisfosfonátů ke kostním minerálům. Bisfosfonáty inhibují aktivitu osteoklastů, ale přesný mechanismus není dosud znám.

In vivo kyselina ibandronová zabraňuje pokusně způsobené destrukci kostí, která byla navozena přerušením funkcí gonád, retinoidy, nádory nebo extrakty z nádorů. Potlačení endogenní resorpce kostí bylo dokumentováno studiemi kinetiky ⁴⁵Ca a uvolněním radioaktivního tetracyklinu předtím zavedeného do kostry.

V dávkách, které byly zřetelně vyšší než je farmakologicky účinná dávka, neměla kyselina ibandronová žádný účinek na mineralizaci kostí.

Pro resorpci kosti při malignitě je typická nadměrná resorpce, která není vyrovnána odpovídající novotvorbou kosti. Kyselina ibandronová selektivně inhibuje aktivitu osteoklastů, což vede ke zpomalení kostní resorpce a tím k sníženému výskytu kostních komplikací u maligních onemocnění.

Klinické studie léčby nádorem vyvolané hyperkalcemie

Klinické studie hyperkalcemie u malignit ukázaly, že inhibiční efekt kyseliny ibandronové na tumory indukovanou osteolýzu, a zvláště na nádorem vyvolanou hyperkalcemii, je charakterizován poklesem hladiny sérového vápníku a poklesem vylučování vápníku močí.

V dávkování doporučeném pro léčbu byly zjištěny následující četnosti odezvy s odpovídajícím intervalem spolehlivosti na základě výsledků klinických studií u pacientů se vstupní koncentrací albuminem korigovaného sérového vápníku $\geq 3,0$ mmol/l po náležité rehydrataci.

Dávka kyseliny ibandronové	% pacientů s odpovědí	90% interval spolehlivosti
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

U těchto pacientů dostávajících výše uvedené dávky byl průměrný čas pro dosažení normokalcémie 4 - 7 dnů. Průměrná doba recidivy (návrat albuminem korigovaného sérového vápníku nad 3,0 mmol/l) byla 18 až 26 dnů.

Klinické studie prevence kostních příhod u pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami

Klinické studie u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami ukázaly, že zde existuje na dávce závislý inhibiční účinek na osteolýzu kostí, který lze hodnotit markery kostní resorpce, a na dávce závislý účinek na kostní příhody.

Prevence kostních komplikací u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami při intravenózním podání 6 mg Bondronatu byla hodnocena v jedné randomizované placebem kontrolované klinické studii fáze III, která trvala 96 týdnů. Patientky s karcinomem prsu a radiologicky potvrzenými kostními metastázami byly randomizovány do skupin léčených placebem (158 pacientek) nebo 6 mg Bondronatu (154 pacientek). Výsledky těchto studií jsou shrnuty níže.

Primární výsledný ukazatel účinnosti

Primárním výsledným ukazatelem účinnosti v klinické studii byla doba do objevení se kostní komplikace (SMPR). Jednalo se o sloučený výsledný ukazatel, do kterého patřily následující kostní komplikace (SREs):

- ozařování kosti z indikace léčby zlomeniny nebo hrozící zlomeniny
- chirurgická léčba zlomenin
- zlomeniny obratlů
- nevertebrální zlomeniny

Analýza SMPR byla korigovaná na čas a zohledňovala skutečnost, že jedna nebo více příhod, které se staly v odstupu 12 týdnů, mohou navzájem souviset. Vícečetné příhody jsou tedy pro účely analýzy započítány pouze jednou. Údaje z této studie prokázaly významný přínos léčby intravenózně podávaným Bondronatem 6 mg oproti placebu z hlediska snížení počtu SRE při hodnocení parametru SMPR ($p = 0,004$). Počet SRE byl také významně nižší při léčbě Bondronatem 6 mg a oproti placebu došlo k 40% snížení rizika SRE (relativní riziko 0,6, $p = 0,003$). Výsledky hodnocení účinnosti jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2 Výsledky hodnocení účinnosti (pacienti s karcinomem prsu a s kostními metastázami)

	Všechny kostní komplikace (SREs)		
	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	Hodnota P
SMPR (na jednoho pacienta a rok)	1,48	1,19	$p=0,004$
Počet příhod (na jednu pacientku)	3,64	2,65	$p=0,025$
Relativní riziko SRE	-	0,60	$p=0,003$

Sekundární výsledné ukazatele účinnosti

Při léčbě intravenózně podávaným Bondronatem v dávce 6 mg bylo ve srovnání s placebem zjištěno statisticky významné zlepšení skóre bolesti kostí. Stupeň zmírnění bolesti byl po celou dobu trvání studie setrvale pod úrovní, která byla při zahájení studie, a při srovnání s placebem byl provázen významným snížením spotřeby analgetik. Zhoršení při hodnocení kvality života bylo ve skupině léčené Bondronatem menší než ve skupině léčené placebem. Shrnutí sekundárních výsledných parametrů je uvedeno v tabulce 3.

Tabulka 3 Sekundární výsledné parametry účinnosti (pacienti s karcinomem prsu s kostními metastázami)

	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	Hodnota P
Bolesti kostí *	0,21	-0,28	$p<0,001$
Potřeba analgetik *	0,90	0,51	$p=0,083$
Kvalita života *	-45,4	-10,3	$p=0,004$

* Průměrná změna od vstupního vyšetření do posledního hodnocení

U pacientek léčených Bondronatem byl také zjištěn významný pokles markerů kostní resorpce v moči (pyridinolin a deoxypyridinolin), který byl ve srovnání s placebem statisticky významný.

Ve studii zahrnující 130 pacientů s metastazujícím karcinomem prsu byla srovnávána bezpečnost přípravku Bondronat podávaného v infuzi trvající 1 hodinu oproti infuzi trvající 15 minut. Z hlediska

indikátorů funkce ledvin nebyl pozorován žádný rozdíl. Celkový profil nežádoucích příhod vyskytujících se po 15minutové infuzi kyseliny ibandronové byl ve shodě se známým bezpečnostním profilem po delší době infuze a v souvislosti s infuzí trvající 15 minut nebyly zaznamenány žádné nové skutečnosti týkající se bezpečnosti přípravku.

U pacientů s nádory a s clearance kreatininu < 50 ml/min nebyla infuze trvající 15 minut dosud studována.

Pediatrická populace (viz body 4.2 a 5.2)

U dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Bondronat stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po dvouhodinové infuzi 2, 4 a 6 mg kyseliny ibandronové jsou farmakokinetické parametry přímo úměrné výši podané dávky.

Distribuce

Po prvotním systémovém rozptýlení se kyselina ibandronová rychle váže na kostní tkáň nebo se vylučuje do moči. U lidí je účinný terminální distribuční objem nejméně 90 litrů a množství léku, které se dostane do kosti, se odhaduje na 40-50 % množství, které se dostane do krevního oběhu. Vazba na bílkoviny lidské plazmy je v terapeutických koncentracích přibližně 87 % a tak nejsou interakce s jinými léčivými přípravky v důsledku vytěsňování z této vazby pravděpodobné.

Biotransformace

Žádné důkazy nenasvědčují tomu, že by u zvířat nebo lidí podléhala kyselina ibandronová metabolické přeměně.

Eliminace

Rozpětí zjištěných poločasů je široké a závisí na dávce a citlivosti zvolené vyšetřovací metody, ale zjevný terminální poločas se pohybuje v rozpětí 10 - 60 hodin. Časné plazmatické koncentrace však klesají rychle a dosahují 10 % maximální koncentrace za 3 a 8 hodin po nitrožilním respektive perorálním podání. Při nitrožilním podání kyseliny ibandronové jednou za 4 týdny po dobu 48 týdnů nebyly zjištěny projevy systémové kumulace.

Celková clearance ibandronové kyseliny je nízká s průměrnou hodnotou v rozpětí 84 -160 ml/min. Renální clearance (přibližně 60 ml/min u zdravých žen po menopauze) tvoří 50 – 60 % celkové clearance a souvisí s clearance kreatininu. Rozdíl mezi zjevnou celkovou a renální clearance odpovídá stupni vychytání látky v kosti.

Sekreční cesta se nepřekrývá s žádným ze známých kyselých nebo zásaditých transportních systémů, které se podílejí na vylučování jiných léčivých látek. Kyselina ibandronová dále neinhibuje hlavní lidské hepatické izoenzymy P450 a neindukuje systém hepatického cytochromu P 450 u potkanů.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví

Biologická dostupnost a farmakokinetika kyseliny ibandronové jsou u mužů i žen podobné.

Rasa

Žádné důkazy nenasvědčují tomu, že by chování kyseliny ibandronové v organismu bylo odlišné u různých etnických skupin bělochů a Asiatů. Od pacientů afroamerického původu je k dispozici pouze velmi malé množství údajů.

Pacienti s onemocněním ledvin

U pacientů s různým stupněm poškození funkce ledvin souvisí expozice kyselině ibandronové s clearance kreatininu (CLCr). U jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin (střední hodnota CLCr =

21,2 ml/min) byla střední hodnota AUC_{0-24h} , korigovaná na dávku, o 110 % vyšší v porovnání se zdravými dobrovolníky. V klinické farmakologické studii WP18551 bylo zjištěno, že po jediné intravenózní dávce 6 mg (15minutová infuze) se průměrná AUC_{0-24} u subjektů s mírným stupněm poškození ledvin zvýšila o 14 % (průměrná odhadovaná CL_{cr} = 68,1 ml/min) a u subjektů se středním stupněm poškození ledvin o 86 % (průměrná odhadovaná CL_{cr} = 41,2 ml/min) ve srovnání se zdravými dobrovolníky (průměrná odhadovaná CL_{cr} = 120 ml/min). Průměrná hodnota C_{max} se u pacientů s mírným stupněm poškození ledvin nezvýšila a u pacientů se středním stupněm poškození ledvin byla zvýšena o 12 %. U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin ($CL_{cr} \geq 50$ a < 80 ml/min) není úprava dávkování nutná. U pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{cr} \geq 30$ a < 50 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{cr} < 30$ ml/min), kteří jsou léčeni z důvodu prevence kostních příhod, je úprava dávkování doporučena (viz bod 4.2).

Pacienti s onemocněním jater (viz bod 4.2)

U pacientů s poškozením funkce jater nejsou pro kyselinu ibandronovou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Játra se na clearance kyseliny ibandronové zásadním způsobem nepodílejí, neboť tato kyselina se nemetabolizuje, nýbrž se vylučuje ledvinami a vychytává se v kosti. Proto u nemocných s porušenou funkcí jater není úprava dávkování nutná. Kromě toho je vazba kyseliny ibandronové v terapeutických koncentracích na plazmatické bílkoviny přibližně 87 %, takže hypoproteinémie v případě těžkého poškození funkce jater pravděpodobně nepovede k významnému zvýšení volné frakce ibandronové kyseliny v plazmě.

Starší pacienti (viz bod 4.2)

Ve víceproměnné analýze nebyl věk mezi nezávislými faktory, které ovlivňovaly hodnocené farmakokinetické parametry. Vzhledem k tomu, že s narůstajícím věkem dochází ke zhoršování renálních funkcí, je tento faktor třeba vzít v úvahu (viz bod poškození ledvin).

Pediatrická populace (viz body 4.2 a 5.1)

U pacientů mladších 18 let nejsou pro použití Bondronatu k dispozici žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozice u člověka, což svědčí o malém významu při použití. Podobně jako u ostatních bisfosfonátů bylo prokázáno, že primárním orgánem systémové toxicity jsou ledviny.

Mutagenita/Karcinogenita:

Karcinogenní potenciál nebyl pozorován. Testy genotoxicity nepřinesly žádné důkazy o genetickém účinku kyseliny ibandronové.

Reprodukční toxicita:

U potkanů a králíků, kterým byla podávána kyselina ibandronová intravenózně, nebyly zjištěny žádné důkazy o přímé fetální toxicitě nebo teratogenních účincích. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů se účinky na fertilitu sestávaly ze zvýšených preimplantačních ztrát při dávkách 1 mg/kg/den a vyšších. V reprodukčních studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala počet spermií při dávkách 0,3 a 1 mg/kg/den a snižovala fertilitu u samic při dávkách 1 mg/kg/den a u samic při dávkách 1,2 mg/kg/den. Nežádoucí účinky kyseliny ibandronové pozorované ve studiích reprodukční toxicity u potkanů odpovídaly očekávanému spektru pro tuto skupinu léčivých látek (bisfosfonáty). Patří mezi ně snížení počtu implantačních míst, narušení přirozené porodní činnosti (dystokie) a zvýšení výskytu viscerálních variací (syndrom ledvinné pánevky a ureteru) a abnormality zubů u první filiální generace potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Kyselina octová (99%)
Octan sodný
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Aby bylo možno vyloučit inkompatibilitu, může být Bondronat koncentrát pro infuzní roztok ředěn pouze izotonickým roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy.

Bondronat nesmí být mísen s roztoky obsahujícími vápník.

6.3 Doba použitelnosti

5 let
Po naředění: 24 hodin

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje před naředěním žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Po naředění: Uchovávejte při 2 °C - 8 °C (v chladničce).

Z mikrobiologického hlediska má být roztok spotřebován okamžitě. Pokud není spotřebován okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání plně v odpovědnosti uživatele a neměly by přesáhnout dobu 24 hodin při teplotě 2 - 8 °C, jestliže naředění proběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bondronat je dodáván v baleních obsahujících 1 injekční lahvičku (2 ml skleněná injekční lahvička ze skla typu I s bromobutylovou pryžovou zátkou).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.
Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/012/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. června 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 25. června 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bondronat 50 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg acidum ibandronicum (jako natrii ibandronas monohydricus).

Pomocné látky se známým účinkem:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Bílé až téměř bílé potahované tablety podlouhlého tvaru s vyraženým nápisem "L2" na jedné straně a "IT" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Bondronat je indikován u dospělých pacientů k prevenci kostních příhod (patologických zlomenin, kostních komplikací, které vyžadují radiologickou nebo chirurgickou léčbu) u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Bondronat by měla být zahájena pouze lékařem se zkušenostmi s léčbou onkologického onemocnění.

Dávkování

Doporučená dávka je jedna 50 mg potahovaná tableta denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou jaterních funkcí

Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou renálních funkcí

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin ($CL_{Cr} \geq 50$ and < 80 ml/min), není nutné upravovat dávku.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{Cr} \geq 30$ a < 50 ml/min) je doporučena úprava dávkování na jednu 50 mg potahovanou tabletu každý druhý den (viz bod 5.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) je doporučená dávka jedna 50 mg potahovaná tableta jednou týdně. Viz pokyny k dávkování výše.

Starší pacienti (>65 let)

Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Bondronat stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety Bondronatu je nutné užívat po celonočním lačnění (nejméně 6 hodin) a před prvním denním jídlem nebo nápojem. Před užitím tablet Bondronatu také nelze užívat žádné další léčivé přípravky a doplňky (včetně vápníku). Po požití tablety je třeba zůstat nalačno ještě dalších 30 minut. Kdykoliv v průběhu léčby tabletami Bondronatu je možné pít vodu (viz bod 4.5). Voda s vysokou koncentrací vápníku se nemá používat. Pokud jsou obavy ohledně možných vysokých hladin vápníku v kohoutkové vodě (tvrdá voda), doporučuje se použít balenou vodu s nízkým obsahem minerálů.

- Tablety je nutné spolknout celé a zapít plnou sklenicí vody (180 až 240 ml), pacient přitom musí sedět nebo stát ve vzpřímené poloze.
- Po dobu 60 minut po požití Bondronatu nesmějí pacienti ulehnout.
- Pacienti nemají tablety žvýkat, cucat nebo drtit z důvodu rizika vzniku vředů v orofaryngeální oblasti.
- Bondronat lze zapíjet jedinečně vodou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na kyselinu ibandronovou nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Hypokalcemie
- Abnormality funkce jícnu, které zpomalují jeho vyprazdňování, jako je zúžení nebo achalázie
- Neschopnost stát nebo zpříma sedět po dobu alespoň 60 minut po požití tablety

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s poruchami kostního a minerálového metabolismu

Před zahájením léčby Bondronatem je vhodné účinně léčit hypokalcemii a další poruchy kostního a minerálového metabolismu. U všech pacientů je důležitý dostatečný přísun vápníku a vitamínu D. V případě jejich nedostatečného přísunu ve stravě by pacienti měli dostávat doplňky vápníku a/nebo vitamínu D.

Gastrointestinální podráždění

Perorálně podávané bisfosfonáty mohou vyvolat lokální podráždění sliznic horního gastrointestinálního traktu. Vzhledem k těmto možným dráždivým účinkům a vzhledem k možnému zhoršení primárního onemocnění je nutné postupovat opatrně, pokud se Bondronat podává pacientům s aktivním onemocněním horního gastrointestinálního traktu (např. známý Barrettův jícen, dysfagie, jiné onemocnění jícnu, gastritida, duodenitida nebo vředy).

U pacientů, kterým jsou podávány perorální bisfosfonáty, byly hlášeny nežádoucí účinky jako ezofagitida, vředy a eroze jícnu, které byly v některých případech závažné a vyžadovaly hospitalizaci; zřídka byly spojené s krvácením nebo po nich došlo ke zúžení nebo perforaci jícnu. Riziko závažných nežádoucích účinků jícnu se jeví vyšší u pacientů, kteří nedodržují pokyny o dávkování, a/nebo kteří nadále užívají perorálně bisfosfonáty poté, co se u nich rozvinuly příznaky poukazující na podráždění jícnu. Pacienti by měli věnovat zvýšenou pozornost pokynům o dávkování a mají být schopni je dodržovat (viz bod 4.2).

Lékaři by si měli všimnout jakýchkoli projevů nebo příznaků signalizujících možnou reakci jícnu a pacienti případně upozornit, aby přestali užívat Bondronat a vyhledali lékařskou pomoc v případě, že

se u nich rozvine dysfágie, odynofágie, bolest za hrudní kostí nebo se objeví nově vzniklé pálení žáhy, nebo se tento příznak zhoršuje.

Zatímco v kontrolovaných klinických studiích nebylo pozorováno zvýšené riziko, při perorálním podávání bisfosfonátů po jejich uvedení na trh byly hlášeny případy žaludečních a dvanáctníkových vředů, z nichž některé byly závažné a spojené s komplikacemi.

Kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antirevmatika

Vzhledem k tomu, že sliznici trávicí trubice mohou také podráždit kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika (NSAIDS) a bisfosfonáty, je třeba dbát zvýšené opatrnosti při jejich současném užívání.

Osteonekróza čelisti

Osteonekróza čelisti byla velmi vzácně hlášena v poregistračním sledování u onkologických pacientů léčených přípravkem Bondronat (viz bod 4.8).

U pacientů s nezahojenými otevřenými lézemi měkkých tkání dutiny ústní má být zahájení léčby nebo nového cyklu léčby odloženo.

U pacientů se souběžnými rizikovými faktory se před léčbou přípravkem Bondronat doporučuje zubní vyšetření s případným preventivním ošetřením a zhodnocení přínosů a rizik pro daného pacienta.

Při hodnocení rizika vzniku osteonekrózy čelisti u daného pacienta mají být zohledněny následující rizikové faktory:

- účinnost léčivého přípravku, který inhibuje kostní resorpci (vyšší riziko u vysoce účinných přípravků), cesta podání (vyšší riziko pro parenterální podání) a kumulativní dávka bisfosfonátů
- nádorové onemocnění, komorbidita (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření
- souběžná léčba: kortikosteroidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku
- nedostatečná ústní hygiena, periodontální onemocnění, špatně padnoucí zubní protéza, předchozí zubní onemocnění, invazivní stomatologické zákroky např. trhání zubů.

Lékař má všem pacientům doporučit správnou ústní hygienu, pravidelné zubní prohlídky a okamžité hlášení jakýchkoliv příznaků v ústní dutině, jako je kývání zubů, bolest nebo otok nebo nehojící se rány nebo výtok během léčby přípravkem Bondronat. Během léčby mají být invazivní stomatologické zákroky prováděny pouze po pečlivém zvážení a mají být prováděny s časovým odstupem od podání přípravku Bondronat.

Plán léčby pacientů s osteonekrózou čelisti má být vytvořen v těsné spolupráci mezi ošetřujícím lékařem a stomatologem nebo zubním chirurgem s odbornou znalostí osteonekrózy čelisti. Je-li to možné, má být zváženo dočasné vysazení přípravku Bondronat, dokud se stav nevyřeší a dokud nedojde ke zmírnění souvisejících rizikových faktorů.

Osteonekróza zevního zvukovodu

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

Atypické zlomeniny femuru

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru, zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. Tyto příčné nebo krátké šikmé zlomeniny se mohou objevit kdekoli v celé délce femuru od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu nebo bez souvislosti s ním a u některých pacientů se mohou projevit bolestí ve stehně nebo třísele,

často sdružené na zobrazovacích vyšetřeních s obrazem typickým pro stresové zlomeniny (neobvyklé nízkotraumatické zlomeniny, v angličtině známé jako „insufficiency fractures“), a to týdnů až měsíců před manifestací kompletní zlomeniny kosti stehenní. Zlomeniny jsou často oboustranné, proto je nutné u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin.

U pacientů, u kterých je podezření na atypickou zlomeninu femuru, je třeba při hodnocení jejich stavu zvážit i přerušení léčby bisfosfonáty, a to na základě zhodnocení prospěchu a rizika léčby u jednotlivého pacienta.

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásili jakoukoli bolest v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit z hlediska možné neúplné zlomeniny femuru.

Renální funkce

Klinické studie neprokázaly, že by při dlouhodobé léčbě Bondronatem docházelo ke zhoršení renálních funkcí. Nicméně se doporučuje na základě zhodnocení klinického stavu každého pacienta sledovat při léčbě Bondronatem renální funkce, hladinu vápníku, fosfátu a hořčíku v séru.

Vzácné dědičné poruchy

Tablety Bondronatu obsahují laktózu, a proto by neměly být podávány pacientům se vzácnou dědičnou poruchou intolerance galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo při malabsorpci glukózy-galaktózy.

Pacienti se známou hypersenzitivitou na jiné bisfosfonáty

Opatrnosti je třeba u pacientů se známou hypersenzitivitou na jiné bisfosfonáty.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce mezi léčivými přípravky a potravinami

Výrobky s obsahem vápníku a dalších vícemocných kationtů (jako je hliník, hořčík nebo železo), včetně mléka a jiných potravin, mohou narušovat vstřebávání tablet Bondronatu. Proto je nutné počkat s požíváním těchto výrobků a jídla nejméně 30 minut po perorálním užití léku.

Biologická dostupnost tablet Bondronatu se snižuje přibližně o 75 %, pokud se podávají 2 hodiny po běžném jídle. Proto se doporučuje užívat tablety po celonočním lačnění (nejméně 6 hodin) a pacienti by měli zůstat nalačno nejméně 30 minut po užití léku (viz bod 4.2).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Metabolické interakce se nepředpokládají, vzhledem k tomu, že kyselina ibandronová neinhibuje hlavní lidské hepatické izoenzymy P450 a bylo prokázáno, že neindukuje systém hepatického cytochromu P 450 u potkanů (viz bod 5.2). Kyselina ibandronová se vylučuje pouze renální sekrecí a neprochází žádnou metabolickou přeměnou.

Antagonisté H₂ receptorů nebo jiné léčivé přípravky, které zvyšují pH žaludečního obsahu

U zdravých mužských dobrovolníků a žen po menopauze vedlo intravenózní podání ranitidinu ke zvýšení biologické dostupnosti kyseliny ibandronové o přibližně 20 % (což je v mezích běžného rozptylu biologické dostupnosti kyseliny ibandronové), patrně v důsledku snížené kyselosti žaludečního obsahu. Při souběžném podání Bondronatu a antagonistů H₂ receptorů nebo léčivých přípravků, které zvyšují pH žaludečního obsahu, není nutné upravovat dávkování.

Kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antirevmatika

Vzhledem k tomu, že kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika (NSAIDS) a bisfosfonáty mohou podráždít sliznici trávicí trubice, je třeba dbát zvýšené opatrnosti při jejich současném užívání (viz bod 4.4).

Aminoglykosidy

Zvýšená opatrnost se doporučuje při podávání bisfosfonátů souběžně s aminoglykosidy, neboť obě látky snižují koncentraci vápníku v séru na delší dobu. Je třeba také věnovat pozornost možnému rozvoji souběžné hypomagnezemie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání kyseliny ibandronové těhotným ženám nejsou k dispozici potřebné údaje. Studie u potkanů prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko u lidí není známo. Proto Bondronat nemá být těhotným ženám podáván.

Kojení

Není známo, zda se kyselina ibandronová vylučuje do lidského mléka. Studie u kojících samic potkanů prokázaly po nitrožilním podání kyseliny ibandronové přítomnost její nízké koncentrace v mléce. Kojícím ženám Bondronat nemá být podáván.

Fertilita

Údaje týkající se účinků kyseliny ibandronové u člověka nejsou k dispozici. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala fertilitu. Ve studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala fertilitu při vysokých denních dávkách (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlášených nežádoucích účinků lze předpokládat, že přípravek Bondronat nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejzávažnější hlášené nežádoucí účinky jsou anafylaktická reakce/šok, atypické zlomeniny femuru, osteonekróza čelisti, gastrointestinální podráždění a oční záněty (viz odstavec „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a bod 4.4). Léčba byla nejčastěji spojena s poklesem sérového vápníku pod normální hodnotu (hypokalcemie), doprovázeného dyspepsií.

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky ze dvou klíčových studií fáze III (Prevence kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami: 286 pacientů léčených Bondronatem 50 mg podávaným perorálně), a po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů dle databáze MedDRA a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány podle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené po perorálním podání Bondronatu

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie			
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita†, bronchospasmus†, angioedém†, anafylaktická reakce/šok†**	Exacerbace astmatu†
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalcemie**				
Poruchy nervového systému		Parestezie, dysgeuzie (zkreslená chuť)			
Poruchy oka			Zánět oka†**		
Gastrointestinální poruchy	Ezofagitida, bolesti břicha, dyspepsie, nauzea	Krvácení, duodenální vřed, gastritida, dysfagie, suchá ústa			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus		Stevens-Johnsonův syndrom†, erythema multiforme†, bulózní dermatitida†	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru†	Osteonekróza čelisti†** Osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů) †	
Poruchy ledvin a močových cest		Azotemie (uremie)			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Bolest na hrudi, onemocnění podobné chřipce, malátnost, bolest			
Vyšetření		Zvýšení parathormonu v krvi			

**Viz další informace níže

†Identifikovány po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypokalcemie

Snížené vylučování kalcia ledvinami může být doprovázeno poklesem hladiny fosfátů v séru, které nevyžaduje terapeutický zásah. Hladina vápníku v séru může klesnout na hypokalcemické hodnoty.

Osteonekróza čelisti

Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti převážně u pacientů s nádorovým onemocněním léčených přípravky, které inhibují kostní resorpci, jako je kyselina ibandronová (viz bod 4.4). Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti v poregistračním sledování pro kyselinu ibandronovou.

Zánět oka

Při podávání kyseliny ibandronové byly hlášeny oční zánětlivé reakce, jako jsou uveitida, episkleritida, skleritida. V některých případech tyto nežádoucí reakce neustoupily, dokud podávání kyseliny ibandronové nebylo ukončeno.

Anafylaktická reakce/šok

U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy anafylaktické reakce/shoku včetně příhod končících úmrtím.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

O léčbě v případě předávkování Bondronatem nejsou k dispozici žádné specifické údaje. Požití nadměrného množství přípravku ústy však může vést k poškození horní části trávicí trubice, mimo jiné k podráždění žaludku, pálení žáhy, zánětu jícnu a zánětu žaludku nebo vzniku vředu. K vyvážení Bondronatu je vhodné podat mléko nebo antacida. Vzhledem k riziku podráždění jícnu se nedoporučuje vyvolávat zvracení a pacienti by měli zůstat ve vzpřímené poloze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčivé přípravky ovlivňující stavbu a mineralizaci kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05BA06.

Kyselina ibandronová patří do skupiny bisfosfonátových sloučenin, které mají specifický účinek na kosti. Její selektivní působení na kostní tkáň je založeno na vysoké afinitě bisfosfonátů ke kostním minerálům. Bisfosfonáty inhibují aktivitu osteoklastů, ale přesný mechanismus není dosud znám.

In vivo kyselina ibandronová zabraňuje pokusně způsobené destrukci kostí, která byla navozena přerušením funkcí gonád, retinoidy, nádory nebo extrakty z nádorů. Potlačení endogenní resorpce kostí bylo dokumentováno studiemi kinetiky ⁴⁵Ca a uvolněním radioaktivního tetracyklinu předtím zavedeného do kostry.

V dávkách, které byly zřetelně vyšší než je farmakologicky účinná dávka, neměla kyselina ibandronová žádný účinek na mineralizaci kostí.

Pro resorpci kosti při malignitě je typická nadměrná resorpce, která není vyrovnána odpovídající novotvorbou kosti. Kyselina ibandronová selektivně inhibuje aktivitu osteoklastů, což vede ke zpomalení kostní resorpce, a tím ke sníženému výskytu kostních komplikací u maligních onemocnění.

Klinické studie u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami ukázaly, že zde existuje na dávce závislý inhibiční účinek na osteolýzu kosti, který lze hodnotit markery kostní resorpce a na dávce závislý účinek na kostní příhody.

Prevence kostních komplikací u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami při podání Bondronatu 50 mg tablety byla hodnocena ve dvou randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III, které trvaly 96 týdnů. Pacienti s karcinomem prsu a radiologicky potvrzenými kostními metastázami byli randomizováni do skupin léčených placebem (277 pacientů) nebo 50 mg Bondronatu (287 pacientů). Výsledky těchto studií jsou shrnuty níže.

Primární výsledný ukazatel účinnosti

Primárním výsledným ukazatelem účinnosti v klinických studiích byla doba do objevení se kostní komplikace (SMPR). Jednalo se o sloučený výsledný ukazatel, do kterého patřily následující kostní komplikace (SREs):

- ozařování kosti z indikace léčby zlomeniny nebo hrozící zlomeniny
- chirurgická léčba zlomeniny
- zlomeniny obratlů
- nevertebrální zlomeniny

Analýza SMPR byla korigovaná na čas a zohledňovala skutečnost, že jedna nebo více příhod, které se staly v odstupu méně než 12 týdnů, mohou navzájem souviset. Vícečetné příhody jsou tedy pro účely analýzy započítány pouze jednou za každé 12týdenní období. Sloučené údaje z těchto studií ukázaly významný přínos léčby Bondronatem 50 mg p.o. oproti placebu z hlediska snížení počtu SREs při hodnocení parametru SMPR ($p = 0,041$). Také bylo zjištěno 38 % snížení rizika rozvoje SREs u pacientů léčených Bondronatem ve srovnání s placebem (relativní riziko 0,62, $p=0,003$). Výsledky hodnocení účinnosti jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2 Výsledky hodnocení účinnosti (pacienti s karcinomem prsu a s kostními metastázami)

	Všechny kostní komplikace (SREs)		
	Placebo n=277	Bondronat 50 mg n=287	Hodnota P
SMPR (na jednoho pacienta a rok)	1,15	0,99	$p=0,041$
Relativní riziko SRE	-	0,62	$p=0,003$

Sekundární výsledné ukazatele účinnosti

Při léčbě Bondronatem 50 mg bylo ve srovnání s placebem zjištěno statisticky významné zlepšení skóre bolesti kostí. Stupeň zmírnění bolesti byl po celou dobu trvání studie setrvale pod úrovní při zahájení studie a byl provázen při srovnání s placebem významným snížením spotřeby analgetik. Zhoršení stavu funkční výkonnosti dle WHO a hodnocení kvality života bylo ve skupině léčené Bondronatem menší než ve skupině léčené placebem. Koncentrace markerů kostní resorpce CTx (C-terminální telopeptid uvolňovaný z kolagenu I typu) v moči se ve skupině léčené Bondronatem ve srovnání s placebem významně snížila. Tento pokles koncentrace CTx v moči významně koreloval s primárním výsledným parametrem účinnosti na SMPR (Kendall-tau-b ($p<0,001$)). Shrnutí sekundárních výsledných parametrů je uvedeno v tabulce 3.

Tabulka 3 Sekundární výsledné parametry účinnosti (pacienti s karcinomem prsu a s kostními metastázami)

	Placebo n=277	Bondronat 50 mg n=287	Hodnota p
Bolesti kostí *	0,20	-0,10	p=0,001
Potřeba analgetik *	0,85	0,60	p=0,019
Kvalita života *	-26,8	-8,3	p=0,032
Skóre stavu funkční výkonnosti dle WHO *	0,54	0,33	p=0,008
CTx v moči **	10,95	-77,32	p=0,001

* Průměrná změna od vstupního vyšetření do posledního hodnocení.

** Medián změny od vstupního vyšetření do posledního hodnocení.

Pediatrická populace (viz body 4.2 a 5.2)

U dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Bondronat stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Vstřebávání kyseliny ibandronové v horní části trávicí trubice je po perorálním podání rychlé. Vrcholové plazmatické koncentrace bylo dosaženo za 0,5 až 2 hodiny (medián 1 hodina) ve stavu nalačno a absolutní biologická dostupnost byla kolem 0,6 %. Rozsah vstřebávání je zhoršen, pokud je lék podán s jídlem nebo nápojem (kromě vody). Při podání se standardní snídaní se ve srovnání s podáním nalačno snižuje biologická dostupnost přibližně o 90 %. Při užití 30 minut před jídlem klesá biologická dostupnost přibližně o 30 %. Při užití kyseliny ibandronové 60 minut před jídlem není patrné snížení biologické dostupnosti.

Biologická dostupnost klesá přibližně o 75 %, pokud se tablety Bondronatu užívají za 2 hodiny po standardním jídle. Proto se doporučuje užívat tablety po celonočním lačnění (nejméně 6 hodin) a pacienti by měli zůstat nalačno nejméně 30 minut po užití léku (viz bod 4.2).

Distribuce

Po prvotním systémovém rozptýlení se kyselina ibandronová rychle váže na kostní tkáň nebo se vylučuje do moči. U lidí je účinný terminální distribuční objem nejméně 90 litrů a množství léku, které se dostane do kosti se odhaduje na 40-50 % množství, které se dostane do krevního oběhu. Vazba na bílkoviny lidské plazmy je v terapeutických koncentracích přibližně 87 %, a tak nejsou interakce s jinými léčivými přípravky v důsledku vytěsňování z této vazby pravděpodobné.

Biotransformace

Žádné důkazy nenasvědčují tomu, že by u zvířat nebo lidí podléhala kyselina ibandronová metabolické přeměně.

Eliminace

Vstřebaná frakce kyseliny ibandronové se z oběhu vychytává v kostech (přibližně 40 – 50 %) a zbytek se v nezměněné podobě vylučuje ledvinami. Nevstřebaná frakce kyseliny ibandronové se v nezměněné podobě vyloučí stolicí.

Rozpětí zjištěných poločasů je široké a závisí na dávce a citlivosti zvolené vyšetřovací metody, ale patrný terminální poločas se pohybuje v rozpětí 10 až 60 hodin. Časné plazmatické koncentrace však klesají rychle a dosahují 10 % maximální koncentrace za 3 a 8 hodin po nitrožilním respektive perorálním podání.

Celková clearance kyseliny ibandronové je nízká s průměrnou hodnotou v rozpětí 84 -160 ml/min. Renální clearance (přibližně 60 ml/min u zdravých žen po menopauze) tvoří 50 – 60 % celkové clearance a souvisí s clearance kreatininu. Rozdíl mezi patrnou celkovou a renální clearance odpovídá stupni vychytání látky v kosti.

Sekreční cesta se nepřekrývá s žádným ze známých kyselých nebo zásaditých transportních systémů, které se podílejí na vylučování jiných léčivých látek. Kyselina ibandronová dále neinhibuje hlavní lidské hepatické izoenzymy P450 a neindukuje systém hepatického cytochromu P 450 u potkanů.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví

Biologická dostupnost a farmakokinetika kyseliny ibandronové jsou u mužů i žen podobné.

Rasa

Žádné důkazy nenasvědčují tomu, že chování kyseliny ibandronové v organismu by bylo odlišné u různých etnických skupin bělochů a Asiatů. U pacientů afroamerického původu je k dispozici pouze velmi malé množství údajů.

Pacienti s onemocněním ledvin

U pacientů s různými stupni poruch funkce ledvin je expozice kyselině ibandronové úměrná clearanci kreatininu (CLcr). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr $\leq$ 30 ml/min) léčených perorálně podávanou kyselinou ibandronovou v dávce 10 mg denně po dobu 21 dnů byly zjištěny 2-3 násobně vyšší koncentrace v plazmě oproti pacientům s normální funkcí ledvin (CLcr $\geq$ 80 ml/min). Celková clearance kyseliny ibandronové u osob s těžkou poruchou funkce ledvin klesla na 44 ml/min v porovnání se 129 ml/min u jedinců s normální funkcí ledvin. U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CLcr $\geq$ 50 a $<$ 80 ml/min) není nutné upravit dávkování. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr $<$ 30 ml/min) se doporučuje dávku upravit (viz bod 4.2)

Pacienti s onemocněním jater (viz bod 4.2)

U pacientů s poškozením funkce jater nejsou pro kyselinu ibandronovou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Játra se na clearance kyseliny ibandronové zásadním způsobem nepodílejí, neboť tato kyselina se nemetabolizuje, nýbrž se vylučuje ledvinami a vychytává se v kosti. Proto u nemocných s porušenou funkcí jater není úprava dávkování nutná. Kromě toho je vazba kyseliny ibandronové v terapeutických koncentracích na plazmatické bílkoviny přibližně 87 %, takže hypoproteinémie v případě těžkého poškození funkce jater pravděpodobně nepovede k významnému zvýšení volné frakce kyseliny ibandronové v plazmě.

Starší pacienti (viz bod 4.2)

Ve víceproměnné analýze nebyl věk mezi nezávislými faktory, které ovlivňovaly hodnocené farmakokinetické parametry. Vzhledem k tomu, že s narůstajícím věkem dochází ke zhoršování renálních funkcí, je tento faktor třeba vzít v úvahu (viz bod poškození ledvin).

Pediatrická populace (viz body 4.2 a 5.1)

U osob mladších 18 let nejsou pro použití Bondronatu k dispozici žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozice u člověka, což svědčí o malém významu při použití. Podobně jako u ostatních bisfosfonátů bylo prokázáno, že primárním orgánem systémové toxicity jsou ledviny.

Mutagenita/Karcinogenita:

Karcinogenní potenciál nebyl pozorován. Testy genotoxicity nepřinesly žádné důkazy o genetickém účinku kyseliny ibandronové.

Reprodukční toxicita:

U potkanů a králíků, kterým byla podávána kyselina ibandronová intravenózně nebo perorálně, nebyly zjištěny žádné důkazy o přímé fetální toxicitě nebo teratogenním účinku. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů se účinky na fertilitu sestávaly ze zvýšených preimplantačních ztrát při dávkách 1 mg/kg/den a vyšších. V reprodukčních studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala počet spermií při dávkách 0,3 a 1 mg/kg/den a snižovala fertilitu u samců při dávkách 1 mg/kg/den a u samic při dávkách 1,2 mg/kg/den. Nežádoucí účinky kyseliny ibandronové pozorované ve studiích reprodukční toxicity u potkanů odpovídaly očekávanému spektru pro tuto skupinu léčivých látek (bisfosfonáty). Patří mezi ně snížení počtu implantačních míst, narušení přirozené porodní činnosti (dystokie) a zvýšení výskytu viscerálních variací (syndrom ledvinné pánvičky a ureteru) a abnormality zubů u první filiální generace potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy

Povidon

Mikrokryсталická celulóza

Krospovidon

Kyselina stearová

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety:

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E 171)

Mastek

Makrogol 6000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bondronat 50 mg potahované tablety je dodáván v blistrech (hliník) obsahujících 7 tablet, které jsou v krabičce obsahující 28 nebo 84 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. června 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 25. června 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bondronat 6 mg koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s 6 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 6 mg acidum ibandronicum (jako natrii ibandronas monohydricus).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Bondronat je indikován u dospělých pacientů k

- prevenci kostních příhod (patologických zlomenin, kostních komplikací, které vyžadují radiologickou nebo chirurgickou léčbu) u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami
- léčbě hyperkalcemie vyvolané nádorem s výskytem nebo bez výskytu metastáz

4.2 Dávkování a způsob podání

Pacienti léčení přípravkem Bondronat mají obdržet příbalovou informaci a kartu pacienta.

Léčba přípravkem Bondronat by měla být zahájena pouze lékařem se zkušenostmi s léčbou onkologického onemocnění.

Dávkování

Prevence kostních příhod u pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami

Doporučené dávkování v prevenci kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami je 6 mg podávaných v intravenózní injekci každé 3-4 týdny. Jednotlivá dávka by měla být podána infuzí trvající alespoň 15 minut.

Kratší doba (tj. 15 min) infuze by měla být použita pouze u pacientů s normální funkcí ledvin nebo s mírně zhoršenou funkcí ledvin. Nejsou k dispozici žádné údaje charakterizující užití kratší doby infuze u pacientů s clearancí kreatininu pod 50 ml/min. Předepisující lékař by měl věnovat pozornost doporučení o dávkování a podávání přípravku této skupině pacientů, které je uvedeno v odstavci *Pacienti s onemocněním ledvin* (viz bod 4.2).

Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem

Před léčbou Bondronatem musí být pacienti adekvátně rehydratováni 0,9% roztokem chloridu sodného. Je třeba brát v úvahu stupeň závažnosti hyperkalcemie stejně jako typ nádoru. Pacienti s osteolytickými metastázami kostí potřebují obecně nižší dávky než pacienti s humorálním typem hyperkalcemie. U většiny pacientů s těžkou hyperkalcemií (albuminem korigovaný sérový vápník* ≥ 3 mmol/l nebo ≥ 12 mg/dl) postačuje jednotlivá dávka 4 mg. U pacientů s mírnou hyperkalcemií

(albuminem korigovaný sérový vápník < 3 mmol/l nebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Nejvyšší dávka použitá v klinických studiích byla 6 mg, ale tato dávka se neprojevila vyšším účinkem.

* Poznámka: koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku se vypočte následujícím způsobem:

Koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku (mmol/l) = vápník v séru (mmol/l) - [0,02 x albumin (g/l)] + 0,8

Nebo

Koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku (mg/dl) = vápník v séru (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumin (g/dl)]

Hodnoty albuminem korigovaného sérového vápníku v mmol/l lze převést na mg/dl vynásobením 4.

Ve většině případů může být zvýšená hladina sérového vápníku snížena na normální hladinu během 7 dnů. Střední doba recidivy (znovuvýšení albuminem korigovaného sérového vápníku nad 3 mmol/l) byla 18 - 19 dnů při dávkách 2 mg a 4 mg. Střední doba recidivy při dávce 6 mg byla 26 dnů.

Omezený počet pacientů (50 pacientů) dostal druhou infuzi z důvodů hyperkalcemie. Léčbu je třeba opakovat v případě vracející se hyperkalcemie nebo při nedostatečné účinnosti.

Bondronat koncentrát pro infuzní roztok má být podáván jako intravenózní infuze po dobu minimálně 2 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou jaterních funkcí

Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou renálních funkcí

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin ($CL_{Cr} \geq 50$ a < 80 ml/min) není úprava dávky nutná.

U pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{Cr} \geq 30$ a < 50 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), kteří jsou léčeni z důvodu prevence kostních příhod, by se měla dodržovat následující dávkovací doporučení (viz bod 5.2):

Clearance kreatininu (ml/min)	Dávka	Objem ¹ a doba ² infuze
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml koncentráту pro infuzní roztok)	100 ml po dobu 15 min
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml koncentráту pro infuzní roztok)	500 ml po dobu 1 hodiny
< 30	2 mg (2 ml koncentráту pro infuzní roztok)	500 ml po dobu 1 hodiny

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

² Při podávání každé 3 až 4 týdny

U pacientů s nádorovým onemocněním a $CL_{Cr} < 50$ ml/min nebyla doba infuze trvající 15 minut dosud studována.

Starší pacienti (>65 let)

Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Bondronat stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Intravenózní podání.

Obsah injekční lahvičky má být použit následujícím způsobem:

- Prevence kostních příhod – obsah přidat ke 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo ke 100 ml 5% roztoku glukózy a aplikovat infuzi po dobu nejméně 15 minut. Viz také bod výše týkající se dávkování u pacientů s poruchou renálních funkcí
- Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem – obsah přidat k 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo k 500 ml 5% roztoku glukózy a aplikovat infuzi po dobu minimálně 2 hodin

Pouze k jednorázovému použití. Měl by být použit pouze čirý roztok bez jakýchkoli částic.

Bondronat koncentrát pro infuzní roztok se aplikuje jako intravenózní infuze.

Je nutno ve zvýšené míře dbát na to, aby nebyl přípravek Bondronat koncentrát pro infuzní roztok podán intraarteriálně nebo paravenózně, neboť by mohlo dojít k poškození tkáně.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Hypokalcemie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s poruchami kostního a minerálního metabolismu

Před zahájením léčby Bondronatem u metastatického postižení kostí je vhodné účinně léčit hypokalcemii a další poruchy kostního a minerálního metabolismu.

U všech pacientů je důležitý dostatečný přísun vápníku a vitamínu D. V případě jejich nedostatečného přísunu ve stravě by pacienti měli dostávat doplňky vápníku a/nebo vitamínu D.

Anafylaktická reakce/šok

U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy anafylaktické reakce/shoku včetně příhod končících úmrtím.

Pokud je podávána intravenózní injekce přípravku Bondronat, je třeba, aby byla dostupná vhodná lékařská péče a zajištěno odpovídající sledování pacienta. Jestliže se objeví anafylaktické nebo jiné závažné hypersenzitivní/alergické reakce, okamžitě ukončete podávání injekce a zahajte příslušnou léčbu.

Osteonekróza čelisti

Osteonekróza čelisti byla velmi vzácně hlášena v poregistračním sledování u onkologických pacientů léčených přípravkem Bondronat (viz bod 4.8).

U pacientů s nezahojenými otevřenými lézemi měkkých tkání dutiny ústní má být zahájení léčby nebo nového cyklu léčby odloženo.

U pacientů se souběžnými rizikovými faktory se před léčbou přípravkem Bondronat doporučuje zubní vyšetření s případným preventivním ošetřením a zhodnocení přínosů a rizik pro daného pacienta.

Při hodnocení rizika vzniku osteonekrózy čelisti u daného pacienta mají být zohledněny následující rizikové faktory:

- účinnost léčivého přípravku, který inhibuje kostní resorpci (vyšší riziko u vysoce účinných přípravků), cesta podání (vyšší riziko pro parenterální podání) a kumulativní dávka bisfosfonátů

- nádorové onemocnění, komorbidita (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření
- souběžná léčba: kortikosteroidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku
- nedostatečná ústní hygiena, periodontální onemocnění, špatně padnoucí zubní protéza, předchozí zubní onemocnění, invazivní stomatologické zákroky např. trháni zubů.

Lékař má všem pacientům doporučit správnou ústní hygienu, pravidelné zubní prohlídky a okamžité hlášení jakýchkoliv příznaků v ústní dutině, jako je kývání zubů, bolest nebo otok nebo nehojící se rány nebo výtok během léčby přípravkem Bondronat. Během léčby mají být invazivní stomatologické zákroky prováděny pouze po pečlivém zvážení a mají být prováděny s časovým odstupem od podání přípravku Bondronat.

Plán léčby pacientů s osteonekrózou čelisti má být vytvořen v těsné spolupráci mezi ošetřujícím lékařem a stomatologem nebo zubním chirurgem s odbornou znalostí osteonekrózy čelisti. Je-li to možné, má být zváženo dočasné vysazení přípravku Bondronat, dokud se stav nevyřeší a dokud nedojde ke zmírnění souvisejících rizikových faktorů.

Osteonekróza zevního zvukovodu

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

Atypické zlomeniny femuru

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru, zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. Tyto příčné nebo krátké šikmé zlomeniny se mohou objevit kdekoli v celé délce femuru od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu nebo bez souvislosti s ním a u některých pacientů se mohou projevit bolestí ve stehně nebo tříse, často sdružené na zobrazovacích vyšetřeních s obrazem typickým pro stresové zlomeniny (neobvyklé nízkotraumatické zlomeniny, v angličtině známé jako „insufficiency fractures“), a to týdně až měsíce před manifestací kompletní zlomeniny kosti stehenní. Zlomeniny jsou často oboustranné, proto je nutné u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin.

U pacientů, u kterých je podezření na atypickou zlomeninu femuru, je třeba při hodnocení jejich stavu zvážit i přerušení léčby bisfosfonáty, a to na základě zhodnocení prospěchu a rizika léčby u jednotlivého pacienta.

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásili jakoukoli bolest v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit z hlediska možné neúplné zlomeniny femuru.

Pacienti s poruchou renálních funkcí

Klinické studie neprokázaly, že by při dlouhodobé léčbě Bondronatem docházelo ke zhoršení renálních funkcí. Nicméně se doporučuje na základě zhodnocení klinického stavu každého pacienta sledovat při léčbě Bondronatem renální funkce, hladinu vápníku, fosfátu a hořčíku v séru (viz bod 4.2).

Pacienti s poruchou jaterních funkcí

Z důvodu nedostačujících klinických údajů není možné doporučit dávkování u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (viz bod 4.2).

Pacienti se srdeční poruchou

U pacientů ohrožených rozvojem srdečního selhání je třeba zabránit převodnění.

Pacienti se známou hypersenzitivitou na jiné bisfosfonáty

Opatrnosti je třeba u pacientů se známou hypersenzitivitou na jiné bisfosfonáty.

Pomocné látky se známým účinkem

Přípravek Bondronat v podstatě neobsahuje sodík.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolické interakce se nepředpokládají, vzhledem k tomu, že kyselina ibandronová neinhibuje hlavní lidské hepatické izoenzymy P450 a bylo prokázáno, že neindukuje systém hepatického cytochromu P 450 u potkanů (viz bod 5.2). Kyselina ibandronová se vylučuje pouze renální sekrecí a neprochází žádnou metabolickou přeměnou.

Zvýšená opatrnost se doporučuje při podávání bisfosfonátů souběžně s aminoglykosidy, neboť obě látky snižují koncentraci vápníku v séru na delší dobu. Je třeba také věnovat pozornost možnému rozvoji souběžné hypomagnezemie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání kyseliny ibandronové těhotným ženám nejsou k dispozici potřebné údaje. Studie u potkanů prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko u lidí není známo. Proto Bondronat nemá být těhotným ženám podáván.

Kojení

Není známo, zda se kyselina ibandronová vylučuje do lidského mléka. Studie u kojících potkanů prokázaly po nitrožilním podání kyseliny ibandronové přítomnost její nízké koncentrace v mléce. Kojícím ženám Bondronat nemá být podáván.

Fertilita

Údaje týkající se účinků kyseliny ibandronové u člověka nejsou k dispozici. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala fertilitu. Ve studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala fertilitu při vysokých denních dávkách (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlášených nežádoucích účinků lze předpokládat, že přípravek Bondronat nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejzávažnější hlášené nežádoucí účinky jsou anafylaktická reakce/šok, atypické zlomeniny femuru, osteonekróza čelisti a oční záněty (viz odstavec „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a bod 4.4). Při hyperkalcemii vyvolané nádorem je léčba nejčastěji doprovázena zvýšením tělesné teploty. Méně často je hlášen pokles sérového vápníku pod normální hodnotu (hypokalcemie). Ve většině případů není vyžadována žádná specifická léčba a příznaky odezní v průběhu několika hodin/dnů. V prevenci kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami je léčba nejčastěji spojena s astenií doprovázenou zvýšením tělesné teploty a bolestí hlavy.

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky z klíčových studií fáze III (Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem: 311 pacientů léčených Bondronatem 2 mg nebo 4 mg; Prevence kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami: 152 pacientů léčených Bondronatem 6 mg), a po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů dle databáze MedDRA a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány podle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené po intravenózním podání přípravku Bondronat

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	Infekce	Cystitida, vaginitida, orální kandidóza			
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené		Benigní novotvar kůže			
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie, dyskrazie krve			
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita†, broncho spasmus†, angioedém†, anafylaktická reakce/šok†**	Exacerbace astmatu†
Endokrinní poruchy	Porucha příštítných tělísek				
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalcemie **	Hypofosfatemie			
Psychiatrické poruchy		Porucha spánku, úzkost, afektivní labilita			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závratě, dysgeuzie (zkreslená chuť)	Cerebrovaskulární poruchy, léze nervového kořene, amnézie, migréna, neuralgie, hypertonie, hyperestézie, cirkumorální parestezie, parosmie			
Poruchy oka	Katarakta		Zánět oka†**		
Poruchy ucha a labyrintu		Hluchota			
Srdeční poruchy	Raménková blokáda	Ischemie myokardu, kardiovaskulárn			

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
		í poruchy, palpitace			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngitida	Plicní edém, stridor			
Gastrointesti- nální poruchy	Průjem, zvracení, dyspepsie, gastrointestiná l-ní bolesti, zubní onemocnění	Gastroenteritida , gastritida, vřed úst, dysfagie, cheilitida			
Poruchy jater a žlučových cest		Cholecystolitiaz a			
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní onemocnění, ekchymóza	Vyrážka, alopecie		Stevens- Johnsonův syndrom†, erythema multiforme†, bulózní dermatitida†	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Osteoartritida, myalgie, artralgie, kloubní onemocnění, bolest kostí		Atypické subtrochanter- ické a diafyzární zlomeniny femuru†	Osteonekróza čelisti†** Osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů) †	
Poruchy ledvin a močových cest		Močová retence, cysta ledviny			
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Pánevní bolest			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie, onemocnění podobné chřipce**, periferní edém, astenie, žízeň	Hypotermie			
Vyšetření	Zvýšení gamaglutamyl -transferázy, zvýšení kreatininu	Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti			
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Poranění, bolest v místě injekce			

****Viz další informace níže**

†Identifikovány po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypokalcemie

Snížené vylučování kalcia ledvinami může být doprovázeno poklesem hladiny fosfátů v séru, které nevyžaduje terapeutický zásah. Hladina vápníku v séru může klesnout na hypokalcemické hodnoty.

Onemocnění podobné chřipce

Objevily se příznaky podobné chřipce zahrnující horečku, třesavku, bolesti kostí a/nebo svalů. Ve většině případů nebylo zapotřebí zvláštní léčby a příznaky za pár hodin/dnů odezněly.

Osteonekróza čelisti

Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti převážně u pacientů s nádorovým onemocněním léčených přípravky, které inhibují kostní resorpci, jako je kyselina ibandronová (viz bod 4.4). Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti v poregistračním sledování pro kyselinu ibandronovou.

Zánět oka

Při podávání kyseliny ibandronové byly hlášeny oční zánětlivé reakce, jako jsou uveitida, episkleritida, skleritida. V některých případech tyto nežádoucí reakce neustoupily, dokud podávání kyseliny ibandronové nebylo ukončeno.

Anafylaktická reakce/šok

U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy anafylaktické reakce/shoku včetně příhod končících úmrtím.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zkušenosti s akutní otravou Bondronatem koncentrátem pro infuzní roztok dosud nejsou. Vzhledem k tomu, že v preklinických studiích s vysokými dávkami přípravku byly toxicitou nejvíce postiženy játra a ledviny, je nutné jejich činnost během léčby monitorovat. Klinicky závažnou hypokalcemii lze upravit intravenózním podáním glukonanu vápenatého.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčivé přípravky ovlivňující stavbu a mineralizaci kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05BA06.

Kyselina ibandronová patří do skupiny bisfosfonátových sloučenin, které mají specifický účinek na kosti. Její selektivní působení na kostní tkáň je založeno na vysoké afinitě bisfosfonátů ke kostním minerálům. Bisfosfonáty inhibují aktivitu osteoklastů, ale přesný mechanismus není dosud znám.

In vivo kyselina ibandronová zabraňuje pokusně způsobené destrukci kostí, která byla navozena přerušením funkcí gonád, retinoidy, nádory nebo extrakty z nádorů. Potlačení endogenní resorpce kostí bylo dokumentováno studiemi kinetiky ⁴⁵Ca a uvolněním radioaktivního tetracyklinu předtím zavedeného do kostry.

V dávkách, které byly zřetelně vyšší než je farmakologicky účinná dávka, neměla kyselina ibandronová žádný účinek na mineralizaci kostí.

Pro resorpci kosti při malignitě je typická nadměrná resorpce, která není vyrovnána odpovídající novotvorbou kosti. Kyselina ibandronová selektivně inhibuje aktivitu osteoklastů, což vede ke zpomalení kostní resorpce a tím k sníženému výskytu kostních komplikací u maligních onemocnění.

Klinické studie léčby nádorem vyvolané hyperkalcemie

Klinické studie hyperkalcemie u malignit ukázaly, že inhibiční efekt kyseliny ibandronové na tumory indukovanou osteolýzu, a zvláště na nádorem vyvolanou hyperkalcemii, je charakterizován poklesem hladiny sérového vápníku a poklesem vylučování vápníku močí.

V dávkování doporučeném pro léčbu byly zjištěny následující četnosti odezvy s odpovídajícím intervalem spolehlivosti na základě výsledků klinických studií u pacientů se vstupní koncentrací albuminem korigovaného sérového vápníku $\geq 3,0$ mmol/l po náležité rehydrataci.

Dávka kyseliny ibandronové	% pacientů s odpovědí	90% interval spolehlivosti
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

U těchto pacientů dostávajících výše uvedené dávky byl průměrný čas pro dosažení normokalcémie 4 - 7 dnů. Průměrná doba recidivy (návrat albuminem korigovaného sérového vápníku nad 3,0 mmol/l) byla 18 až 26 dnů.

Klinické studie prevence kostních příhod u pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami.

Klinické studie u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami ukázaly, že zde existuje na dávce závislý inhibiční účinek na osteolýzu kosti, který lze hodnotit markery kostní resorpce a na dávce závislý účinek na kostní příhody

Prevence kostních komplikací u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami při intravenózním podání 6 mg Bondronatu byla hodnocena v jedné randomizované placebem kontrolované klinické studii fáze III, která trvala 96 týdnů. Pacientky s karcinomem prsu a radiologicky potvrzenými kostními metastázami byly randomizovány do skupin léčených placebem (158 pacientek) nebo 6 mg Bondronatu (154 pacientek). Výsledky těchto studií jsou shrnuty níže.

Primární výsledný ukazatel účinnosti

Primárním výsledným ukazatelem účinnosti v klinické studii byla doba do objevení se kostní komplikace (SMPR). Jednalo se o sloučený výsledný ukazatel, do kterého patřily následující kostní komplikace (SREs).

- ozařování kosti z indikace léčby zlomeniny nebo hrozící zlomeniny
- chirurgická léčba zlomenin
- zlomeniny obratlů
- nevertebrální zlomeniny

Analýza SMPR byla korigovaná na čas a zohledňovala skutečnost, že jedna nebo více příhod, které se staly v odstupu 12 týdnů, mohou navzájem souviset. Vícečetné příhody jsou tedy pro účely analýzy započítány pouze jednou. Údaje z této studie prokázaly významný přínos léčby intravenózně podávaným Bondronatem 6 mg oproti placebu z hlediska snížení počtu SRE při hodnocení parametru SMPR ($p = 0,004$). Počet SRE byl také významně nižší při léčbě Bondronatem 6 mg a oproti placebu

došlo k 40% snížení rizika SRE (relativní riziko 0,6, $p = 0,003$). Výsledky hodnocení účinnosti jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2 Výsledky hodnocení účinnosti (pacienti s karcinomem prsu a s metastázami do kostí)

	Všechny kostní komplikace (SREs)		
	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	Hodnota p
SMPR (na jeden paciento-rok)	1,48	1,19	$p=0,004$
Počet příhod (na jednu pacientku)	3,64	2,65	$p=0,025$
Relativní riziko SRE	-	0,60	$p=0,003$

Sekundární výsledné ukazatele účinnosti

Při léčbě intravenózně podávaným Bondronatem v dávce 6 mg bylo ve srovnání s placebem zjištěno statisticky významné zlepšení skóre bolesti kostí. Stupeň zmírnění bolesti byl po celou dobu trvání studie setrvale pod úrovní, která byla při zahájení studie, a při srovnání s placebem byl provázen významným snížením spotřeby analgetik. Zhoršení při hodnocení kvality života bylo ve skupině léčené Bondronatem menší než ve skupině léčené placebem. Shrnutí sekundárních výsledných parametrů je uvedeno v tabulce 3.

Tabulka 3 Sekundární výsledné parametry účinnosti (pacienti s karcinomem prsu s kostními metastázami)

	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	Hodnota P
Bolesti kostí *	0,21	-0,28	$p<0,001$
Potřeba analgetik *	0,90	0,51	$p=0,083$
Kvalita života *	-45,4	-10,3	$p=0,004$

* Průměrná změna od vstupního vyšetření do posledního hodnocení

U pacientek léčených Bondronatem byl také zjištěn významný pokles markerů kostní resorpce v moči (pyridinolin a deoxypyridinolin), který byl ve srovnání s placebem statisticky významný.

Ve studii zahrnující 130 pacientů s metastazujícím karcinomem prsu byla srovnávána bezpečnost přípravku Bondronat podávaného v infuzi trvající 1 hodinu oproti infuzi trvající 15 minut. Z hlediska indikátorů funkce ledvin nebyl pozorován žádný rozdíl. Celkový profil nežádoucích příhod vyskytujících se po 15minutové infuzi kyseliny ibandronové byl ve shodě se známým bezpečnostním profilem po delší době infuze a v souvislosti s infuzí trvající 15 minut nebyly zaznamenány žádné nové skutečnosti týkající se bezpečnosti přípravku.

U pacientů s nádory a s clearance kreatininu $\leq 50 \text{ ml/min}$ nebyla infuze trvající 15 minut dosud studována.

Pediatrická populace (viz body 4.2 a 5.2)

U dětí a dospívajících mladších než 18 let nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Bondronat stanovena. Žádné údaje nejsou k dispozici.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po dvouhodinové infuzi 2, 4 a 6 mg kyseliny ibandronové jsou farmakokinetické parametry přímo úměrné výši podané dávky.

Distribuce

Po prvotním systémovém rozptýlení se kyselina ibandronová rychle váže na kostní tkáň nebo se vylučuje do moči. U lidí je účinný terminální distribuční objem nejméně 90 litrů a množství léku, které se dostane do kosti, se odhaduje na 40-50 % množství, které se dostane do krevního oběhu. Vazba na bílkoviny lidské plazmy je v terapeutických koncentracích přibližně 87 % a tak nejsou interakce s jinými léčivými přípravky v důsledku vytěšňování z této vazby pravděpodobné.

Biotransformace

Žádné důkazy nenasvědčují tomu, že by u zvířat nebo lidí podléhala kyselina ibandronová metabolické přeměně.

Eliminace

Rozpětí zjištěných poločasů je široké a závisí na dávce a citlivosti zvolené vyšetřovací metody, ale zjevný terminální poločas se pohybuje v rozpětí 10 - 60 hodin. Časné plazmatické koncentrace však klesají rychle a dosahují 10 % maximální koncentrace za 3 a 8 hodin po nitrožilním respektive perorálním podání. Při nitrožilním podání kyseliny ibandronové jednou za 4 týdny po dobu 48 týdnů nebyly zjištěny projevy systémové kumulace.

Celková clearance ibandronové kyseliny je nízká s průměrnou hodnotou v rozpětí 84 -160 ml/min. Renální clearance (přibližně 60 ml/min u zdravých žen po menopauze) tvoří 50 – 60 % celkové clearance a souvisí s clearance kreatininu. Rozdíl mezi zjevnou celkovou a renální clearance odpovídá stupni vychytání látky v kosti.

Sekreční cesta se nepřekrývá s žádným ze známých kyselých nebo zásaditých transportních systémů, které se podílejí na vylučování jiných léčivých látek. Kyselina ibandronová dále neinhibuje hlavní lidské hepatické izoenzymy P450 a neindukuje systém hepatického cytochromu P 450 u potkanů.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví

Biologická dostupnost a farmakokinetika kyseliny ibandronové jsou u mužů i žen podobné.

Rasa

Žádné důkazy nenasvědčují tomu, že by chování kyseliny ibandronové v organismu bylo odlišné u různých etnických skupin bělochů a Asiatů. Od pacientů afroamerického původu je k dispozici pouze velmi malé množství údajů.

Pacienti s onemocněním ledvin

U pacientů s různým stupněm poškození funkce ledvin souvisí expozice kyselině ibandronové s clearance kreatininu (CLcr). U jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin (střední hodnota CLcr = 21,2 ml/min), byla střední hodnota AUC_{0-24h} , korigovaná na dávku, o 110 % vyšší v porovnání se zdravými dobrovolníky. V klinické farmakologické studii WP18551 bylo zjištěno, že po jediné intravenózní dávce 6 mg (15minutová infuze) se průměrná AUC_{0-24} u subjektů s mírným stupněm poškození ledvin zvýšila o 14 % (průměrná odhadovaná CLcr = 68,1 ml/min) a u subjektů se středním stupněm poškození ledvin o 86 % (průměrná odhadovaná CLcr = 41,2 ml/min) ve srovnání se zdravými dobrovolníky (průměrná odhadovaná CLcr = 120 ml/min). Průměrná hodnota C_{max} se u pacientů s mírným stupněm poškození ledvin nezvýšila a u pacientů se středním stupněm poškození ledvin byla zvýšena o 12 %. U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CLcr $\geq$ 50 a < 80 ml/min) není úprava dávkování nutná. U pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr $\geq$ 30 a < 50 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min), kteří jsou léčeni z důvodu prevence kostních příhod, je úprava dávkování doporučena (viz bod 4.2).

Pacienti s onemocněním jater (viz bod 4.2)

U pacientů s poškozením funkce jater nejsou pro kyselinu ibandronovou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Játra se na clearance kyseliny ibandronové zásadním způsobem nepodílejí, neboť tato kyselina se nemetabolizuje, nýbrž se vylučuje ledvinami a vychytává se v kosti. Proto u nemocných s porušenou funkcí jater není úprava dávkování nutná. Kromě toho je vazba kyseliny ibandronové v terapeutických koncentracích na plazmatické bílkoviny přibližně 87 %, takže hypoproteinémie v případě těžkého poškození funkce jater pravděpodobně nepovede k významnému zvýšení volné frakce ibandronové kyseliny v plazmě.

Starší pacienti (viz bod 4.2)

Ve víceproměnné analýze nebyl věk mezi nezávislými faktory, které ovlivňovaly hodnocené farmakokinetické parametry. Vzhledem k tomu, že s narůstajícím věkem dochází ke zhoršování renálních funkcí, je tento faktor třeba vzít v úvahu (viz kapitola poškození ledvin).

Pediatrická populace (viz body 4.2 a 5.1)

U pacientů mladších 18 let nejsou pro použití Bondronatu k dispozici žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozice u člověka, což svědčí o malém významu při použití. Podobně jako u ostatních bisfosfonátů bylo prokázáno, že primárním orgánem systémové toxicity jsou ledviny.

Mutagenita/Karcinogenita:

Karcinogenní potenciál nebyl pozorován. Testy genotoxicity nepřinesly žádné důkazy o genetickém účinku kyseliny ibandronové.

Reprodukční toxicita:

U potkanů a králíků, kterým byla podávána kyselina ibandronová intravenózně, nebyly zjištěny žádné důkazy o přímé fetální toxicitě nebo teratogenních účincích. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů se účinky na fertilitu sestávaly ze zvýšených preimplantačních ztrát při dávkách 1 mg/kg/den a vyšších. V reprodukčních studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala počet spermií při dávkách 0,3 a 1 mg/kg/den a snižovala fertilitu u samic při dávkách 1 mg/kg/den a u samic při dávkách 1,2 mg/kg/den. Nežádoucí účinky kyseliny ibandronové pozorované ve studiích reprodukční toxicity u potkanů odpovídaly očekávanému spektru pro tuto skupinu léčivých látek (bisfosfonáty). Patří mezi ně snížení počtu implantačních míst, narušení přirozené porodní činnosti (dystokie) a zvýšení výskytu viscerálních variací (syndrom ledvinné pánvičky a ureteru) a abnormality zubů u první filiální generace potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Kyselina octová (99%)
Octan sodný
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Aby bylo možno vyloučit inkompatibilitu, smí být Bondronat koncentrát pro infuzní roztok ředěn pouze izotonickým roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy.

Bondronat nesmí být mísen s roztoky obsahujícími vápník.

6.3 Doba použitelnosti

5 let
Po naředění: 24 hodin

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje před naředěním žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Po naředění: Uchovávejte při 2 °C - 8 °C (v chladničce).

Z mikrobiologického hlediska má být roztok spotřebován okamžitě. Pokud není spotřebován okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání plně v odpovědnosti uživatele a neměly by přesáhnout dobu 24 hodin při teplotě 2 - 8 °C, jestliže naředění proběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bondronat je dodáván v baleních obsahujících 1, 5 nebo 10 injekčních lahviček (6 ml skleněná injekční lahvička ze skla typu I s bromobutylovou pryžovou zátkou). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/012/011

EU/1/96/012/012

EU/1/96/012/013

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. června 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 25. června 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Názvy a adresy výrobců odpovědných za propouštění šarží

Koncentrát pro infuzní roztok

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

Potahované tablety

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

Tištěná verze příbalové informace léčivého přípravku musí obsahovat název a adresu výrobce odpovědného za propouštění příslušné šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit implementaci karty pacienta s informacemi týkajícími se osteonekrózy čelisti.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bondronat 2 mg koncentrát pro infuzní roztok
acidum ibandronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 mg acidum ibandronicum (jako natrii ibandronas monohydricus).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Octan sodný, chlorid sodný, kyselina octová a voda na injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Intravenózní podání, pro infuzi po naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje před naředěním žádné zvláštní podmínky uchovávání. Po naředění je infuzní roztok stabilní po dobu 24 hodin při 2 °C - 8 °C (v chladničce)

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/96/012/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Injekční lahvička****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Bondronat 2 mg koncentrát pro infuzní roztok
acidum ibandronicum
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

2 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bondronat 50 mg potahované tablety
acidum ibandronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg acidum ibandronicum (jako natrii ibandronas monohydricus).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tablety také obsahují monohydrát laktózy. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

28 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tablety nekousejte, necucejte nebo nedrťte
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/96/012/009: 28 potahovaných tablet
EU/1/96/012/010: 84 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

bondronat 50 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH Blistr
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bondronat 50 mg potahované tablety
acidum ibandronicum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Roche Registration Ltd.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bondronat 6 mg koncentrát pro infuzní roztok
acidum ibandronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 6 mg acidum ibandronicum (jako natrii ibandronas monohydricus).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Octan sodný, chlorid sodný, kyselina octová a voda na injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička
5 injekčních lahviček
10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Intravenózní podání, pro infuzi po naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje před naředěním žádné zvláštní podmínky uchovávání. Po naředění je infuzní roztok stabilní po dobu 24 hodin při 2 °C - 8 °C (v chladničce)

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/96/012/011: 1 injekční lahvička
EU/1/96/012/012: 5 injekčních lahviček
EU/1/96/012/013: 10 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Bondronat 6 mg koncentrát pro infuzní roztok
acidum ibandronicum
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

6 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Bondronat 2 mg koncentrát pro infuzní roztok acidum ibandronicum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Bondronat a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bondronat používat
3. Jak se přípravek Bondronat používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Bondronat uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Bondronat a k čemu se používá

Přípravek Bondronat obsahuje léčivou látku kyselinu ibandronovou. Ta patří do skupiny léků nazývaných bisfosfonáty.

Přípravek Bondronat je používán u dospělých pacientů a předepisuje se při rakovině prsu, která se šíří do kostí („kostní metastázy“).

- Napomáhá předcházet vzniku kostních zlomenin (fraktur)
- Napomáhá předcházet dalším kostním komplikacím, které by mohly vyžadovat chirurgický zákrok nebo radioterapii

Přípravek Bondronat lze rovněž předepsat v případě zvýšené hladiny vápníku v krvi v důsledku nádorového onemocnění.

Přípravek Bondronat snižuje ztráty vápníku z kostí a tím zamezuje oslabování kostí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bondronat používat

Nepoužívejte přípravek Bondronat

- jestliže jste alergický(á) na kyselinu ibandronovou nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku, které jsou uvedeny v bodě 6
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) nízkou hladinu vápníku v krvi

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, nepoužívejte tento lék. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Bondronat používat.

Upozornění a opatření

U pacientů s nádorovým onemocněním léčených přípravkem Bondronat byl v poregistračním sledování ve velmi vzácných případech hlášen nežádoucí účinek nazývaný osteonekróza čelisti (poškození čelistní kosti). Ke vzniku osteonekrózy čelisti může dojít i po ukončení léčby.

Je důležité se pokusit zabránit vzniku osteonekrózy čelisti, protože jde o bolestivé onemocnění, které může být obtížně léčitelné. Za účelem snížení rizika vzniku osteonekrózy čelisti máte dodržovat některá opatření.

Před zahájením léčby informujte lékaře/zdravotní sestru (zdravotního pracovníka), jestliže:

- máte jakékoliv případné problémy v ústní dutině nebo se zuby, jako je nedostatečná zubní hygiena, onemocnění dásní nebo máte plánované trhání zubu
- nepodstupujete pravidelné zubní prohlídky nebo jste dlouho neabsolvoval(a) zubní prohlídku
- kouříte (kouření může zvýšit riziko zubních problémů)
- jste se v minulosti léčil(a) biofosfonátem (látka používaná k léčbě nebo prevenci kostních poruch)
- užíváte léčivé přípravky nazývané kortikosteroidy (jako je prednisolon nebo dexamethason)
- máte nádorové onemocnění.

Lékař Vás může požádat, abyste před zahájením léčby přípravkem Bondronat absolvoval(a) zubní prohlídku.

Po dobu léčby máte dodržovat správnou ústní hygienu (včetně pravidelného čištění zubů) a absolvovat pravidelné zubní prohlídky. Pokud nosíte zubní protézu, ujistěte se, že Vám dobře sedí. Jestliže se léčíte se zuby nebo plánujete zubní chirurgický zákrok (např. trhání zubu), informujte o zubní léčbě lékaře a sdělte stomatologovi, že užíváte přípravek Bondronat.

V případě jakýchkoliv problémů v ústní dutině nebo se zuby, jako je uvolněný zub, bolest nebo otok nebo nehojící se léze nebo výtok, se okamžitě obraťte na lékaře a stomatologa, protože by se mohlo jednat o příznaky osteonekrózy čelisti.

Před použitím přípravku Bondronat se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže jste alergický(á) na jakékoli jiné bisfosfonáty
- jestliže máte vysokou nebo nízkou hladinu vitamínu D, vápníku nebo jakýchkoli jiných minerálů
- jestliže máte problémy s ledvinami
- jestliže máte srdeční obtíže a Váš lékař Vám doporučil omezit denní příjem tekutin

U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy závažné alergické reakce, někdy končící úmrtím.

Okamžitě oznamte svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků, jako je zkrácení dechu/obtížné dýchání, pocit tísně v krku, otok jazyka, závrať, pocit ztráty vědomí, zčervenání nebo otok obličeje, vyrážka na těle, nevolnost a zvracení (viz bod 4).

Děti a dospívající

Přípravek Bondronat se nesmí používat u dětí a dospívajících ve věku nižším než 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Bondronat

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To je proto, že přípravek Bondronat může ovlivňovat způsob, jakým některé další léky účinkují a naopak některé jiné léky mohou ovlivňovat způsob, jakým účinkuje přípravek Bondronat.

Zejména sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud dostáváte určitý typ injekčního antibiotika nazývaného „aminoglykosid“, jako je např. gentamicin. To je proto, že aminoglykosidy i přípravek Bondronat mohou snižovat množství vápníku v krvi.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, těhotenství plánujete nebo pokud kojíte, neměla byste přípravek Bondronat používat.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Můžete řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje, protože lze předpokládat, že přípravek Bondronat nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud chcete řídit, obsluhovat stroje nebo přístroje, poraďte se nejprve se svým lékařem.

Přípravek Bondronat obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, tzn. že je v podstatě “bez sodíku”.

3. Jak se přípravek Bondronat používá

Používání tohoto léku

- Přípravek Bondronat obvykle podává lékař nebo zdravotnický personál, který má zkušenosti s léčbou nádorových onemocnění
- Obvykle se podává ve formě infuze do žíly

Při podávání přípravku Bondronat Vám lékař může pravidelně provádět krevní testy. Tím kontroluje, zda Vám podává správné množství léku.

Kolik přípravku budete dostávat

Podle Vašeho onemocnění lékař rozhodne, jaké množství přípravku Bondronat budete dostávat. Pokud máte rakovinu prsu, která se rozšířila do kostí, doporučená dávka je 3 injekční lahvičky (6 mg) každé 3-4 týdny podaná ve formě infuze do žíly po dobu alespoň 15 minut.

Pokud máte zvýšené hladiny vápníku v krvi v důsledku nádorového onemocnění, doporučená dávka je jednorázové podání 1 injekční lahvičky (2 mg) nebo 2 injekčních lahviček (4 mg) v závislosti na závažnosti Vašeho onemocnění. Lék má být podán ve formě infuze do žíly po dobu dvou hodin. V případě nedostatečné odpovědi nebo při opětném propuknutí Vašeho onemocnění může být zváženo opakované podání dávky.

Pokud máte problémy s ledvinami, může lékař dávku a trvání nitrožilní infuze upravit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud zaznamenate jakýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to ihned zdravotní sestře nebo lékaři – je možné, že budete potřebovat akutní lékařské ošetření:

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1000)

- přetrvávající bolest a zánět oka
- nová bolest, slabost nebo nepříjemné pocity v oblasti stehna, kyčle nebo třísla. Můžete mít časně známky možné neobvyklé zlomeniny stehenní kosti

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10000)

- bolest nebo bolavé místo v ústech nebo čelisti. Můžete mít časně známky závažných potíží s čelistí (nekrózy (mrtvé kostní tkáň) v čelistní kosti)
- poraďte se se svým lékařem, pokud máte bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v uchu

- svědění, otok obličeje, rtů, jazyka a hrdla s obtížným dýcháním. Můžete mít závažnou, možno život ohrožující, alergickou reakci (viz bod 2)
- závažné nežádoucí kožní reakce

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- astmatický záchvat

Další možné nežádoucí účinky

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- příznaky podobné chřipce, včetně horečky, třesu a zimnice, člověk se celkově necítí dobře, únavy, bolesti kostí a bolesti svalů a kloubů. Tyto příznaky obvykle vymizí během několika hodin nebo dnů. Pokud Vás kterýkoli z těchto účinků začne obtěžovat nebo trvá více než několik dní, sdělte to zdravotní sestře nebo lékaři
- zvýšení tělesné teploty
- bolest žaludku a břicha, porucha trávení, nevolnost, zvracení nebo průjem (řídká stolice)
- nízká hladina vápníku nebo fosfátů v krvi
- změny výsledků krevních testů, např. gamaglutamyl-transferázy nebo kreatininu
- problém se srdečním rytmem nazývaný „raménková blokáda“
- bolest kostí nebo svalů
- bolest hlavy, závrať nebo pocit slabosti
- pocit žízně, bolest v krku, změny v chuti
- otoky dolních končetin nebo nohou
- bolest kloubů, artritida nebo jiné problémy s klouby
- problémy s příštítnými tělísky
- podlitiny
- infekce
- problém s očima nazývaný „šedý zákal“
- kožní problémy
- problémy se zuby

Méně časté (mohou postihnout méně než 1 osobu ze 100)

- třes nebo chvění
- příliš nízká tělesná teplota („hypotermie“)
- poškození krevních cév v mozku nazývané „cerebrovaskulární porucha“ (cévní mozková příhoda nebo krvácení do mozku)
- problémy se srdcem nebo krevním oběhem (včetně bušení srdce, srdečního infarktu, hypertenze (vysokého krevního tlaku) a křečových žil)
- změny počtu krvinek („anémie“)
- vysoká hladina alkalické fosfatázy v krvi
- zadržování tekutin a otoky („lymfedém“)
- tekutina na plicích
- žaludeční problémy, např. „gastroenteritida“ nebo „gastritida“
- žlučové kameny
- neschopnost močení, cystitida (zánět močového měchýře)
- migréna
- bolest v průběhu nervů, poškození nervových kořenů
- hluchota
- zvýšená citlivost ke sluchovým, chuťovým nebo dotykovým podnětům, nebo změny čichu
- obtíže s polykáním
- vředy v ústech, otoky rtů („cheilitida“), ústní moučnivka
- svědění nebo brnění v okolí úst
- pánevní bolest, výtok, svědění nebo bolest v pochvě
- kožní výrůstky nazývané „benigní novotvar kůže“

- ztráta paměti
- problémy se spaním, pocit úzkosti, emoční labilita nebo výkyvy nálady
- kožní vyrážka
- vypadávání vlasů
- poranění nebo bolest v místě vpichu injekce
- ztráta tělesné hmotnosti
- cysta na ledvinách (tekutinou naplněný útvar v ledvinách)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Bondronat uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a nálepce injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce
- Po naředění je infuzní roztok stabilní 24 hodin při 2 °C - 8 °C (v chladničce)
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že roztok není čirý nebo obsahuje částice

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Bondronat obsahuje

- Léčivou látkou je acidum ibandronicum. Jedna injekční lahvička s 2 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 2 mg kyseliny ibandronové (jako monohydrátu natrium-ibandronátu)
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný, kyselina octová, octan sodný a voda na injekci

Jak přípravek Bondronat vypadá a co obsahuje toto balení

Bondronat je bezbarvý, čirý roztok. Bondronat je dodáván v baleních obsahujících 1 injekční lahvičku (2 ml skleněná injekční lahvička ze skla typu I s bromobutylovou pryžovou zátkou).

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See United Kingdom)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o

Tel: +385 1 4722 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky**Dávkování: Prevence kostních příhod u pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami**

Doporučené dávkování k prevenci kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami je 6 mg nitrožilně každé 3-4 týdny. Jednotlivá dávka by měla být podána infuzí v průběhu alespoň 15 minut.

Pacienti s onemocněním ledvin

U pacientů s mírnou formou poškození funkce ledvin ($CL_{Cr} \geq 50$ a < 80 ml/min) není úprava dávkování nutná. U pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami se středně závažnou formou poškození funkce ledvin ($CL_{Cr} \geq 30$ a < 50 ml/min) nebo závažnou formou poškození funkce ledvin ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), kteří jsou léčeni z důvodu prevence kostních příhod, by se měla dodržovat následující doporučení:

Clearance kreatininu (ml/min)	Dávka		Objem ¹ a doba ² infuze
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg	(6 ml koncentráту pro infuzní roztok)	100 ml po dobu 15 min
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg	(4 ml koncentráту pro infuzní roztok)	500 ml po dobu 1 hodiny
< 30	2 mg	(2 ml koncentráту pro infuzní roztok)	500 ml po dobu 1 hodiny

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

² Při podávání každé 3 až 4 týdny

U pacientů s nádorovým onemocněním a $CL_{Cr} < 50$ ml/min nebyla doba infuze trvající 15 minut dosud studována.

Dávkování: Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem

Bondronat koncentrát pro infuzní roztok se obvykle podává během hospitalizace. Dávku určí lékař po posouzení následujících faktorů:

Před léčbou Bondronatem musí být pacienti adekvátně rehydratováni 0,9% roztokem chloridu sodného. Je třeba vzít v úvahu stupeň závažnosti hyperkalcemie stejně jako typ nádoru. U většiny pacientů s těžkou hyperkalcemií (albuminem korigovaný sérový vápník* ≥ 3 mmol/l nebo ≥ 12 mg/dl) postačuje jednotlivá dávka 4 mg. U pacientů s mírnou hyperkalcemií (albuminem korigovaný sérový vápník < 3 mmol/l nebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Nejvyšší dávka použitá v klinických studiích byla 6 mg, ale tato dávka se neprojevila vyšším účinkem.

* Poznámka: koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku se vypočte následujícím způsobem:

Koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku (mmol/l) = vápník v séru (mmol/l) - $[0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$

Nebo

Koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku (mg/dl) = vápník v séru (mg/dl) + $0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$

Hodnoty albuminem korigovaného sérového vápníku v mmol/l lze převést na mg/dl vynásobením 4.

Ve většině případů může zvýšená hladina sérového vápníku poklesnout na normální hladinu během 7 dnů. Střední doba recidivy (znovuzvýšení albuminem korigovaného sérového vápníku nad 3 mmol/l) byla 18-19 dnů při dávkách 2 mg a 4 mg. Střední doba recidivy při dávce 6 mg byla 26 dnů.

Způsob a cesta podání

Bondronat koncentrát pro infuzní roztok se aplikuje jako intravenózní infuze.

K tomuto účelu se obsah injekční lahvičky používá následujícím způsobem:

- Prevence kostních příhod u pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami – obsah lahvičky se přidá ke 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo 100 ml 5% roztoku glukózy a infuze se podává po dobu nejméně 15 minut. Viz také výše uvedený odstavec o dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin
- Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem – obsah lahvičky se přidá k 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo 500 ml 5% roztoku glukózy a infuze se podává po dobu minimálně 2 hodin

Poznámka:

Aby byl vyloučen možný vznik inkompatibility, musí být Bondronat koncentrát pro infuzní roztok mísen pouze s izotonickým roztokem chloridu sodného nebo s 5% roztokem dextrózy. Bondronat koncentrát pro infuzní roztok nesmí být mísen s roztoky obsahujícími vápník.

Naředěný roztok je určen k jednorázovému podání. Použit může být pouze čistý roztok bez částic.

Doporučuje se použít roztok okamžitě po naředění (viz bod 5 této příbalové informace - "Jak přípravek Bondronat uchovávat").

Přípravek Bondronat koncentrát pro infuzní roztok se aplikuje jako intravenózní infuze. Je nutno ve zvýšené míře dbát na to, aby nebyl Bondronat koncentrát pro infuzní roztok podán intraarteriálně nebo paravenózně, neboť by mohlo dojít k poškození tkáně.

Četnost podání

Při léčbě nádorové hyperkalcemie se Bondronat koncentrát pro infuzní roztok obvykle podává jednorázovou infuzí.

Doporučený interval opakování infuze v prevenci kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami je 3-4 týdny.

Délka léčby

Omezený počet pacientů (50 pacientů) dostal druhou infuzi z důvodu hyperkalcemie. Léčbu je třeba opakovat v případě vracející se hyperkalcemie nebo při nedostatečné účinnosti.

U pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami se doporučuje podávat infuzi Bondronatu každé 3-4 týdny. V klinických studiích trvala léčba až 96 týdnů.

Předávkování

S akutní otravou Bondronatem koncentrátem pro infuzní roztok dosud nejsou zkušenosti. Vzhledem k tomu, že v preklinických studiích s vysokými dávkami přípravku byly toxicitou nejvíce postiženy játra a ledviny, je nutné jejich činnost během léčby monitorovat.

Klinicky závažnou hypokalcemii (velmi nízká koncentrace vápníku v séru) lze upravit intravenózním podáním glukonanu vápenatého.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Bondronat 50 mg potahované tablety acidum ibandronicum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Bondronat a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bondronat užívat
3. Jak se přípravek Bondronat užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Bondronat uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Bondronat a k čemu se používá

Přípravek Bondronat obsahuje léčivou látku kyselinu ibandronovou. Ta patří do skupiny léků nazývaných bisfosfonáty.

Přípravek Bondronat je používán u dospělých pacientů a předepisuje se při rakovině prsu, která se šíří do kostí („kostní metastázy“).

- Napomáhá předcházet vzniku kostních zlomenin (fraktur)
- Napomáhá předcházet dalším kostním komplikacím, které by mohly vyžadovat chirurgický zákrok nebo radioterapii

Přípravek Bondronat snižuje ztráty vápníku z kostí a tím zamezuje oslabování kostí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bondronat užívat

Neužívejte přípravek Bondronat

- jestliže jste alergický(á) na kyselinu ibandronovou nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku, které jsou uvedeny v bodě 6
- jestliže máte problémy s trávicí trubící/jícnem, např. zúžení jícnu nebo obtíže s polykáním
- jestliže nevydržíte stát nebo sedět vzpřímeně po dobu alespoň jedné hodiny (60 minut)
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) nízkou hladinu vápníku v krvi

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, neužívejte tento lék. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Bondronat užívat.

Upozornění a opatření

U pacientů s nádorovým onemocněním léčených přípravkem Bondronat byl v poregistračním sledování ve velmi vzácných případech hlášen nežádoucí účinek nazývaný osteonekróza čelisti (poškození čelistní kosti). Ke vzniku osteonekrózy čelisti může dojít i po ukončení léčby.

Je důležité se pokusit zabránit vzniku osteonekrózy čelisti, protože jde o bolestivé onemocnění, které může být obtížně léčitelné. Za účelem snížení rizika vzniku osteonekrózy čelisti máte dodržovat některá opatření.

Před zahájením léčby informujte lékaře/zdravotní sestru (zdravotního pracovníka), jestliže:

- máte jakékoliv případné problémy v ústní dutině nebo se zuby, jako je nedostatečná zubní hygiena, onemocnění dásní nebo máte plánované trhání zubu
- nepodstupujete pravidelné zubní prohlídky nebo jste dlouho neabsolvoval(a) zubní prohlídku
- kouříte (kouření může zvýšit riziko zubních problémů)
- jste se v minulosti léčil(a) biofosfonátem (látka používaná k léčbě nebo prevenci kostních poruch)
- užíváte léčivé přípravky nazývané kortikosteroidy (jako je prednisolon nebo dexamethason)
- máte nádorové onemocnění.

Lékař Vás může požádat, abyste před zahájením léčby přípravkem Bondronat absolvoval(a) zubní prohlídku.

Po dobu léčby máte dodržovat správnou ústní hygienu (včetně pravidelného čištění zubů) a absolvovat pravidelné zubní prohlídky. Pokud nosíte zubní protézu, ujistěte se, že Vám dobře sedí. Jestliže se léčíte se zuby nebo plánujete zubní chirurgický zákrok (např. trhání zubu), informujte o zubní léčbě lékaře a sdělte stomatologovi, že užíváte přípravek Bondronat.

V případě jakýchkoliv problémů v ústní dutině nebo se zuby, jako je uvolněný zub, bolest nebo otok nebo nehojící se léze nebo výtok, se okamžitě obraťte na lékaře a stomatologa, protože by se mohlo jednat o příznaky osteonekrózy čelisti.

Před užitím přípravku Bondronat se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže jste alergický(á) na jakékoli jiné bisfosfonáty
- jestliže máte jakékoli potíže s polykáním nebo trávením
- jestliže máte vysokou nebo nízkou hladinu vitamínu D nebo jakýchkoli jiných minerálů
- jestliže máte problémy s ledvinami

Mohou se objevit příznaky jako podráždění, zánět nebo vředy jícnu/trávicí trubice, často s příznaky, jako jsou závažná bolest na hrudi, výrazná bolest při polykání jídla a/nebo tekutin, těžká nauzea (nevolnost) nebo zvracení, a to zvláště pokud v průběhu jedné hodiny od užití přípravku Bondronat nevypijete plnou sklenici vody a/nebo pokud si lehnete. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, přestaňte přípravek Bondronat užívat a okamžitě to řekněte svému lékaři (viz body 3 a 4).

Děti a dospívající

Přípravek Bondronat se nesmí používat u dětí a dospívajících ve věku nižším než 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Bondronat

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To je proto, že přípravek Bondronat může ovlivňovat způsob, jakým některé další léky účinkují a naopak některé jiné léky mohou ovlivňovat způsob, jakým účinkuje přípravek Bondronat.

Zejména sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud užíváte jakýkoli z následujících léků:

- potravinové doplňky obsahující vápník, hořčík, železo nebo hliník
- acetylsalicylovou kyselinu a nesteroidní protizánětlivé přípravky nazývané „NSAID“, jako jsou ibuprofen nebo naproxen. To je proto, že NSAID i přípravek Bondronat mohou dráždit žaludek a střevo.

- určitý typ injekčního antibiotika nazývaného „aminoglykosid“, jako je např. gentamicin. To je proto, že aminoglykosidy i přípravek Bondronat mohou snižovat množství vápníku v krvi.

Užívání léků, které snižují žaludeční kyselost, jako jsou např. cimetidin a ranitidin, může mírně zesilovat účinky přípravku Bondronat.

Přípravek Bondronat s jídlem a pitím

Neužívejte přípravek Bondronat s jídlem nebo s jakýmkoliv nápojem s výjimkou vody, neboť přípravek Bondronat je méně účinný, pokud je užíván s jídlem nebo s pitím (viz bod 3).

Vezměte si přípravek Bondronat minimálně 6 hodin poté, co jste naposledy měl(a) cokoli k jídlu, pití nebo jste užil(a) další léky či potravinové doplňky (např. přípravky obsahující vápník (mléko), hliník, hořčík a železo), s výjimkou vody. Jakmile si vezmete přípravek Bondronat, vyčkejte alespoň 30 minut. Poté si můžete dát Vaše první jídlo a nápoj a vzít si další léky či potravinové doplňky (viz bod 3).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, těhotenství plánujete nebo pokud kojíte, neužívejte přípravek Bondronat. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Můžete řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje, protože lze předpokládat, že přípravek Bondronat nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud chcete řídit, obsluhovat stroje nebo přístroje, poraďte se nejprve se svým lékařem.

Přípravek Bondronat obsahuje laktózu

Pokud Vám někdy lékař sdělil, že nesnášíte, nebo nemůžete strávit některé cukry (např. trpíte-li nesnášenlivostí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo máte problémy se vstřebáváním glukózy-galaktózy), poraďte se s ním, než začnete užívat tento přípravek.

3. Jak se přípravek Bondronat užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vezměte si přípravek Bondronat minimálně 6 hodin poté, co jste naposledy měl(a) cokoli k jídlu, pití nebo jste užil(a) další léky či potravinové doplňky, s výjimkou vody. K zapití nepoužívejte vodu s vysokou koncentrací vápníku. Pokud jsou obavy ohledně možných vysokých hladin vápníku v kohoutkové vodě (tvrdá voda), doporučuje se použít balenou vodu s nízkým obsahem minerálů.

Při užívání přípravku Bondronat Vám lékař může pravidelně provádět krevní testy. Tím kontroluje, že Vám podává správné množství léku.

Užívání tohoto léku

Je důležité, abyste užíval(a) přípravek Bondronat ve správný čas a správným způsobem. To je proto, že přípravek Bondronat může způsobovat podráždění, zánět nebo vředy v trávicí trubici/jícnu.

Tomu můžete zabránit následujícím způsobem:

- Vezměte si tabletu jakmile vstanete, ještě předtím, než si vezmete první jídlo, pití, jakýkoli lék nebo potravinový doplněk
- Vezměte si tabletu a zapijte jí plnou sklenicí vody (přibližně 200 ml). Tabletou nezapíjejte ničím jiným než vodou
- Spolkněte tabletu vcelku. Tabletou nežvýkejte, necucejte ani nedrťte. Nenechávejte tabletu rozpustit v ústech

- Po užití tablety vyčkejte alespoň 30 minut. Poté si můžete vzít první jídlo a pití a užít jakékoli léky nebo potravinové doplňky
- Při užívání tablet zůstaňte ve vzpřímené poloze (vsedě nebo vestoje) po dobu alespoň jedné hodiny (60 minut), jinak může část přípravku proniknout zpět do trávicí trubice/jícnu

Jaké množství přípravku se užívá

Obvyklá dávka přípravku Bondronat je jedna tableta každý den. Pokud máte středně závažné problémy s ledvinami, může lékař dávku snížit na jednu tabletu každý druhý den. Pokud máte závažné problémy s ledvinami, může lékař dávku snížit na jednu tabletu každý týden.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Bondronat, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více tablet, okamžitě vyhledejte lékaře nebo zdravotnické zařízení. Před odchodem vypijte plnou sklenici mléka. Nevyvolávejte zvracení a nelehejte si.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Bondronat

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud užíváte tabletu každý den, vynechejte jednu dávku úplně a poté pokračujte jako obvykle následující den. Pokud užíváte tabletu obden nebo jednou týdně, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Bondronat

Pokračujte v užívání přípravku Bondronat tak dlouho, jak Vám řekl Váš lékař. To je proto, že tento lék účinkuje pouze, pokud se užívá neustále.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud zaznamenate jakýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to ihned zdravotní sestře nebo lékaři – je možné, že budete potřebovat akutní lékařské ošetření:

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- pocit na zvracení, pálení žáhy a nepříjemné polykání (zánět jícnu/trávicí trubice)

Méně časté (mohou postihnout méně než 1 osobu ze 100)

- závažná bolest žaludku. To může být známka vředu na první části tenkého střeva (dvanáctníku), který krvácí, nebo zánětu žaludku (gastritida)

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1000)

- přetrvávající bolest a zánět oka
- nová bolest, slabost nebo nepříjemné pocity v oblasti stehna, kyčle nebo třísla. Můžete mít časně známky možné neobvyklé zlomeniny stehenní kosti

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10000)

- bolest nebo bolavé místo v ústech nebo čelisti. Můžete mít časně známky závažných potíží s čelistí (nekrózy (mrtvé kostní tkáň) v čelistní kosti)
- poraďte se se svým lékařem, pokud máte bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v uchu
- svědění, otok obličeje, rtů, jazyka a hrdla s obtížným dýcháním. Můžete mít závažnou, možno život ohrožující, alergickou reakci

- závažné nežádoucí kožní reakce

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- astmatický záchvat

Další možné nežádoucí účinky

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- bolest břicha, porucha trávení
- nízká hladina vápníku v krvi
- slabost

Méně časté (mohou postihnout méně než 1 osobu ze 100)

- bolest na hrudi
- svědění nebo brnění kůže (parestzie)
- příznaky podobné chřipce, celkový pocit nevole nebo bolesti
- sucho v ústech, zvláštní pachut' v ústech nebo potíže s polykáním
- anémie (snížený počet červených krvinek)
- vysoká hladina močoviny nebo vysoká hladina hormonů příštítných tělísek v krvi

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Bondronat uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Bondronat obsahuje

- Léčivou látkou je acidum ibandronicum. Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg kyseliny ibandronové (ve formě monohydrátu natrium-ibandronátu)

Dalšími složkami jsou:

- jádro tablety: monohydrát laktózy, povidon, mikrokrytalická celulóza, krospovidon, purifikovaná kyselina stearová, koloidní bezvodý oxid křemičitý
- potahová vrstva tablety: hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), mastek, makrogol 6000

Jak přípravek Bondronat vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety jsou podlouhlého tvaru, bílé až téměř bílé barvy, s vyraženým L2/IT. Jsou dodávány v balení po 28 nebo 84 tabletách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See United Kingdom)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

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 Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Bondronat 6 mg koncentrát pro infuzní roztok acidum ibandronicum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci předtím, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Bondronat a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bondronat používat
3. Jak se přípravek Bondronat používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Bondronat uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Bondronat a k čemu se používá

Přípravek Bondronat obsahuje léčivou látku kyselinu ibandronovou. Ta patří do skupiny léků nazývaných bisfosfonáty.

Přípravek Bondronat je používán u dospělých pacientů a předepisuje se při rakovině prsu, která se šíří do kostí („kostní metastázy“).

- Napomáhá předcházet vzniku kostních zlomenin (fraktur)
- Napomáhá předcházet dalším kostním komplikacím, které by mohly vyžadovat chirurgický zákrok nebo radioterapii

Přípravek Bondronat lze rovněž předepsat v případě zvýšené hladiny vápníku v krvi v důsledku nádorového onemocnění.

Přípravek Bondronat snižuje ztráty vápníku z kostí a tím zamezuje oslabování kostí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bondronat používat

Nepoužívejte přípravek Bondronat

- jestliže jste alergický(á) na kyselinu ibandronovou nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku, které jsou uvedeny v bodě 6
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) nízkou hladinu vápníku v krvi

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, nepoužívejte tento lék. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Bondronat používat.

Upozornění a opatření

U pacientů s nádorovým onemocněním léčených přípravkem Bondronat byl v poregistračním sledování ve velmi vzácných případech hlášen nežádoucí účinek nazývaný osteonekróza čelisti (poškození čelistní kosti). Ke vzniku osteonekrózy čelisti může dojít i po ukončení léčby.

Je důležité se pokusit zabránit vzniku osteonekrózy čelisti, protože jde o bolestivé onemocnění, které může být obtížně léčitelné. Za účelem snížení rizika vzniku osteonekrózy čelisti máte dodržovat některá opatření.

Před zahájením léčby informujte lékaře/zdravotní sestru (zdravotního pracovníka), jestliže:

- máte jakékoliv případné problémy v ústní dutině nebo se zuby, jako je nedostatečná zubní hygiena, onemocnění dásní nebo máte plánované trhání zubu
- nepodstupujete pravidelné zubní prohlídky nebo jste dlouho neabsolvoval(a) zubní prohlídku
- kouříte (kouření může zvýšit riziko zubních problémů)
- jste se v minulosti léčil(a) biofosfonátem (látka používaná k léčbě nebo prevenci kostních poruch)
- užíváte léčivé přípravky nazývané kortikosteroidy (jako je prednisolon nebo dexamethason)
- máte nádorové onemocnění.

Lékař Vás může požádat, abyste před zahájením léčby přípravkem Bondronat absolvoval(a) zubní prohlídku.

Po dobu léčby máte dodržovat správnou ústní hygienu (včetně pravidelného čištění zubů) a absolvovat pravidelné zubní prohlídky. Pokud nosíte zubní protézu, ujistěte se, že Vám dobře sedí. Jestliže se léčíte se zuby nebo plánujete zubní chirurgický zákrok (např. trhání zubu), informujte o zubní léčbě lékaře a sdělte stomatologovi, že užíváte přípravek Bondronat.

V případě jakýchkoliv problémů v ústní dutině nebo se zuby, jako je uvolněný zub, bolest nebo otok nebo nehojící se léze nebo výtok, se okamžitě obraťte na lékaře a stomatologa, protože by se mohlo jednat o příznaky osteonekrózy čelisti.

Před použitím přípravku Bondronat se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže jste alergický(á) na jakékoli jiné bisfosfonáty
- jestliže máte vysokou nebo nízkou hladinu vitamínu D, vápníku nebo jakýchkoli jiných minerálů
- jestliže máte problémy s ledvinami
- jestliže máte srdeční obtíže a Váš lékař Vám doporučil omezit denní příjem tekutin

U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy závažné alergické reakce, někdy končící úmrtím.

Okamžitě oznamte svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků, jako je zkrácení dechu/obtížné dýchání, pocit tísně v krku, otok jazyka, závrať, pocit ztráty vědomí, zčervenání nebo otok obličeje, vyrážka na těle, nevolnost a zvracení (viz bod 4).

Děti a dospívající

Přípravek Bondronat se nesmí používat u dětí a dospívajících ve věku nižším než 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Bondronat

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To je proto, že přípravek Bondronat může ovlivňovat způsob, jakým některé další léky účinkují a naopak některé jiné léky mohou ovlivňovat způsob, jakým účinkuje přípravek Bondronat.

Zejména sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud dostáváte určitý typ injekčního antibiotika nazývaného „aminoglykosid“, jako je např. gentamicin. To je proto, že aminoglykosidy i přípravek Bondronat mohou snižovat množství vápníku v krvi.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, těhotenství plánujete nebo pokud kojíte, neměla byste přípravek Bondronat používat.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Můžete řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje, protože lze předpokládat, že přípravek Bondronat nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud chcete řídit, obsluhovat stroje nebo přístroje, poraďte se nejprve se svým lékařem.

Přípravek Bondronat obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, tzn. že je v podstatě “bez sodíku”.

3. Jak se přípravek Bondronat používá

Používání tohoto léku

- Přípravek Bondronat obvykle podává lékař nebo zdravotnický personál, který má zkušenosti s léčbou nádorových onemocnění
- Obvykle se podává ve formě infuze do žíly

Při podávání přípravku Bondronat Vám lékař může pravidelně provádět krevní testy. Tím kontroluje, zda Vám podává správné množství léku.

Kolik přípravku budete dostávat

Podle Vašeho onemocnění lékař rozhodne, jaké množství přípravku Bondronat budete dostávat. Pokud máte rakovinu prsu, která se rozšířila do kostí, doporučená dávka je 1 injekční lahvička (6 mg) každé 3-4 týdny podaná ve formě infuze do žíly po dobu alespoň 15 minut.

Pokud máte zvýšené hladiny vápníku v krvi v důsledku nádorového onemocnění, doporučená dávka je jednorázové podání 2 mg nebo 4 mg v závislosti na závažnosti Vašeho onemocnění. Lék má být podán ve formě infuze do žíly po dobu dvou hodin.

V případě nedostatečné odpovědi nebo při opětovém propuknutí Vašeho onemocnění může být zváženo opakované podání dávky.

Pokud máte problémy s ledvinami, může lékař dávku a trvání nitrožilní infuze upravit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud zaznamenate jakýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to ihned zdravotní sestře nebo lékaři – je možné, že budete potřebovat akutní lékařské ošetření:

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1000)

- přetrvávající bolest a zánět oka
- nová bolest, slabost nebo nepříjemné pocity v oblasti stehna, kyčle nebo třísla. Můžete mít časně známky možné neobvyklé zlomeniny stehenní kosti

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10000)

- bolest nebo bolavé místo v ústech nebo čelisti. Můžete mít časně známky závažných potíží s čelistí (nekrózy (mrtvé kostní tkáň) v čelistní kosti)
- poraďte se se svým lékařem, pokud máte bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v uchu

- svědění, otok obličeje, rtů, jazyka a hrdla s obtížným dýcháním. Můžete mít závažnou, možno život ohrožující, alergickou reakci (viz bod 2)
- závažné nežádoucí kožní reakce

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- astmatický záchvat

Další možné nežádoucí účinky

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- příznaky podobné chřipce, včetně horečky, třesu a zimnice, člověk se celkově necítí dobře, únavy, bolesti kostí a bolesti svalů a kloubů. Tyto příznaky obvykle vymizí během několika hodin nebo dnů. Pokud Vás kterýkoli z těchto účinků začne obtěžovat nebo trvá více než několik dní, sdělte to zdravotní sestře nebo lékaři
- zvýšení tělesné teploty
- bolest žaludku a břicha, porucha trávení, nevolnost, zvracení nebo průjem (řídká stolice)
- nízká hladina vápníku nebo fosfátů v krvi
- změny výsledků krevních testů, např. gamaglutamyl-transferázy nebo kreatininu
- problém se srdečním rytmem nazývaný „raménková blokáda“
- bolest kostí nebo svalů
- bolest hlavy, závrať nebo pocit slabosti
- pocit žízně, bolest v krku, změny v chuti
- otoky dolních končetin nebo nohou
- bolest kloubů, artritida nebo jiné problémy s klouby
- problémy s příštítnými tělísky
- podlitiny
- infekce
- problém s očima nazývaný „šedý zákal“
- kožní problémy
- problémy se zuby

Méně časté (mohou postihnout méně než 1 osobu ze 100)

- třes nebo chvění
- příliš nízká tělesná teplota („hypotermie“)
- poškození krevních cév v mozku nazývané „cerebrovaskulární porucha“ (cévní mozková příhoda nebo krvácení do mozku)
- problémy se srdcem nebo krevním oběhem (včetně bušení srdce, srdečního infarktu, hypertenze (vysokého krevního tlaku) a křečových žil)
- změny počtu krvinek („anémie“)
- vysoká hladina alkalické fosfatázy v krvi
- zadržování tekutin a otoky („lymfedém“)
- tekutina na plicích
- žaludeční problémy, např. „gastroenteritida“ nebo „gastritida“
- žlučové kameny
- neschopnost močení, cystitida (zánět močového měchýře)
- migréna
- bolest v průběhu nervů, poškození nervových kořenů
- hluchota
- zvýšená citlivost ke sluchovým, chuťovým nebo dotykovým podnětům, nebo změny čichu
- obtíže s polykáním
- vředy v ústech, otoky rtů („cheilitida“), ústní moučnivka
- svědění nebo brnění v okolí úst
- pánevní bolest, výtok, svědění nebo bolest v pochvě
- kožní výrůstky nazývané „benigní novotvar kůže“

- ztráta paměti
- problémy se spaním, pocit úzkosti, emoční labilita nebo výkyvy nálady
- kožní vyrážka
- vypadávání vlasů
- poranění nebo bolest v místě vpichu injekce
- ztráta tělesné hmotnosti
- cysta na ledvinách (tekutinou naplněný útvar v ledvinách)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Bondronat uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a nálepce injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce
- Po naředění je infuzní roztok stabilní 24 hodin při 2 °C - 8 °C (v chladničce)
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že roztok není čirý nebo obsahuje částice

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Bondronat obsahuje

- Léčivou látkou je acidum ibandronicum. Jedna injekční lahvička s 6 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 6 mg kyseliny ibandronové (jako monohydrátu natrium-ibandronátu)
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný, kyselina octová, octan sodný, voda na injekci

Jak přípravek Bondronat vypadá a co obsahuje toto balení

Bondronat je bezbarvý, čirý roztok. Bondronat je dodáván v baleních obsahujících 1, 5 nebo 10 injekčních lahviček (6 ml skleněná injekční lahvička ze skla typu I s bromobutylovou pryžovou zátkou). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See United Kingdom)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o

Tel: +385 1 4722 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky**Dávkování: Prevence kostních příhod u pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami**

Doporučené dávkování k prevenci kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami je 6 mg nitrožilně každé 3-4 týdny. Jednotlivá dávka by měla být podána infuzí v průběhu alespoň 15 minut.

Pacienti s onemocněním ledvin

U pacientů s mírnou formou poškození funkce ledvin ($CL_{Cr} \geq 50$ a < 80 ml/min) není úprava dávkování nutná. U pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami se středně závažnou formou poškození funkce ledvin ($CL_{Cr} \geq 30$ a < 50 ml/min) nebo závažnou formou poškození funkce ledvin ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), kteří jsou léčeni z důvodu prevence kostních příhod, by se měla dodržovat následující doporučení:

Clearance kreatininu (ml/min)	Dávka		Objem ¹ a doba ² infuze
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg	(6 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	100 ml po dobu 15 min
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg	(4 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	500 ml po dobu 1 hodiny
< 30	2 mg	(2 ml koncentrátu pro infuzní roztok)	500 ml po dobu 1 hodiny

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

² Při podávání každé 3 až 4 týdny

U pacientů s nádorovým onemocněním a $CL_{Cr} < 50$ ml/min nebyla doba infuze trvající 15 minut dosud studována.

Dávkování: Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem

Bondronat koncentrát pro infuzní roztok se obvykle podává během hospitalizace. Dávku určí lékař po posouzení následujících faktorů:

Před léčbou Bondronatem musí být pacienti adekvátně rehydratováni 0,9% roztokem chloridu sodného. Je třeba vzít v úvahu stupeň závažnosti hyperkalcemie stejně jako typ nádoru. U většiny pacientů s těžkou hyperkalcemií (albuminem korigovaný sérový vápník* ≥ 3 mmol/l nebo ≥ 12 mg/dl) postačuje jednotlivá dávka 4 mg. U pacientů s mírnou hyperkalcemií (albuminem korigovaný sérový vápník < 3 mmol/l nebo < 12 mg/dl) je účinná dávka 2 mg. Nejvyšší dávka použitá v klinických studiích byla 6 mg, ale tato dávka se neprojevila vyšším účinkem.

* Poznámka: koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku se vypočte následujícím způsobem:

Koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku (mmol/l) = vápník v séru (mmol/l) - $[0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$

Nebo

Koncentrace albuminem korigovaného sérového vápníku (mg/dl) = vápník v séru (mg/dl) + $0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$

Hodnoty albuminem korigovaného sérového vápníku v mmol/l lze převést na mg/dl vynásobením 4.

Ve většině případů může zvýšená hladina sérového vápníku poklesnout na normální hladinu během 7 dnů. Střední doba recidivy (znovuzvýšení albuminem korigovaného sérového vápníku nad 3 mmol/l) byla 18 - 19 dnů při dávkách 2 mg a 4 mg. Střední doba recidivy při dávce 6 mg byla 26 dnů.

Způsob a cesta podání

Bondronat koncentrát pro infuzní roztok se aplikuje jako intravenózní infuze.

K tomuto účelu se obsah injekční lahvičky používá následujícím způsobem:

- Prevence kostních příhod u pacientů s rakovinou prsu a kostními metastázami – obsah lahvičky se přidá ke 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo 100 ml 5% roztoku glukózy a infuze se podává po dobu nejméně 15 minut. Viz také výše uvedený odstavec o dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin
- Léčba hyperkalcemie vyvolané nádorem – obsah lahvičky se přidá k 500 ml izotonického roztoku chloridu sodného nebo 500 ml 5% roztoku glukózy a infuze se podává po dobu minimálně 2 hodin

Poznámka:

Aby byl vyloučen možný vznik inkompatibility, musí být Bondronat koncentrát pro infuzní roztok mísen pouze s izotonickým roztokem chloridu sodného nebo s 5% roztokem dextrózy. Bondronat koncentrát pro infuzní roztok nesmí být mísen s roztoky obsahujícími vápník.

Naředěný roztok je určen k jednorázovému podání. Použit může být pouze čistý roztok bez částic.

Doporučuje se použít roztok okamžitě po naředění (viz bod 5 této příbalové informace - "Jak přípravek Bondronat uchovávat").

Přípravek Bondronat koncentrát pro infuzní roztok se aplikuje jako intravenózní infuze. Je nutno ve zvýšené míře dbát na to, aby nebyl Bondronat koncentrát pro infuzní roztok podán intraarteriálně nebo paravenózně, neboť by mohlo dojít k poškození tkáně.

Četnost podání

Při léčbě nádorové hyperkalcemie se Bondronat koncentrát pro infuzní roztok obvykle podává jednorázovou infuzí.

Doporučený interval opakování infuze v prevenci kostních příhod u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami je 3-4 týdny.

Délka léčby

Omezený počet pacientů (50 pacientů) dostal druhou infuzi z důvodu hyperkalcemie. Léčbu je třeba opakovat v případě vracející se hyperkalcemie nebo při nedostatečné účinnosti.

U pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami se doporučuje podávat infuzi Bondronatu každé 3-4 týdny. V klinických studiích trvala léčba až 96 týdnů.

Předávkování

S akutní otravou Bondronatem koncentrátem pro infuzní roztok dosud nejsou zkušenosti. Vzhledem k tomu, že v preklinických studiích s vysokými dávkami přípravku byly toxicitou nejvíce postiženy játra a ledviny, je nutné jejich činnost během léčby monitorovat.

Klinicky závažnou hypokalcemii (velmi nízká koncentrace vápníku v séru) lze upravit intravenózním podáním glukonanu vápenatého.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro kyselinu ibandronovou, ibandronát sodný, dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Doporučuje se aktualizovat údaje o přípravku (SPC a PIL) všech lékových forem tak, aby odrážely současné znalosti o osteonekróze čelisti a optimalizovaly minimalizaci rizika.

Kromě toho, že riziko vzniku osteonekrózy čelisti může být dobře známé předepisujícím lékařům, je třeba zvýšit povědomí o tomto u riziku u pacientů. Proto se považuje za oprávněné zavedení karty pacienta u parenterálních forem přípravku jako dodatečné opatření k minimalizaci rizika vzniku osteonekrózy čelisti. Tyto změny jsou navrhovány následně po závěrech výboru PRAC, po posouzení PSUR pro kyselinu zoledronovou. PRAC dospěl k závěru, že riziko osteonekrózy čelisti (nebo odumírání kostní tkáně) zůstává velmi malé, a však doporučil několik opatření k minimalizaci rizik. Bylo také rozhodnuto, aby se pro kyselinu ibandronovou přijaly stejná opatření jako u jiných bisfosfonátů a denosumabu. Cílem je implementace obdobného znění pro všechny související léky pro optimalizaci minimalizace rizika a jednotnost informací poskytovaných pacientům.

Přestože v tomto PSUR nebyly hlášeny nové závažné údaje o osteonekróze čelisti doporučuje se, aby držitel rozhodnutí o registraci aktualizoval v souvislosti s osteonekrózou čelisti SPC, přílohu II a PIL a byla zavedena karta pacienta za účelem optimalizace minimalizace rizika vzniku osteonekrózy čelisti, protože se jedná o skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů.

Proto s odvoláním na předložené údaje PSUR, PRAC považoval tyto změny v údajích o přípravku léčivých přípravků obsahující kyselinu ibandronovou za oprávněné.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kyseliny ibandronové zastává výbor CHMP stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících kyselinu ibandronovou je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navržené změny.

Výbor CHMP doporučuje změnit podmínky rozhodnutí o registraci.