



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

UPUTSTVO ZA LEK

Bondronat[®], koncentrat za rastvor za infuziju, 2 mg/2 mL,
Pakovanje: bočica staklena, 1 x 2 mL

Proizvođač: **ROCHE DIAGNOSTICS GMBH**

Adresa: **Sandhofer Strasse 116, Mannheim, Nemačka**

Podnosilac zahteva: **ROCHE D.O.O. BEOGRAD**

Adresa: **Milutina Milankovića 11a, Beograd**

Bondronat[®], 2 mg/2 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

ibandronska kiselina

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek jer sadrži važne informacije za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je Bondronat i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Bondronat
3. Kako se upotrebljava lek Bondronat
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Bondronat
6. Dodatne informacije

1. ŠTA JE LEK BONDRODAT I ČEMU JE NAMENJEN

Lek Bondronat sadrži aktivnu supstancu ibandronsku kiselinu, koja pripada grupi lekova poznatih pod imenom bisfosfonati.

Bondronat se primenjuje kod odraslih i biće Vam propisan ako imate rak dojke koji se proširio na kosti („metastaze na kostima“):

- Pomaže da se spreči prelom kostiju (frakture)
- Pomaže da se spreče drugi problemi sa kostima koji bi mogli da zahtevaju operaciju ili radioterapiju.

Bondronat takođe može da se propiše ako imate povišen nivo kalcijuma u krvi zbog tumora.

Bondronat deluje tako što smanjuje gubitak kalcijuma iz kostiju (resorpciju kosti). Ovo pomaže kod sprečavanja da Vam kosti postanu slabije.

2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK BONDRODAT

Lek Bondronat ne smete koristiti:

- ako ste alergični (preosetljivi) na ibandronsku kiselinu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka Bondronat (videti odeljak 6).
- ako imate ili ste ikada imali nizak nivo kalcijuma u krvi.

Nemojte primati ovaj lek ukoliko se bilo šta od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom lekaru ili farmaceutu pre početka lečenja lekom Bondronat.

Kada uzimate lek Bondronat, posebno vodite računa:

Neželjeno dejstvo koje se zove osteonekroza vilice (oštećenje kostiju vilice) je prijavljeno veoma retko u postmarketinškom praćenju pacijenata koji su primali lek Bondronat za osteoporozu. Osteonekroza vilice se takođe može pojaviti nakon prestanka terapije.

Važno je da pokušate da sprečite razvoj osteonekroze vilice jer je to bolno stanje koje se teško leči. Da biste smanjili rizik od razvoja osteonekroze vilice, ovo su neke mere predostrožnosti kojih bi trebalo da se pridržavate:

Pre primene terapije recite svom lekaru/medicinskoj sestri (zdravstvenom radniku):

- ako imate bilo kakvih problema sa ustima ili zubima, kao što je loše zdravlje zuba, bolesti desni ili ako planirate vađenje zuba
- ako ne idete na redovne stomatološke preglede ili niste dugo išli na stomatološki pregled
- ako ste pušač (jer to može povećati rizik od problema sa zubima)
- ako ste prethodno bili na terapiji bisfosfonatima (koji se koriste za sprečavanje ili lečenje koštanih poremećaja)
- ako uzimate lekove koji se zovu kortikosteroidi (kao što je prednizolon ili deksametazon)
- ako imate rak

Vaš lekar može zatražiti od Vas da odete na stomatološki pregled pre započinjanja terapije lekom Bondronat.

Dok ste na terapiji, treba da održavate dobru oralnu higijenu (uključujući redovno pranje zuba) i da idete na redovne preglede kod zubara. Ako nosite zubnu protezu, pripazite da Vam je dobro nameštena. Ako ste podvrgnuti lečenju zuba ili ćete biti podvrgnuti stomatološkoj operaciji (npr. vađenju zuba), obavestite svog lekara o lečenju zuba i recite svom stomatologu da ste na terapiji lekom Bondronat.

Odmah se obratite svom lekaru ili stomatologu ako primetite bilo koji problem sa ustima ili zubima, kao što su gubitak zuba, bol ili otok, rane koje ne zarastaju ili pojavu iscetka, jer to mogu biti znaci osteonekroze vilice.

Obratite sa svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri pre primaene leka Bondronat:

- ako ste alergični na druge bisfosfonate
- ako imate povišen ili snižen nivo vitamina D, kalcijuma ili bilo kojih drugih drugih minerala
- ako imate problema sa bubrežima
- ako imate probleme sa srcem i lekar Vam je preporučio da ograničite dnevni unos tečnosti

Slučajevi ozbiljnih, nekada fatalnih alergijskih reakcija su prijavljeni kod pacijenata koji su sa intravenski primali ibandronsku kiselinu.

Ako osetite neki od sledećih simptoma, nedostatak daha/otežano disanje, stezanje u grlu, oticanje jezika, vrtoglavicu, osećaj gubitka svesti, crvenilo ili otok lica, osip po telu, mučnina i povraćanje, morate na to da odmah upozorite svog lekara ili medicinsku sestru (videti odeljak 4.).

Deca i adolescenti

Lek Bondronat ne treba primenjivati kod dece i adolescenata mlađih od 18godina.

Primena drugih lekova

Kažite svom lekaru ili farmaceutu ako uzimate, nedavno ste uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lekove. To je zato što Bondronat može da utiče na dejstvo drugih lekova. Takođe, neki drugi lekovi mogu da utiču na dejstvo leka Bondronat.

Posebno obavestite svog lekara ili farmaceuta ako primete injekcije antibiotika iz grupe koja se zove „aminoglikozidi“ kao što je gentamicin. Ovo je naročito važno jer i aminoglikozidi i Bondronat mogu da snize koncentraciju kalcijuma u krvi.

Primena leka Bondronat u periodu trudnoće i dojenja

Ako ste trudni, planirate trudnoću ili dojite ne smete da primete Bondronat.

Obratite se svom lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete bilo koji lek.

Uticaj leka Bondronat na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama

Možete da upravljate vozilima ili da rukujete mašinama jer se očekuje da lek Bondronat ne utiče ili neznatno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Ukoliko želite da vozite ili rukujete mašinama, prethodno se posavetujte sa lekarom.

Važne informacije o nekim sastojcima leka Bondronat

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma.

3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK BONDRONAT

Primena leka

- Lek Bondronat će Vam obično dati lekar ili drugi zdravstveni radnik koje ima iskustva u lečenju raka
- Bondronat ćete dobiti u obliku infuzije u venu.

Vaš lekar može da Vam redovno kontroliše krvnu sliku dok primete lek Bondronat, kako bi proverio da li peimate odgovarajuću dozu ovog leka.

Koliko leka treba da primite

Vaš lekar će da odredi koliko leka Bondronat treba da Vam da, zavisno od Vaše bolesti.

Ukoliko imate rak dojke koji se proširio na kosti, preporučena doza je 3 bočice (6 mg) svake 3-4 nedelje, kao infuzija u venu u trajanju od najmanje 15 minuta.

Ukoliko imate povišen nivo kalcijuma u krvi kao posledicu tumora, tada je preporučena doza jednokratna primena 1 bočice (2 mg) ili 2 bočice (4 mg), u zavisnosti od težine bolesti. Lek treba primeniti kao infuziju u venu u trajanju od dva sata. Može se razmotriti ponavljanje doze, u slučaju neadekvatnog odgovora ili ako Vam se bolest vrati.

Vaš lekar može da Vam prilagodi dozu i trajanje intavenske infuzije ako imate problema sa bubrezima.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

Lek Bondronat, kao i drugi lekovi, može da ima neželjena dejstva, mada se ona ne moraju ispoljiti kod svih.

Odmah se obratite svom lekaru ako se pojavi bilo koji od navedenih ozbiljnih neželjenih događaja jer će Vam možda biti neophodna terapija:

Retka (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek)

- bol u oku i zapaljenje koji dugo traju
- novonastali bolovi, slabosti ili nelagodnost u butinama, kukovima ili preponama. To mogu biti rani znaci mogućeg neobičajenog preloma butne kosti.

Veoma retka (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek)

- bol ili rane u ustima ili vilici. To mogu biti rani upozoravajući znaci teških problema vilice označenog kao „osteonekroza vilice“ (nekroza tj. odumiranje tkiva u kosti vilice).
- obratite se svom lekaru ukoliko imate bol u uhu, iscedak iz uha, i/ili infekciju uha. Ovo mogu biti znaci oštećenja kostiju u uhu.

- svrab, otok lica, usana, otok jezika i grla, i otežano disanje. Moguće je da ste dobili ozbiljnu alergijsku reakciju na lek koja može biti opasna po život (videti odeljak 2).
- ozbiljne neželjene reakcije na koži.

Nepoznate učestalosti (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka)

- napad astme

Ostala moguća neželjena dejstva

Česta (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- simptomi slični gripu (uključujući povišenu temperaturu, jazu i drhtavica osećaj nelagodnosti, umor, bol u kostima, mišićima i zglobovima). Ovi simptomi obično nestaju nakon nekoliko sati ili dana. Razgovarajte sa medicinskom sestrom ili lekarom ako bilo koje neželjeno dejstvo postane zabrinjavajuće ili traje duže od nekoliko dana.
- povišena telesna temperatura
- bol u želucu i truhu, loše varenje, mučnina, povraćanje ili proliv
- sniženi nivoi kalcijuma ili fosfata u krvi
- promene u rezultatima analize krvi kao što je gama GT ili kreatinin
- poremećaj srčanog ritma koji se naziva „blok srčane grane“
- bol u kostima i mišićima
- glavobolja, vrtoglavica, malaksalost
- žeđ, bol u grlu, promene čula ukusa
- otečene noge ili stopala
- bol u zglobovima, artritis ili drugi problemi sa zglobovima
- problemi sa paratiroidnom žlezdom
- pojava modrica
- infekcije
- problem sa očima koji se naziva katarakta
- problemi sa kožom
- problemi sa zubima

Povremena (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek)

- jeza ili drhtavica
- smanjanje telesne temperature („hipotermija“)
- stanje koje pogađa krvne sudove u mozgu koje se naziva „cerebrovaskularni poremećaj“ (šlog ili krvarenje u mozgu)
- problemi sa srcem ili cirkulacijom (uključujući palpitacije, srčani udar, hipertenziju i proširene vene)
- promene u ćelijama krvi („anemija“)
- visoka vrednost alkalne fosfataze u krvi
- nakupljanje tečnosti i otoci („limfedem“)
- tečnost u plućima
- problemi sa želucom kao što su „gastroenteritis“ ili „gastritis“
- kamen u žuči
- nemoćnost mokrenja, cistitis (zapaljenje bešike)
- migrena

- bol u nervima, oštećenje korena nerva
- gluvoća
- povećana osetljivost čula sluha, ukusa, dodira ili promene čula mirisa
- otežano gutanje
- ulceracije u ustima, otečene usne („heilitis”), oralna kanidijaza
- svrab ili bockanje na koži oko usta
- bol u karlici, sekrecija, svrab i bol u vagini
- izraslina na koži koja se naziva „benigna neoplazma kože”
- gubitak pamćenja
- problemi sa spavanjem, uznemirenost, emocionalna nestabilnost, promene raspoloženja
- osip po koži
- opadanje kose
- povreda ili bol na mestu primene injekcije
- gubitak težine
- cista na bubregu (vrećice ispunjena tečnošću u bubregu).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. KAKO ČUVATI LEK BONDRONAT

Lek čuvati van domašaja i vidokruga dece!

Rok upotrebe

5 godina.

Nemojte koristiti lek posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju. Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/razblaženja:

S mikrobiloške strane, pripremljeni rastvor treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, trajanje i uslovi čuvanja pre upotrebe su isključiva odgovornost korisnika, i normalno ne smeju trajati duže od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C (u frižideru), osim ako se rekonstitucija ne obavlja u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Uslovi čuvanja

Neotvoreni lek se čuva na temperaturi do 30°C.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja/razblaživanja videti deo *Rok upotrebe*.

Lek se ne sme koristiti ako primetite da rastvor nije bistar ili da sadrži čestice.

Lekove ne treba bacati u kanalizaciju, niti kućni otpad. Pitajte svog farmaceuta kako da uklonite lekove koji Vam više nisu potrebni. Ove mere pomažu očuvanju životne sredine.

Neiskorišćenu količinu rastvora treba ukloniti.

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6. DODATNE INFORMACIJE

Šta sadrži lek Bondronat

- Aktivna supstanc je natrijum-ibandronat, monohidrat.
Jedna bočica sa 2 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 2 mg ibandronske kiseline (u obliku natrijum-ibandronat, monohidrata).
- Pomoćne supstance su: natrijum-hlorid, sirćetna kiselina, glacijalna, natrijum-acetat, trihidrat, voda za injekcije.

Kako izgleda lek Bondronat i sadržaj pakovanja

Koncentrat za rastvor za infuziju.
Bondronat je bistar bezbojni rastvor.

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica (tip I) od 2 mL, zatvorena gumenim čepom sa aluminjumskim zatvaračem i flip-off poklopcem (narandžaste boje). Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i Proizvođač

Nosilac dozvole

ROCHE D.O.O. BEOGRAD
Milutina Milankovića 11a, Beograd

Proizvođač

ROCHE DIAGNOSTICS GMBH
Sandhofer Strasse 116, Mannheim, Nemačka

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Septembar, 2016.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-01140-16-001 od 28.10.2016.

SLEDECE INFORMACIJE SU NAMENJENE ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Terapijske indikacije

Lek Bondronat je indikovano kod odraslih za:

- prevenciju poremećaja skeleta (patoloških preloma, komplikacija na kostima koje zahtevaju radioterapiju ili operaciju) kod pacijenata sa rakom dojke i metastazama na kostima.
- terapiju hiperkalcemije izazvane tumorom sa metastazama ili bez njih.

Doziranje i način primene

Pacijenti na terapiji lekom Bondronat moraju dobiti Uputstvo za lek i *Karticu – podsetnik za pacijenta*.

Lečenje lekom Bondronat smeju započeti samo lekari koji imaju iskustva u lečenju kancera.

Doziranje

Prevencija poremećaja skeleta kod pacijenata sa rakom dojke ili metastazama na kostima

Preporučena doza za prevenciju poremećaja skeleta kod pacijenata sa rakom dojke i koštanim metastazama je 6 mg, intravenski, na svake 3 do 4 nedelje. Ovu dozu treba primenjivati infuzijom u trajanju od najmanje 15 minuta.

Kraće (tj. 15 minuta) vreme trajanja infuzije treba primenjivati samo kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom ili blagim oštećenjem funkcije bubrega. Nema dostupnih podataka koji opisuju primenu kraćeg vremena trajanja infuzije kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 50 mL/min. Lekari koji propisuju ovaj lek treba da pogledaju u odeljaku *Doziranje i način primene* deo *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega* za preporuke o doziranju i načinu primene leka kod ove grupe pacijenata.

Terapija hiperkalcemije izazvane tumorom

Pre terapije lekom Bondronat pacijenta treba odgovarajuće rehidrirati sa 9 mg/mL (0,9%) rastvorom natrijum hlorida. U obzir treba uzeti težinu hiperkalcemije i vrstu tumora. Uglavnom, pacijentima sa osteolitičkim koštanim metastazama su potrebne niže doze u odnosu na pacijente sa humoralnom hiperkalcemijom. Kod većine pacijenata sa teškom hiperkalcemijom (kalcijum u serumu korigovan albuminom* ≥ 3 mmol/L ili ≥ 12 mg/dL) 4 mg je odgovarajuća pojedinačna doza. Kod pacijenata sa umerenom hiperkalcemijom (kalcijum u serumu korigovan albuminom < 3 mmol/L ili < 12 mg/dL) efektivna doza iznosi 2mg. Najveća doza korišćena u kliničkim studijama bila je 6 mg, ali ova doza nije dovela do daljeg poboljšanja efikasnosti terapije.

*Koncentracija kalcijuma u serumu korigovana albuminom izračunava se na sledeći način:

$$\text{Koncentracija kalcijuma u serumu korigovana albuminom (mmol/L)} = \text{Kalcijum u serumu (mmol/L)} - [0,02 \times \text{albumin (g/L)}] + 0,8$$

ili

$$\text{Koncentracija kalcijuma u serumu korigovana albuminom} = \text{Kalcijum u serumu (mg/dL)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dL)}]$$

(mg/dL)

Kako biste koncentraciju kalcijuma u serumu korigovanu albuminom izraženu u mmol/L pretvorili u mg/dL, vrednosti pomnožiti sa 4.

U većini slučajeva povišena koncentracija kalcijuma u serumu se može smanjiti do normalnog raspona u roku od 7 dana. Medijana vremena do pojave recidiva (vraćanja koncentracije kalcijuma u serumu korigovane albuminom na vrednosti preko 3 mmol/L) iznosila je 18 - 19 dana pri primeni doza od 2 mg i 4 mg. Medijana vremena do pojave recidiva iznosila je 26 dana za dozu od 6 mg.

Ograničeni broj pacijenata (50 pacijenata) je primio drugu infuziju za hiperkalcijemiju. Ponavno lečenje se može razmotriti u slučaju rekurentne hiperkalcemije ili nedovoljne efikasnosti.

Bondronat, koncentrat za rastvor za infuziju, treba primenjivati intravenskom infuzijom u trajanju od 2 sata.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2 *Sažetka karakteristika leka*).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{Cr} \geq 50$ i < 80 mL/min) nije potrebno prilagođavanje doze. Kod pacijenata sa umerenim ($CL_{Cr} \geq 30$ i < 50 mL/min) ili teškim oštećenjem bubrega ($CL_{Cr} < 30$ mL/min), a koji primaju lek radi prevencije poremećaja skeleta kod raka dojke i koštanih metastaza, treba slediti sledeće preporuke za doziranje (videti odeljak 5.2 *Sažetka karakteristika leka*):

Klirens kreatinina (mL/min)	Doza	Zapremina infuzije ¹ i trajanje infuzije ²
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 mL koncentrata za rastvor za infuziju)	100 mL tokom 15 minuta
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 mL koncentrata za rastvor za infuziju)	500 mL tokom 1 sata
< 30	2 mg (2 mL koncentrata za rastvor za infuziju)	500 mL tokom 1 sata

¹ 0,9% rastvor natrijum hlorida ili 5% rastvor glukoze

² davanje na svake 3 do 4 nedelje

Nije sprovedeno ispitivanje 15-minutne infuzije kod onkoloških pacijenata sa $CL_{Cr} < 50$ mL/min.

Stariji pacijenti (> 65 godina)

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2 *Sažetka karakteristika leka*).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Bondronat kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka (videti odeljke 5.1 i 5.2 *Sažetka karakteristika leka*).

Način primene

Za intravensku primenu.

Sadržaj bočice upotrebiti na sledeći način:

- Prevencija poremećaja skeleta – sadržaj bočice dodati u 100 mL izotoničnog rastvora natrijum hlorida ili u 100 mL 5% rastvora glukoze, a potom dobijeni rastvor primeniti putem infuzije u trajanju od najmanje 15 min. Videti iznad preporuke za doziranje kod pacijenata sa oštećenjem bubrega.
- Terapija tumorom indukovane hiperkalcemije – sadržaj bočice dodati u 500 mL izotoničnog rastvora natrijum hlorida ili 500 mL 5% rastvora glukoze, a potom dobijeni rastvor primeniti putem infuzije u trajanju od 2 sata.

Isključivo za jednokratnu upotrebu. Samo se bistar rastvor bez čestica sme koristiti.

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

Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci (videti odeljak 6.1 *Lista pomoćnih supstanci*).
- Hipokalcemija.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijenti sa poremećajem metabolizma kostiju i minerala

Hipokalcemiju i druge poremećaje metabolizma kostiju i minerala treba efikasno lečiti pre započinjanja terapije lekom Bondronat zbog metastatske bolesti kostiju.

Odgovarajući unos kalcijuma i vitamina D važan je za sve pacijente. Ukoliko unos hranom nije dovoljan, potrebno je da pacijenti uzimaju suplemente kalcijuma i/ili vitamina D.

Anafilaktička reakcija/šok

Slučajevi anafilaktičke reakcije/šoka, uključujući događaje sa smrtnim ishodom, su prijavljeni kod pacijenata lečenih intravenski primenjenom ibandronskom kiselinom.

Neophodno je da odgovarajuća medicinska podrška i nadzor budu dostupni prilikom intravenske primene leka Bondronat. U slučaju pojave anafilaktičke reakcije ili bilo koje teške reakcije preosetljivosti/alergijske reakcije, odmah prekinite injekciju i započnite sa odgovarajućim lečenjem.

Osteonekroza vilice

Osteonekroza vilice (eng. *osteonecrosis of the jaw*, ONJ) je prijavljena veoma retko tokom postmarketinškog praćenja kod pacijenata koji su primali lek Bondronat za onkološke indikacije (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Treba odložiti početak terapije ili novi ciklus terapije kod pacijenata sa nezaraslim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima.

Kod pacijenata sa istovremeno prisutnim faktorima rizika preporučuje se pre započinjanja terapije lekom Bondronat, sprovesti pregled zuba i preventivne stomatološki zahvate i da se proceni odnos koristi i rizika za svakog pojedinačnog pacijenta.

Sledeće faktore rizika bi trebalo razmotriti prilikom procene rizika za razvoj osteonekroze vilice kod pacijenta:

- Potentnost leka koji inhibira resorpciju kostiju (rizik je veći kod primene visoko potentnih jedinjenja), put primene (rizik je veći kod parenteralne primene) i kumulativnu dozu leka koji inhibira resorpciju kostiju
- Kancer, prateća stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje
- Istovremeno primenjene terapije: kortikosteroidi, hemioterapija, inhibitori angiogeneze, radioterapija glave i vrata
- Loša oralna higijena, periodontalna bolest, loše postavljena zubna proteza, istorija dentalnih bolesti, invazivni stomatološki zahvati npr. vađenje zuba

Sve pacijente treba podsticati da tokom terapije lekom Bondronat održavaju dobru oralnu higijenu, redovno odlaze na kontrolne stomatološke preglede i odmah prijave sve oralne simptome kao što su klaćenje zuba, bol ili otok, rane koje ne zarastaju i pojavu iscetka. Dok je pacijent na terapiji, invazivne stomatološke zahvate treba sprovesti samo nakon pažljivog razmatranja i izbegavati ih u periodu blizu vremena primene leka Bondronat.

Plan lečenja za pacijente kod kojih se razvije osteonekroza vilice treba da razviju u bliskoj saradnji ordinirajući lekar i stomatolog ili oralni hirurg sa iskustvom u lečenju osteonekroze vilice. Ako je moguće, treba razmotriti privremeni prekid terapije lekom Bondronat dok se ovo stanje ne reši i ublaže faktori rizika koji su doprineli njegovom razvoju.

Osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala

Osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala zabeležena prilikom primene bisfosfonata, uglavnom se povezuje sa dugotrajnom terapijom. Mogući faktori rizika za nastanak osteonekroze spoljašnjeg slušnog kanala uključuju primenu steroida i hemioterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze spoljašnjeg slušnog kanala bi trebalo razmotriti kod pacijenata koji primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvataju uho, uključujući hronične infekcije uha.

Atipični prelomi butne kosti

Atipični subtrohanterični i dijafizni prelomi butne kosti su zabeleženi kod pacijenata na bisfosfonatnoj terapiji, posebno ako su na dugotrajnoj terapiji zbog osteoporozе. Transverzalni ili kratki oblik preloma butne kosti može se javiti bilo gde duž butne kosti, ispod trohantera ili suprakondilarno. Ove frakture se javljaju nakon minimalne traume ili bez ikakve traume i neki pacijenti osećaju bol u butini ili preponama, često udružen sa nalazom stres fraktura na snimcima, nedeljama do mesecima pre pojave kompletne frakture femura. Frakture su često bilateralne; zbog toga je potrebno pregledati kontralateralni femur kod pacijenata lečenih bisfosfonatima koji su imali frakturu tela femura. Takođe je prijavljeno teško zarastanje ovih preloma.

Prekid terapije bisfosfonatima kod pacijenata kod kojih se sumnja na atipične frakture femura trebalo bi razmotriti u toku pregleda, na osnovu individualne procene koristi i rizika.

Pacijente treba savetovati da tokom terapije bisfosfonatima prijave bilo kakav bol u butini, kuku ili preponama, a kod pacijenata koje imaju ove simptome treba ispitati postojanje nepotpune frakture femura.

Pacijenti sa oštećenjem bubrežne funkcije

Kliničke studije nisu pokazale nikakve znakove pogoršanja bubrežne funkcije pri dugotrajnoj terapiji lekom Bondronat. Ipak, na osnovu kliničke procene svakog pojedinačnog pacijenta preporučuje se da se kod pacijenata lečenih lekom Bondronat redovno prate bubrežna funkcija, koncentracije kalcijuma, fosfata i magnezijuma u serumu (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Budući da nema kliničkih podataka, ne mogu se dati bilo kakve preporuke za doziranje kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

Pacijenti sa poremećajem srčane funkcije

Kod pacijenata sa rizikom od srčane insuficijencije treba izbegavati prekomernu hidrataciju.

Pacijenti sa poznatom preosetljivošću na druge bisfosfonate

Mere opreza treba primeniti kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na druge bisfosfonate.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Smatra se da metaboličke interakcije sa lekovima nisu verovatne, s obzirom na to da ibandronska kiselina ne inhibira glavne hepatične P450 izoenzime kod ljudi, a pokazano je i da ne indukuje hepatični sistem citohroma P450 kod pacova (vidi odeljak 5.2 *Sažetka karakteristika leka*). Ibandronska kiselina se eliminiše isključivo bubrežnom ekskrecijom i ne podleže bilo kakvoj biotransformaciji.

Savetuje se oprez pri primeni bisfosfonata sa aminoglikozidima, budući da obe ove supstance mogu da smanje koncentracije kalcijuma u serumu tokom produženih perioda. Takođe, treba obratiti pažnju na moguće prisustvo istovremene hipomagnezemije.

Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni ibandronske kiseline kod trudnica. Ispitivanja na pacovima su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidi odeljak 5.3 *Sažetka karakteristika leka*). Nije poznato koliki je potencijalni rizik prilikom primene kod ljudi. Prema tome, lek Bondronat se ne sme koristiti tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se ibandronska kiselina izlučuje u majčino mleko. Ispitivanja kod ženki pacova u laktaciji su pokazala prisustvo niskih koncentracija ibandronske kiseline u mleku nakon intravenske primene. Zbog toga žene koje doje ne smeju da koriste Bondronat.

Fertilitet

Nema podataka o uticaju ibandronske kiseline na ljude. U reproduktivnim studijama na pacovima oralna upotreba ibandronske kiseline smanjuje fertilitet. U studijama na pacovima koji su lek primali intravenski, ibandronska kiselina je smanjila fertilitet pri visokim dnevnim dozama (videti odeljak 5.3 *Sažetka karakteristika leka*).

Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

S obzirom na farmakodinamski i farmakokinetički profil i prijavljene neželjene reakcije, lek Bondronat nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbedonosnog profila

Najozbiljnije prijavljene neželjene reakcije su anafilaktička reakcija/šok, atipični prelomi butne kosti, osteonekroza vilice i zapaljenje oka (videti deo „Opis odabranih neželjenih dejstava“ i odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Terapija kod hiperkalcemije izazvane tumorom je najčešće praćena povišenom telesnom temperaturom. Mnogo manje se javlja pad serumskog kalcijuma ispod normalnih vrednosti (hipokalcemija). U većini slučajeva nije potrebno posebno lečenje, i simptomi se povlače nakon nekoliko sati/dana.

Prilikom prevencije skeletnih događaja kod pacijenata sa rakom dojke i koštanim metastazama, lečenje je najčešće povezano sa astenijom praćenom povišenom telesnom temperaturom i glavoboljom.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U Tabeli 1 navedene su neželjene reakcije iz pivotalnih ispitivanja faze III (Lečenje hiperkalcemije uzrokovane tumorom: 311 pacijenata lečenih lekom Bondronat u dozi od 2 mg ili 4 mg; Sprečavanje koštanih događaja kod pacijenata sa rakom dojke i koštanim metastazama: 152 pacijenta lečena lekom Bondronat u dozi od 6 mg) i iz iskustva nakon stavljanja leka u promet.

Neželjene reakcije su navedene prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti su definisane prema sledećoj konvenciji: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retke ($\leq 1/10000$) i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti iz dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1. Neželjene reakcije prijavljene kod intravenske primene leka Bondronat

Klasa sistema organa	Česte	Povremene	Retke	Veoma retke	Nepoznate učestalosti
Infekcije i infestacije	infekcija	cistitis, vaginitis, oralna kandidijaza			
Maligne i benigne neoplazme (uključujući ciste i polipe)		benigne neplazme kože			
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema		Anemija, krvna diskrazija			
Imunološki poremećaji				preosetljivost†, bronhospazam †, angioedem† anafilaktička reakcija/šok†**	egzacerbacija astme
Endokriniološk	poremećaji				



i poremećaji	funkcije paratireoidne žlezde				
Poremećaji metabolizma i ishrane	hipokalcemija **	hipofosfatemija			
Psihijatrijski poremećaji		poremećaji spavanja, anksioznost, afektivna labilnost			
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, vrtoglavica, disgeuzija (poremećaj ukusa)	cerebrovaskularni poremećaji, lezije korena nerava, amnezija, migrena, neuralgija, hipertoniya, hiperestezije, cirkumoralna parastezija, parosmija			
Poremećaji na nivou oka	katarakta		zapaljenje oka †**		
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu		gluvoća			
Kardiološki poremećaji	Blok grane	ishemija miokarda, kardiovaskularni poremećaji, palpitacije			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	faringitis	edem pluća, stridor			
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja, povraćanje, dispepsija, gastrointestinalna -lni bol, poremećaji zuba	Gastroenteritis, gastritis, ulceracije u ustima, disfagija, heilitis			
Hepatobilijarni poremećaji		Holelitijaza			
Poremećaji na	kožne	osip, alopecija		Stevens-	



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

niovu kože i potkožnog tkiva	promene, ekhimoze			<i>Johnson</i> -ov sindrom †, multififormni eritem †, bulozni dermatitis †	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	osteoartritis, mialgija, artralgije, poremećaj zglobova, bol u kostima		atipični subtrohant eri-čni i dijafizalni prelomi butne kosti+	osteonekroza vilice †** osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala (neželjena reakcija grupe bisfosfonata) †	
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema		urinarna retencija, renalne ciste			
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojke		Bol u karlici			
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Pireksija, bolest slična gripu**, periferni otok, astenija, žeđ	Hipotermija			
Laboratorijska ispitivanja	povišena vrednost enzima (Gama-GT), povišena vrednost kreatinina	povišene vrednosti alkalne fosfataze u krvi, povećanje telesne mase			
Povrede, trovanja i medicinske procedure		Povreda, bol na mestu primene			

** videti dodatne informacije u nastavku

† Identifikovano u periodu nakon stavljanja leka u promet.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Hipokalcemija

Smanjeno izlučivanje kalcijuma putem bubrega može da bude praćeno padom koncentracije fosfata u serumu, ne zahtevajući terapiju. Koncentracije kalcijuma u serumu može pasti na hipokalcemične vrednosti.

Bolest slična gripu

U simptome slične gripu ubrajaju se: groznica, jeza, bolovi u kostima i mišićima, obično ne zahtevaju specifičnu terapiju i prolaze nakon nekoliko sati/dana.

Osteonekroza vilice

Slučajevi osteonekroze vilice su prijavljeni, pretežno kod pacijenata obolelih od raka lečenih lekovima koji inhibiraju resorpciju kostiju, kao što je ibandronska kiselina (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Slučajevi osteonekroze vilice su prijavljeni u postmarketinškom praćenju ibandronske kiseline.

Zapaljenje oka

Zapaljenje oka kao što su: uveitis, episkleritis i skleritis, zabeleženi su sa ibandronskom kiselinom. U nekim slučajevima nisu prolazila bez prekida terapije ibandronskom kiselinom.

Anafilaktička reakcija/šok

Slučajevi sa anafilaktičkom reakcijom/šokom, uključujući smrtne ishode su prijavljeni kod intravenske primene ibandronske kiseline.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici bi trebalo da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Nisu zabeleženi slučajevi akutnog trovanja lekom Bondronat, koncentratom za rastvor za infuziju. Budući da je utvrđeno da su ciljni organi toksičnosti, utvrđene u pretkliničkim studijama sa visokim dozama, bili i bubrezi i jetra, treba pratiti funkciju i bubrega i jetre. Klinički relevantnu hipokalcemiju treba korigovati intravenskim davanjem kalcijum-glukonata.

Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid
Sirćetna kiselina, glacijalna
Natrijum-acetat, trihidrat

Voda za injekcije

Inkompatibilnost

U cilju izbegavanja inkompatibilnosti, Bondronat koncentrat za rastvor za infuziju treba razblažiti isključivo sa izotoničnim rastvorom natrijum hlorida ili 5% rastvorom glukoze.

Bondronat se ne sme mešati sa rastvorima koji sadrže kalcijum.

Rok upotrebe

5 godina.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/razblaženja: Hemijska i fizička stabilnost proizvoda rastvorenog u 0,9% infuzionom rastvoru NaCl ili 5% infuzionom rastvoru glukoze je potvrđena za period od 24 h na temperaturi do 25°C. S mikrobiloške strane, pripremljeni rastvor treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, trajanje i uslovi čuvanja pre upotrebe su isključiva odgovornost korisnika, i normalno ne smeju trajati duže od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako se rekonstitucija ne obavlja u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Neotvoreni lek čuvati na temperaturi do 30°C.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/razblaženja:

S mikrobiloške strane, pripremljeni rastvor treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, trajanje i uslovi čuvanja pre upotrebe su isključiva odgovornost korisnika, i normalno ne smeju trajati duže od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako se rekonstitucija ne obavlja u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica (tip I) od 2 mL, zatvorena gumenim čepom sa aluminjumskim zatvaračem i flip-off poklopcem (narandžaste boje). Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.