

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bondronat 2 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā flakonā ir 2 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai, kas satur 2 mg ibandronskābes (*Ibandronic acid*) (nātrija monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.  
Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bondronat indicēts pieaugušajiem šādos gadījumos

- Skeleta pārmaiņu (patoloģisku lūzumu, kaulu bojājumu, kuru dēļ nepieciešama staru terapija vai operācija) profilaksei pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos.
- Audzēju izraisītas hiperkalcēmijas ar vai bez metastāzēm ārstēšana.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Bondronat, jāizsniedz lietošanas instrukcija un pacienta atgādinājuma karte.

Bondronat terapiju drīkst uzsākt tikai ārsti, kuriem ir pieredze vēža ārstēšanā.

#### Devas

#### *Skeleta pārmaiņu novēršana pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos*

Ieteicamā deva skeleta pārmaiņu profilaksei pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos ir 6 mg intravenozi ik pēc 3 – 4 nedēļām. Deva jāievada infūzijas veidā vismaz 15 minūšu laikā. Īsāku (t.i. 15 minūtes) infūzijas laiku drīkst izmantot tikai pacientiem ar normālu nieru funkciju vai viegliem nieru darbības traucējumiem. Nav pieejami dati par īsāku infūzijas laika izmantošanu pacientiem ar kreatinīna klirensu zemāku par 50 ml/min. Izrakstītāji sīkāku informāciju par dozēšanas un nozīmēšanas ieteikumiem šai pacientu grupai var skatīt sadaļā *Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību* (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Audzēja izraisītas hiperkalcēmijas ārstēšana*

Pirms ārstēšanas ar Bondronat pacientam jānodrošina adekvāta hidrācija ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu. Jāņem vērā hiperkalcēmijas smaguma pakāpe, kā arī audzēja veids. Parasti pacientiem ar osteolītiskām kaulu metastāzēm nepieciešamas mazākas devas nekā pacientiem ar humorāla tipa hiperkalcēmiju. Vairumam pacientu ar smagu hiperkalcēmiju (pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā\*  $\geq 3$  mmol/l jeb  $\geq 12$  mg/dl) 4 mg ir pietiekama vienreizēja deva. Pacientiem ar mērenu hiperkalcēmiju (pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā  $< 3$  mmol/l jeb  $< 12$  mg/dl)

2 mg ir efektīva deva. Lielākā klīniskos pētījumos lietotā deva bija 6 mg, bet šī deva efektivitāti papildus nepalielina.

\* Piezīme: Pēc albumīna koriģēto kalcija koncentrāciju serumā aprēķina šādi:

$$\text{Pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā (mmol/l)} = \text{kalcija līmenis serumā (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumīns (g/l)}] + 0,8$$

**Jeb**

$$\text{Pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā (mg/dl)} = \text{kalcija līmenis serumā (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumīns (g/dl)}]$$

Lai pārietu no pēc albumīna koriģētā kalcija līmeņa serumā mmol/l uz mg/dl, rezultāts jāpareizina ar 4.

Vairumā gadījumu palielināto kalcija līmeni serumā var samazināt līdz normālam līmenim 7 dienu laikā. Vidējais laiks līdz recidīvam (atkārtotai pēc albumīna koriģētā kalcija līmeņa serumā palielināšanai > 3 mmol/l) bija 18 – 19 dienas, lietojot 2 mg un 4 mg devu. Lietojot 6 mg devu, vidējais laiks līdz recidīvam bija 26 dienas.

Ierobežots skaits pacientu (50 pacientu) saņēma otru infūziju hiperkalcēmijas ārstēšanai. Atkārtotu ārstēšanu var apsvērt recidivējošas hiperkalcēmijas vai nepietiekamas efektivitātes gadījumā.

Bondronat koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai jāievada ar intravenozu infūziju 2 stundu laikā.

#### Īpašas populācijas

##### *Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību*

Pacientiem ar vieglu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} \geq 50$  un  $< 80$  ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} \geq 30$  un  $< 50$  ml/min) vai smagu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} < 30$  ml/min), kas tiek ārstēti, lai nepieļautu kaulu lūzumus, un kam ir krūts vēzis un metastātiska kaulu slimība, jāievēro šādi ieteikumi par devu lietošanu (skatīt 5.2. apakšpunktu):

Kreatinīna klīrens (ml/min)	Deva	Infūzijas tilpums <sup>1</sup> un laiks <sup>2</sup>
$\geq 50$ $Cl_{kr} < 80$	6 mg (6 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai)	100 ml 15 minūtēs
$\geq 30$ $Cl_{kr} < 50$	4 mg (4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai)	500 ml 1 stundā
$< 30$	2 mg (2 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai)	500 ml 1 stundā

<sup>1</sup> 0,9 % nātrija hlorīda šķīdums vai 5 % glikozes šķīdums

<sup>2</sup> Lietošana ik pēc 3 – 4 nedēļām

15 minūšu infūzijas laiks nav pētīts vēža slimniekiem ar  $Cl_{kr} < 50$  ml/min.

##### *Gados vecākiem cilvēkiem (vecumā > 65 gadiem)*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Pediātriskā populācija*

Bondronat drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

## Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Flakona saturs ir jālieto šādi:

- skeleta komplikāciju profilaksei – flakona saturu pievieno 100 ml izotoniska nātrija hlorīda šķīduma vai 100 ml 5 % glikozes šķīduma un ar infūziju ievada vismaz 15 minūšu laikā. Skatīt arī iepriekš sniegtos norādījumus par devu pacientiem ar pavājinātu nieru darbību;
- audzēja izraisītas hiperkalciēmijas ārstēšanai – flakona saturu pievieno 500 ml izotoniska nātrija hlorīda šķīduma vai 500 ml 5 % glikozes šķīduma un ar infūziju ievada 2 stundu laikā.

Tikai vienreizējai lietošanai. Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu bez daļiņām.

Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai jālieto intravenozas infūzijas veidā.

Jāuzmanās, lai Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai neievadītu intraarteriāli vai paravenozi, jo tas var izraisīt audu bojājumus.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Hipokalciēmija.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Pacienti ar kaulu un minerālvielu metabolisma traucējumiem

Pirms metastātiskas kaulu slimības terapijas sākšanas ar Bondronat efektīvi jāārstē hipokalciēmija un citi kaulu un minerālvielu metabolisma traucējumi.

Ir svarīgi, lai visi pacienti uzņemtu pietiekami daudz kalcija un D vitamīna. Ja uzņemšana ar pārtiku ir nepietiekama, pacientiem jāsaņem kalcija un/vai D vitamīna papildterapija.

#### Anafilaktiska reakcija/šoks

Ar intravenozi ievadītu ibandronskābi ārstētiem pacientiem aprakstīti anafilaktisku reakciju/šoka gadījumi, arī ar letālu iznākumu.

Kad Bondronat tiek ievadīts intravenozas injekcijas veidā, jābūt iespējai nekavējoties nodrošināt atbilstošu medicīnisku palīdzību un kontroles pasākumus. Ja rodas anafilaktiska vai cita smaga paaugstinātas jutības/alergiska reakcija, injekcija nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

#### Žokļa osteonekroze

Pacientiem, kuri saņem Bondronat onkoloģisku indikāciju dēļ, ļoti retos gadījumos pēcreģistrācijas uzraudzības laikā tika novērota žokļa osteonekroze (ŽON) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar nesadzijušu mīksto audu bojājumu mutes dobumā terapijas sākšana vai jauns ārstēšanas kurss jāatliek.

Pirms sākt ārstēšanu ar Bondronat, pacientiem ar vienlaikus riska faktoriem ieteicams veikt stomatoloģisku izmeklēšanu ar profilaktiskām procedūrām un individuāli novērtēt katra pacienta ieguvumu un risku.

Vērtējot ŽON risku pacientam, jāapsver šādi riska faktori:

- kaula resorbciju nomācošo zāļu iedarbības stiprums (stipri iedarbīgi līdzekļi rada lielāku risku), ievadīšanas veids (lielāks risks, ievadot parenterāli) un kaula resorbciju nomācošo zāļu kumulatīvā deva;
- vēzis, blakusslimības (piemēram, anēmija, koagulopātija, infekcija), smēķēšana;
- vienlaikus saņemtā terapija: kortikosteroīdi, ķīmijterapija, angiogēnēzes inhibitori, galvas un kakla staru terapija;

- slikta mutes dobuma higiēna, paradonta slimības, sliktas zobu protēzes, stomatoloģiskas slimības anamnēzē, invazīvas stomatoloģiskas procedūras, piemēram, zoba ekstrakcija.

Visiem pacientiem jāiesaka nodrošināt labu mutes dobuma higiēnu, veikt regulāras stomatoloģiskas pārbaudes un Bondronat terapijas laikā nekavējoties ziņot par jebkādiem mutes dobuma simptomiem, piemēram, kustīgiem zobiem, sāpēm vai pietūkumu un nedzīstošām čūlām vai izdalījumiem. Terapijas laikā invazīvas stomatoloģiskas procedūras drīkst veikt tikai pēc rūpīgas apsvēršanas un no to veikšanas jāizvairās neilgi pirms vai pēc Bondronat ievadīšanas.

Ja pacientam radusies ŽON, aprūpes plāns jāizstrādā, cieši sadarbojoties ārstējošam ārstam un zobārstam vai mutes dobuma ķirurgam ar pieredzi ŽON aprūpē. Kad vien iespējams, jāapsver Bondronat terapijas pārtraukšana uz laiku, līdz traucējumi izzūd un tiek novērsti to sekmējošie riska faktori.

#### Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze

Saņemti ziņojumi par ārējā dzirdes kanāla osteonekrozi, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu bisfosfonātu terapiju. Iespējamie ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes attīstības riska faktori ir steroīdu un ķīmijterapijas lietošana, un/vai lokālie riska faktori, kā, piemēram, infekcija vai trauma. Iespējamais ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes attīstības risks ir jāapsver pacientiem, kuri saņem bisfosfonātus un kuriem rodas ausu slimības, tai skaitā hroniskas ausu infekcijas.

#### Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem un diafizāriem augšstilba kaula lūzumiem, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Šādi taisni vai slīpi lūzumi var rasties jebkurā vietā visa augšstilba kaula garumā, sākties tieši zem mazā trohantera līdz pat suprakondilārajam izliekumam. Šie lūzumi visbiežāk rodas pēc nelielas traumas vai ar traumām nesaistītos gadījumos, un dažiem pacientiem vairākas nedēļas vai mēnešus pirms pilnīga augšstilba kaula lūzuma novēroja sāpes augšstilbā vai cirksnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bilaterāli; tādēļ ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bisfosfonātiem un kuriem ir apstiprināts augšstilba kaula korpusa lūzums, jāveic arī kontralaterālā augšstilba kaula izmeklēšana. Pēc šādiem lūzumiem ziņots par apgrūtinātu kaulu saaugšanu.

Pamatojoties uz individuālu ieguvumu un riska novērtējumu, un, kamēr tiek novērtēts pacienta stāvoklis, pacientiem ar aizdomām par augšstilba kaula netipiskiem lūzumiem jāapsver bisfosfonātu terapijas pārtraukšana.

Ārstēšanas laikā ar bisfosfonātiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par sāpēm augšstilba, gūžas vai cirksņa apvidū, un pacientiem, kuriem attīstās šādi simptomi, jāveic iespējamā augšstilba kaula lūzuma izmeklēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### *Netipiski citu garo kaulu lūzumi*

Saņemti ziņojumi arī par netipiskiem citu garo kaulu, piemēram, elkoņa kaula un stilba kaula lūzumiem pacientiem, kuri saņem ilgstošu ārstēšanu. Tāpat kā netipisku augšstilba kaula lūzumu gadījumā, šie lūzumi rodas pēc minimālas traumas vai bez tās, un dažiem pacientiem pirms lūzuma ir prodromālas sāpes. Elkoņa kaula lūzuma gadījumā tas var būt saistīts ar atkārtotu stresa slodzi, kas saistīta ar ilgstošu staigāšanas palīgīdzekļu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Klīniskos pētījumos nav iegūti dati par nieru darbības pasliktināšanos ilgstošas Bondronat terapijas laikā. Tomēr atbilstoši konkrētā pacienta klīniskam novērtējumam, ar Bondronat ārstētiem pacientiem ieteicams kontrolēt nieru darbību, kalcija, fosfāta un magnija līmeni serumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Tā kā nav pieejami klīniskie dati, pacientiem ar smagu aknu mazspēju nevar sniegt ieteikumus par devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Pacienti ar sirds darbības traucējumiem

Pacientiem, kam ir sirds mazspējas risks, jāizvairās no pārmērīgas hidratācijas.

#### Pacienti ar zināmu paaugstinātu jutību pret citiem bisfosfonātiem

Pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret citiem bisfosfonātiem jāievēro piesardzība.

#### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Bondronat praktiski nesatur nātriju.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Metaboliskā mijiedarbība netiek uzskatīta par raksturīgu, jo ibandronskābe nenomāc galvenos cilvēka aknu P450 izoenzīmus, un ir pierādīts, ka tā neinducē aknu citohroma P450 sistēmu žurkām (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ibandronskābe tiek izvadīta tikai ekskrēcijas veidā caur nierēm un netiek pakļauta biotransformācijai.

Lietojot bisfosfonātus vienlaikus ar aminoglikozīdiem, ieteicams ievērot piesardzību, jo abas vielas ilgstoši var pazemināt kalcija līmeni serumā. Uzmanība jāpievērš arī iespējamai vienlaikus hipomagnēmijai.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Nav atbilstošu datu par ibandronskābes lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar žurkām konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Tādēļ Bondronat nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ibandronskābe izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Pētījumos ar žurkām zīdīšanas laikā konstatēts neliels ibandronskābes līmenis pienā pēc intravenozas ievades. Bondronat nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

#### Fertilitāte

Nav datu par ibandronskābes ietekmi uz cilvēku. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, lietojot perorāli, ibandronskābe samazināja fertilitāti. Pētījumos ar žurkām, intravenozi ievadot lielas dienas devas, ibandronskābe samazināja fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pamatojoties uz farmakodinamiskām un farmakokinētiskām īpašībām un ziņotām nevēlamām blakusparādībām, sagaidāms, ka Bondronat neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Kopsavilkums par drošuma īpašībām

Visnopietnākās aprakstītās nevēlamās blakusparādības ir anafilaktiska reakcija/šoks, augšstilba kaula netipiski lūzumi, žokļa kaula nekroze un acu iekaisums (skatīt sadaļu "Atsevišķu blakusparādību raksturojums" un 4.4. apakšpunktu).

Audzēja ierosinātas hiperkalcēmijas terapija visbiežāk bija saistīta ar ķermeņa temperatūras paaugstināšanos. Retāk ziņots par kalcija seruma līmeņa pazemināšanos zem normas robežas (hipokalcēmiju). Vairumā gadījumu specifiska terapija nav nepieciešama, un simptomi izzūd pēc pāris stundām/dienām.

Skeleta komplikāciju profilaksē pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos terapija visbiežāk ir saistīta ar astēniju, kam seko ķermeņa temperatūras paaugstināšanās un galvassāpes.

Tabulā apkopots blakusparādību saraksts

1. tabulā sniegts pārskats par nevēlamām blakusparādībām III fāzes reģistrācijas pētījumos (audzēja izraisītas hiperkalcēmijas terapija: 311 pacientes, kas saņēma Bondronat 2 mg vai 4 mg; skeleta komplikāciju profilakse pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos: 152 pacientes, kas saņēma Bondronat 6 mg) un pēc-reģistrācijas uzraudzības laikā.

Nevēlamās blakusparādības ir norādītas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju un biežuma grupām. Biežuma grupas ir definētas, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži (> 1/10), bieži ( $\geq 1/100$  līdz < 1/10), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz < 1/100), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

**1. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots pēc Bondronat intravenozas ievadišanas**

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	Infekcija	Cistīts, vaginīts, mutes dobuma kandidoze			
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b>		Labdabīgi ādas jaunveidojumi			
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>		Anēmija, asins sastāva pārmaiņas			
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>				Paaugstināta jutība†, bronhu spazmas†, angioneirotiska tūska† anafilaktiska reakcija/šoks†**	Astmas paasinājums
<b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>	Epitēlijķermenīšu darbības traucējumi				
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	Hipokalcēmija **	Hipofosfatēmija			
<b>Psihiskie traucējumi</b>		Miega traucējumi, trauksme, emocionāla labilitāte			
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Galvassāpes, reibonis, disgeizija (garšas sajūtas pārmaiņas)	Cerebrovaskulāri traucējumi, nervu saknīšu bojājumi, amnēzija, migrēna, neiralģija, hipertoniya, hiperestēzija, parestēzija ap			

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
		muti, parosmija			
<b>Acu bojājumi</b>	Katarakta		Acu iekaisums†**		
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>		Kurlums			
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	Hisa kūlīša zara blokāde	Miokarda išēmija, sirds-asinsvadu sistēmas traucējumi, sirdsklauves			
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	Faringīts	Plaušu tūska, stridors			
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	Caureja, vemšana, dispepsija, sāpes kuņģa-zarnu traktā, zobu slimības	Gastroenterīts, gastrīts, čūlas mutē, rīšanas traucējumi, heilīts			
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>		Žultsakmeņi			
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Ādas bojājumi, ekhimozes	Izsitumi, alopēcija		Stīvensa-Džonsona sindroms†, multiformā eritēma†, bullozs dermatīts†	
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	Osteoartrīts, mialģija, artralģija, locītavu bojājumi, kaulu sāpes		Netipiski subtrohanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi†	Žokļa osteonekroze†** Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze (bisfosfonātu klases blakusparādība)†	Netipiski citu garo kaulu, kas nav augšstilba kauls, lūzumi
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>		Urīna aizture, nieru cistas			
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>		Sāpes iegurnī			
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	Pireksija, gripai līdzīga slimība**, perifēra tūska, astēnija, slāpes	Hipotermija			
<b>Izmeklējumi</b>	Paaugstināts	Paaugstināts			



Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
	gamma-GT līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis	sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, ķermeņa masas samazināšanās			
<b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b>		Trauma, sāpes injekcijas vietā			

\*\*Vairāk informācijas skatīt turpmāk

†Atklāts pēc-reģistrācijas periodā

### Atsevišķu blakusparādību raksturojums

#### Hipokalcēmija

Pavājināta kalcija izvadīšana caur nierēm var būt vienlaikus ar fosfātu līmeņa samazināšanos serumā, kam nav nepieciešama ārstēšana. Kalcija līmenis serumā var samazināties līdz hipokalcēmijai.

#### Gripai līdzīga slimība

Novērots gripai līdzīgs sindroms ar drudzi, drebuļiem, kaulu un/vai muskuļu sāpēm. Vairumā gadījumu nav bijusi vajadzīga specifiska ārstēšana un simptomi izzuda pēc pāris stundām/dienām.

#### Žokļa osteonekroze

Par žokļa osteonekrozes gadījumiem saņemti ziņojumi galvenokārt vēža slimniekiem, kuri ārstēti ar kaula resorbciju nomācošām zālēm, piemēram, ibandronskābi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Par ŽON saņemti ziņojumi ibandronskābes pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

#### Netipiski subtrohanteriski un diafizāri augšstilba kaula lūzumi

Lai gan patofizioloģija nav skaidra, epidemioloģiskajos pētījumos gūtie pierādījumi liecina, ka ilgstoša bisfosfonātu terapija pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai palielina netipisku subtrohanterisku un diafizāru augšstilba kaula lūzumu risku, īpaši pēc trīs līdz piecu gadu lietošanas. Netipisku subtrohanterisku un diafizāru garo kaulu lūzumu absolūtais risks (bisfosfonātu klases blakusparādība) joprojām saglabājas ļoti zems.

#### Acu iekaisums

Lietojot ibandronskābi, ziņots par acu iekaisuma gadījumiem, piemēram, uveītu, episklerītu un sklerītu. Dažos gadījumos šie traucējumi neizzuda, kamēr netika pārtraukta ibandronskābes lietošana.

#### Anafilaktiska reakcija/šoks

Ar intravenozi ievadītu ibandronskābi ārstētiem pacientiem aprakstīti anafilaktisku reakciju/šoka gadījumi, arī ar letālu iznākumu.

### **Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām**

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Līdz šim nav pieredzes par akūtu saindēšanos ar Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai. Tā kā preklīniskos pētījumos ar lielām devām konstatēts, ka gan nierēs, gan aknās ir

toksiskās ietekmes mērķorgāni, jākontrolē nieru un aknu darbība. Klīniski nozīmīga hipokalcēmija jānovērš, intravenozi ievadot kalcija glikonātu.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles kaulu slimību ārstēšanai, bisfosfonāti, ATĶ kods: M05BA06.

Ibandronskābe pieder pie bisfosfonātu savienojumu grupas, kas specifiski ietekmē kaulu. To selektīvā iedarbība uz kaulaudiem saistīta ar bisfosfonātu augsto afinitāti pret kaula minerālvielām. Bisfosfonāti darbojas, nomācot osteoklastisko aktivitāti, lai gan precīzs darbības mehānisms vēl nav zināms.

*In vivo* ibandronskābe novērš eksperimentāli ar gonādu funkcijas pārtraukšanu, retinoīdiem, audzējiem vai audzēju ekstraktiem izraisītu kaula destrukciju. Endogēnās kaula rezorbcijas inhibīcija dokumentēta arī <sup>45</sup>Ca kinētikas pētījumos un ar radioaktīvā tetraciklīna atbrīvošanos no inkorporācijas skeletā.

Lietojot devas, kas ievērojami pārsniedza farmakoloģiski efektīvās devas, ibandronskābe neietekmēja kaula mineralizāciju.

Kaulu rezorbcijai ļaundabīgas slimības dēļ raksturīga pārmērīga kaula rezorbcija, kas nav līdzsvarā ar atbilstošu kaulaudu veidošanos. Ibandronskābe selektīvi nomāc osteoklastisko aktivitāti, mazina kaulu rezorbciju un tādējādi mazina arī ļaundabīgas slimības skeleta sarežģījumus.

#### Klīniskie pētījumi par audzēja izraisītas hiperkalcēmijas ārstēšanu

Klīniskos pētījumos pierādīts, ka ibandronskābes inhibējošai ietekmei uz audzēju izraisītu osteolīzi un specifiski uz audzēju izraisītu hiperkalcēmiju raksturīga kalcija līmeņa samazināšanās serumā un kalcija izdalīšanās ar urīnu.

Lietojot ārstēšanai ieteikto devu, klīniskos pētījumos pacientiem, kam sākotnēji pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā bija  $\geq 3,0$  mmol/l pēc adekvātas rehidrācijas, konstatēja šādu atbildreakcijas pakāpi ar atbilstošu ticamības intervālu.

Ibandronskābes deva	% pacientu, kam radās reakcija	90 % ticamības intervāls
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Šiem pacientiem, un lietojot šīs devas, vidējais laiks līdz normokalcēmijas sasniegšanai bija 4 – 7 dienas. Vidējais laiks līdz recidīvam (atkārtota pēc albumīna koriģētā kalcija līmeņa palielināšanās serumā  $> 3,0$  mmol/l) bija 18 – 26 dienas.

#### Klīniskie pētījumi par skeleta pārmaiņu novēršanu pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos

Klīniskos pētījumos pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos pierādīts, ka pastāv no devas atkarīga inhibējoša iedarbība uz kaulu osteolīzi, par ko liecina kaulu rezorbcijas marķieri, un no devas atkarīga ietekme uz skeleta pārmaiņām.

Skeleta pārmaiņu novēršanu ar intravenozi lietotu Bondronat 6 mg i.v. pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos vērtēja randomizētā placebo kontrolētā 96 nedēļas ilgā 3. fāzes pētījumā. Pacientes ar krūts vēzi un radioloģiski apstiprinātām metastāzēm kaulos pēc nejaušības principa saņēma placebo (158 pacientes) vai 6 mg Bondronat (154 pacientes). Šā pētījuma rezultāti apkopoti tālāk.

### Primārās efektivitātes rezultāti

Pētījuma primārais rezultāts bija skeletālās saslimstības perioda pakāpe (SSPP). Šis bija salikts rezultāts ar šādām skeleta pārmaiņām (SP) kā atsevišķiem raksturlielumiem:

- staru terapija kaulam, lai ārstētu lūzumus/paredzamos lūzumus,
- kaula operācija lūzumu ārstēšanai,
- mugurkaula lūzumi,
- ne- mugurkaula lūzumi.

SSPP analīze bija pielāgota laikam, un uzskatīja, ka viens vai vairāki traucējumi, kas rodas vienreizējā 12 nedēļu periodā, iespējams, ir saistīti. Tādēļ analīzes nolūkā vairākus traucējumus pieskaitīja tikai vienreiz. Šā pētījuma dati liecina, ka intravenozi ievadīti 6 mg Bondronat izteiktāk nekā placebo mazina ar laikam pielāgotu SSPP mērītas SP ( $p = 0,004$ ). Ar 6 mg Bondronat ārstētām pacientēm par 40 % samazinājās SP rašanās risks, salīdzinot ar placebo (relatīvais risks 0,6,  $p = 0,003$ ). Efektivitātes rezultāti apkopoti 2. tabulā

**2. tabula Efektivitātes rezultāti (pacientēm ar krūts vēzi un metastātisku kaulu slimību)**

	Visas skeleta pārmaiņas (SP)		
	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p raksturlielums
SSPP (uz pacienta gadu)	1,48	1,19	$p = 0,004$
Gadījumu skaits (uz pacienti)	3,64	2,65	$p = 0,025$
SP relatīvais risks	-	0,60	$p = 0,003$

### Sekundārie efektivitātes rezultāti

Lietojot intravenozi 6 mg Bondronat, konstatēta statistiski nozīmīga kaulu sāpju skalas rezultāta uzlabošanās, salīdzinot ar placebo. Sāpju samazinājums pastāvīgi bija zem sākotnējā līmeņa visu pētījuma laiku, un tas bija vērojams vienlaikus ar stipri samazinātu pretsāpju līdzekļu lietošanu. Ar Bondronat ārstētām pacientēm dzīves kvalitāte pasliktinājās stipri mazāk nekā lietojot placebo. 3. tabulā apkopoti sekundārie efektivitātes rezultāti.

**3. tabula Sekundārie efektivitātes rezultāti (pacientēm ar krūts vēzi un metastātisku kaulu slimību).**

	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p raksturlielums
Sāpes kaulos*	0,21	-0,28	$p < 0,001$
Pretsāpju līdzekļu lietošana*	0,90	0,51	$p = 0,083$
Dzīves kvalitāte*	-45,4	-10,3	$p = 0,004$

\*Vidējās pārmaiņas no sākotnējā līmeņa līdz pēdējai novērtēšanai.

Ar Bondronat ārstētām pacientēm konstatēja nozīmīgu kaulu rezorbcijas marķieru (piridinolīna un dezoksipiridinolīna) līmeņa mazināšanos urīnā, salīdzinot ar placebo.

Pētījumā ar 130 pacientēm ar metastātisku krūts vēzi Bondronat drošums tika salīdzināts, ievadot 1 stundu vai 15 minūšu ilgā infūzijā. Netika novērota nieru darbības raksturlielumu atšķirība. Kopumā

ibandronskābes blakusparādības pēc 15 minūšu infūzijas atbilda drošuma raksturojumam pēc ilgāka infūzijas laika, un netika atklāti jauni drošuma apsvērumi saistībā ar 15 minūšu ilgas infūzijas lietošanu.

15 minūšu ilgs infūzijas laiks nav pētīts vēža slimniekiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min.

*Pediatriskā populācija (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu)*

Bondronat drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Pēc 2, 4 un 6 mg ibandronskābes 2 h infūzijas farmakokinētiskie raksturlielumi ir proporcionāli devai.

*Izkliede*

Pēc sākotnējas sistēmiskas iedarbības ibandronskābe ātri saistās ar kaulaudiem vai izdalās ar urīnu. Cilvēkam šķietamais terminālais sadales tilpums ir vismaz 90 l, un aprēķināts, ka devas daļa, kas sasniedz kaulus, ir 40 – 50 % no cirkulējošās devas. Terapeitiskā koncentrācijā ar cilvēka plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 87 % zāļu un tādējādi mijiedarbība ar citām zālēm, ko izraisa izstumšana no saistīšanās vietām ar olbaltumiem, nav raksturīga.

*Biotransformācija*

Nav pierādījumu, ka ibandronskābe tiktu metabolizēta dzīvnieku vai cilvēku organismā.

*Eliminācija*

Novērotās šķietamā pusperioda robežas ir plašas un atkarīgas no devas un testa jutības, bet šķietamais terminālais pusperiods parasti ir 10 – 60 h robežās. Tomēr sākotnējais līmenis plazmā pazeminās strauji, sasniedzot 10 % no maksimālā līmeņa 3 h un 8 h laikā attiecīgi pēc intravenozas vai iekšķīgas lietošanas. Ievadot ibandronskābi intravenozi reizi 4 nedēļās 48 nedēļas pacientiem ar metastātisku kaulu slimību, sistēmisku uzkrāšanos nenovēroja.

Ibandronskābes kopējais klīrenss ir mazs, vidēji 84 – 160 ml/min. Nieru klīrenss (aptuveni 60 ml/min veselām pēcmenopauzes vecuma sievietēm) veido 50 – 60 % no kopējā klīrensa un ir saistīts ar kreatinīna klīrensu. Uzska, ka atšķirība starp šķietamo kopējo un nieru klīrensu atspoguļo preparāta saistīšanos kaulos.

Sekrēcija neietver: zināmas skābas vai bāziskas transportsistēmas, kas iesaistītas citu aktīvo vielu izvadīšanā. Bez tam ibandronskābe neinhībē galvenos cilvēka aknu P450 izoenzīmus un žurkām neinducē aknu citohroma P450 sistēmu.

*Farmakokinētika īpašām pacientu grupām*

*Dzimums*

Ibandronskābes bioloģiskā pieejamība un farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir līdzīga.

*Rase*

Nav klīniski nozīmīgu pierādījumu par ibandronskābes īpašību etniskām atšķirībām starp aziātiem un baltās rases pārstāvjiem. Pieejams ļoti maz datu afrikāniskas cilmes pacientiem.

*Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību*

Ibandronskābes ietekme pacientiem ar dažādas pakāpes nieru bojājumu saistīta ar kreatinīna klīrensu ( $Cl_{kr}$ ). Pacientiem ar smagu nieru bojājumu (vidējais aprēķinātais  $Cl_{kr} = 21,2$  ml/min), kas saņēma vienu devu pa 2 mg (infūzijas laiks 15 minūtes), devas pielāgotais vidējais  $AUC_{0-24h}$  palielinājās par 110 %, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgiem. Klīniskās farmakoloģijas pētījumā WP18551 pēc 6 mg vienas devas intravenozas ievadīšanas (15 minūšu ilgā infūzijā) vidējais  $AUC_{0-24}$  palielinājās par attiecīgi 14 % un 86 % pacientiem ar vieglu (vidējais aprēķinātais  $Cl_{kr}=68,1$  ml/min) un vidēji smagu

(vidējais aprēķinātais  $Cl_{kr}=41,2$  ml/min) nieru bojājumu, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgiem (vidējais aprēķinātais  $Cl_{kr}=120$  ml/min).

Vidējais  $C_{max}$  nepalielinājās pacientiem ar vieglu nieru bojājumu un palielinājās par 12 % pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu.

Pacientiem ar vieglu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} \geq 50$  un  $< 80$  ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} \geq 30$  un  $< 50$  ml/min) vai smagu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} < 30$  ml/min), kas tiek ārstēti, lai nepieļautu kaulu lūzumus, un kam ir krūts vēzis un metastātiska kaulu slimība, ieteicama devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību* (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Nav pieejami ibandronskābes farmakokinētikas dati pacientiem ar pavājinātu aknu darbību. Aknām nav nozīmīgas lomas ibandronskābes klīrensa veidošanā, jo tā netiek metabolizēta, bet tiek izvadīta ekskrecijas veidā caur nierēm un saistoties kaulos. Tādēļ pacientiem ar pavājinātu aknu darbību devas pielāgošana nav nepieciešama. Turklāt, tā kā terapeitiskā koncentrācijā ar olbaltumiem saistās aptuveni 87 % ibandronskābes, hipoproteinēmija smagas aknu slimības gadījumā klīniski nozīmīgi nepalielina brīvo zāļu koncentrāciju plazmā.

*Gados vecākiem cilvēkiem* (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Daudzvariantu analīzē nekonstatēja, ka vecums būtu neatkarīgs kāda pētītā farmakokinētiskā raksturlieluma faktors. Nieru darbība vājinās līdz ar vecumu – tas ir vienīgais faktors, kas jāņem vērā (sk. nodaļu par pavājinātu nieru darbību).

*Pediātriskā populācija* (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu)

Nav datu par Bondronat lietošanu pacientiem līdz 18 gadu vecumam.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Efektus ne-klīniskajos standartpētījumos novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskā praksē šie efekti nav būtiski. Tāpat kā lietojot citus bisfosfonātus, konstatēja, ka nierēs ir galvenais sistēmiskās toksicitātes mērķorgāns.

*Mutaģenēze/Kanceroģenēze*

Kancerogēniskas īpašības nenovēroja. Genotoksicitātes testos pierādījumus ibandronskābes ietekmei uz ģenētisko aktivitāti nekonstatēja.

*Reproduktīvā toksicitāte*

Intravenozi vai iekšķīgi ārstētām žurkām un trušiem nekonstatēja tiešu toksisku ibandronskābes ietekmi uz augli vai teratogēnisku iedarbību. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, perorāli lietojot 1 mg/kg un lielākas dienas devas, ietekme uz fertilitāti bija palielināts grūsnības pārtraukšanas gadījumu biežums pirmsimplantācijas periodā. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, intravenozi ievadot 0,3 un 1 mg/kg dienas devu, ibandronskābe samazināja spermatozoīdu skaitu un samazināja auglību, ievadot tēviņiem 1 mg/kg un mātītēm 1,2 mg/kg dienas devu. Ibandronskābes blakusparādības reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām bija šīs grupas zālēm (bisfosfonātiem) raksturīgas. Tās ietver samazinātu implantācijas vietu skaitu, ietekmi uz dabīgām dzemdībām (distocija), palielinātu viscerālo pārmaiņu sastopamību (nieru blūdiņas urīnvada sindroms) un zobu patoloģiju žurku F1 pēcnācējiem.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrija hlorīds

Etiķskābe (99 %)

Nātrija acetāts

Ūdens injekcijām

## **6.2. Nesaderība**

Lai izvairītos no iespējamās nesaderības, Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai drīkst atšķaidīt tikai ar izotonisku nātrija hlorīda vai 5 % glikozes šķīdumu.

Bondronat nedrīkst sajaukt ar kalciju saturošiem šķīdumiem.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

Pēc atšķaidīšanas: 24 h.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Pirms atšķaidīšanas šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Pēc atšķaidīšanas: uzglabāt temperatūrā 2 °C – 8 °C (ledusskapī).

No mikrobioloģiskā viedokļa, preparāts jālieto nekavējoties. Ja preparāts netiek lietots tūlīt, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un parasti, ja atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos, uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 h temperatūrā 2 – 8 °C.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Bondronat pieejams iepakojumā pa 1 flakonam (2 ml 1. tipa stikla flakons ar bromobutilgumijas aizbāzni).

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Jāsamazina zāļu nokļūšana apkārtējā vidē.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/012/004

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1996. gada 25. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 25. jūnijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bondronat 50 mg apvalkotās tabletes.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Apvalkotā tablete satur 50 mg ibandronskābes (*Ibandronic acid*) (nātrija monohidrāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

satur 88,1 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Baltas vai gandrīz baltas, iegarenas formas apvalkotās tabletes ar iespaidumu "L2" vienā pusē un "IT" otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bondronat indicēts pieaugušajiem skeleta traucējumu (patoloģisku lūzumu, kaulu bojājumu, kuru dēļ nepieciešama staru terapija vai operācija) profilaksei pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Bondronat terapiju drīkst uzsākt tikai ārsti, kam ir pieredze vēža ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā deva ir pa vienai 50 mg apvalkotai tabletei dienā.

Īpašas populācijas

*Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību*

Pacientiem ar vieglu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} \geq 50$  un  $< 80$  ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} \geq 30$  un  $< 50$  ml/min) ieteicama devas pielāgošana līdz vienai 50 mg apvalkotai tabletei katru otro dienu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar smagu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} < 30$  ml/min) ieteicamā deva ir viena 50 mg apvalkotā tablete reizi nedēļā. Norādījumus par devu sk. iepriekš.

*Gados veciem cilvēkiem (vecumā > 65 gadiem)*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pediātriskā populācija*

Bondronat drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).



## Lietošanas veids Iekšķīgai lietošanai.

Bondronat tabletes jālieto tukšā dūšā pēc naktsmiega (vismaz 6 stundas bez ēšanas) un pirms pirmās dienas maltītes vai šķidruma uzņemšanas. Pirms Bondronat tablešu lietošanas jāizvairās arī no zāļu un uztura bagātinātāju (tostarp kalcija) lietošanas. Nedrīkst ēst vismaz 30 minūtes pēc tabletes ieņemšanas. Bondronat terapijas laikā jebkurā brīdī var lietot ūdeni (skatīt 4.5. apakšpunktu). Nelietot ūdeni ar augstu kalcija koncentrāciju. Ja radušās bažas, ka ūdensvada ūdenī, iespējams, ir augsts kalcija līmenis (ciets ūdens), ieteicams izmantot dzeramo ūdeni pudelē ar mazu minerālvielu saturu.

- Tablete jānorij nesasmalcinātā veidā, uzdzert glāzi ūdens (180 – 240 ml), pacientam atrodoties stāvus vai sēdus stāvoklī ar taisnu muguru.
- Pacients nedrīkst atgulties 60 minūtes pēc Bondronat tabletes ieņemšanas.
- Pacienti nedrīkst tableti sakost, sūkāt vai saspiest, jo pastāv čūlu veidošanās risks mutes dobumā un rīklē.
- Ūdens ir vienīgais dzēriens, ko drīkst lietot kopā ar Bondronat.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret ibandronskābi un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Hipokalcēmija.
- Barības vada patoloģijas, kas kavē barības vada iztukšošanos, piemēram, striktūra vai ahalāzija.
- Nespēja stāvēt vai sēdēt vertikāli vismaz 60 minūtes.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Pacienti ar kaulu un minerālvielu metabolisma traucējumiem

Pirms Bondronat terapijas sākšanas efektīvi jāārstē hipokalcēmija un citi kaulu un minerālvielu metabolisma traucējumi. Ir svarīgi, lai visi pacienti uzņemtu pietiekami daudz kalcija un D vitamīna. Ja uzņemšana ar pārtiku ir nepietiekama, pacientiem jāsaņem kalcija un/vai D vitamīna papildterapija.

#### Kuņģa-zarnu trakta kairinājums

Iekšķīgi lietoti bisfosfonāti var izraisīt augšējās kuņģa-zarnu trakta daļas gļotādas lokālu kairinājumu. Šīs iespējami kairinošās darbības un pamatslimības iespējama paasinājuma dēļ jāievēro piesardzība, Bondronat lietojot pacientiem ar akūtiem augšējās kuņģa-zarnu trakta daļas traucējumiem (piemēram, diagnosticēts Bareta barības vads, disfāģija, citas barības vada slimības, gastrīts, duodenīts vai čūlas).

Pacientiem iekšķīgi lietojot bisfosfonātus, ziņots par šādām blakusparādībām: ezofagīts, barības vada čūlas un barības vada erozija, kas dažos gadījumos var būt smaga un var būt nepieciešama hospitalizācija, retos gadījumos ar asiņošanu vai turpmāku barības vada striktūras vai perforācijas rašanos. Smagu barības vada blakusparādību rašanās risks lielāks ir pacientiem, kas neievēro norādījumus par devu lietošanu un/vai kas turpina iekšķīgi lietot bisfosfonātus pēc simptomu, kas liecina par barības vada kairinājumu, rašanās. Pacientiem jāvelta īpaša uzmanība norādījumiem par zāļu lietošanu un viņiem tie jāspēj ievērot (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ārstiem jāpamana jebkuras pazīmes vai simptomi, kas liecina par iespējamu barības vada reakciju un pacientiem jāliek pārtraukt Bondronat lietošanu un meklēt medicīnisku palīdzību, ja viņiem rodas disfāģija, odinofāģija, retrosternālas sāpes vai grēmas pirmo reizi vai to paasinājums.

Lai gan kontrolētos klīniskos pētījumos netika novērota riska palielināšanās, iekšķīgi lietojot bisfosfonātus, saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi par kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlām, kas dažos gadījumos bija smagas un ar komplikācijām.

### Acetilsalicilskābe un NPL

Tā kā acetilsalicilskābe, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL) un bisfosfonāti ir saistīti ar kuņģa-zarnu trakta kairinājumu, vienlaicīgas lietošanas laikā jāievēro piesardzība.

### Žokļa osteonekroze

Pacientiem, kuri saņem Bondronat onkoloģisku indikāciju dēļ, ļoti retos gadījumos pēcreģistrācijas uzraudzības laikā tika novērota žokļa osteonekroze (ŽON) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar nesadzijušu mīksto audu bojājumu mutes dobumā terapijas sākšana vai jauns ārstēšanas kurss jāatliek.

Pirms sākt ārstēšanu ar Bondronat, pacientiem ar vienlaikus riska faktoriem ieteicams veikt stomatoloģisku izmeklēšanu ar profilaktiskām procedūrām un individuāli novērtēt katra pacienta ieguvumu un risku.

Vērtējot ŽON risku pacientam, jāapsver šādi riska faktori:

- kaula resorbciju nomācošo zāļu iedarbības stiprums (stipri iedarbīgi līdzekļi rada lielāku risku), ievadīšanas veids (lielāks risks, ievadot parenterāli) un kaula resorbciju nomācošo zāļu kumulatīvā deva;
- vēzis, blakusslimības (piemēram, anēmija, koagulopātija, infekcija), smēķēšana;
- vienlaikus saņemtā terapija: kortikosteroīdi, ķīmijterapija, angiogēnēzes inhibitori, galvas un kakla staru terapija;
- sliktas mutes dobuma higiēna, paradonta slimības, sliktas zobu protēzes, stomatoloģiskas slimības anamnēzē, invazīvas stomatoloģiskas procedūras, piemēram, zoba ekstrakcija.

Visiem pacientiem jāiesaka nodrošināt labu mutes dobuma higiēnu, veikt regulāras stomatoloģiskas pārbaudes un Bondronat terapijas laikā nekavējoties ziņot par jebkādiem mutes dobuma simptomiem, piemēram, kustīgiem zobiem, sāpēm vai pietūkumu un nedzīstošām čūlām vai izdalījumiem. Terapijas laikā invazīvas stomatoloģiskas procedūras drīkst veikt tikai pēc rūpīgas apsvēšanas un no to veikšanas jāizvairās neilgi pirms vai pēc Bondronat ievadīšanas.

Ja pacientam radusies ŽON, aprūpes plāns jāizstrādā, cieši sadarbojoties ārstējošam ārstam un zobārstam vai mutes dobuma ķirurgam ar pieredzi ŽON aprūpē. Kad vien iespējams, jāapsver Bondronat terapijas pārtraukšana uz laiku, līdz traucējumi izzūd un tiek novērsti to sekmējošie riska faktori.

### Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze

Saņemti ziņojumi par ārējā dzirdes kanāla osteonekrozi, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu bisfosfonātu terapiju. Iespējamie ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes attīstības riska faktori ir steroīdu un ķīmijterapijas lietošana, un/vai lokālie riska faktori, kā, piemēram, infekcija vai trauma. Iespējamais ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes attīstības risks ir jāapsver pacientiem, kuri saņem bisfosfonātus un kuriem rodas ausu slimības, tai skaitā hroniskas ausu infekcijas.

### Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem un diafizāriem augšstilba kaula lūzumiem, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Šādi taisni vai slīpi lūzumi var rasties jebkurā vietā visa augšstilba kaula garumā, sākties tieši zem mazā trohantera līdz pat suprakondilārajam izliekumam. Šie lūzumi visbiežāk rodas pēc nelielas traumas vai ar traumām nesaistītos gadījumos, un dažiem pacientiem vairākas nedēļas vai mēnešus pirms pilnīga augšstilba kaula lūzuma novēroja sāpes augšstilbā vai cirksnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bilaterāli; tādēļ ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bisfosfonātiem un kuriem ir apstiprināts augšstilba kaula korpusa lūzums, jāveic arī kontralaterālā augšstilba kaula izmeklēšana.

Pēc šādiem lūzumiem ziņots par apgrūtinātu kaulu saaugšanu. Pamatojoties uz individuālu ieguvuma un riska novērtējumu, un, kamēr tiek novērtēts pacienta stāvoklis, pacientiem ar aizdomām par augšstilba kaula netipiskiem lūzumiem jāapsver bisfosfonātu terapijas pārtraukšana.

Ārstēšanas laikā ar bisfosfonātiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par sāpēm augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū, un pacientiem, kuriem attīstās šādi simptomi, jāveic iespējamā augšstilba kaula lūzuma izmeklēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Netipiski citu garo kaulu lūzumi

Saņemti ziņojumi arī par netipiskiem citu garo kaulu, piemēram, elkoņa kaula un stilba kaula lūzumiem pacientiem, kuri saņem ilgstošu ārstēšanu. Tāpat kā netipisku augšstilba kaula lūzumu gadījumā, šie lūzumi rodas pēc minimālas traumas vai bez tās, un dažiem pacientiem pirms lūzuma ir prodromālas sāpes. Elkoņa kaula lūzuma gadījumā tas var būt saistīts ar atkārtotu stresa slodzi, kas saistīta ar ilgstošu staigāšanas palīgīdzekļu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Nieru darbība

Klīniskos pētījumos nav pierādīta nieru darbības pasliktināšanās ilgstošas terapijas laikā ar Bondronat. Tomēr saskaņā ar konkrētā pacienta klīnisko novērtējumu, ieteicams ar Bondronat ārstētiem pacientiem kontrolēt nieru darbību, kalcija, fosfātu un magnija līmeni serumā.

#### Reti iedzimti traucējumi

Bondronat tabletes satur laktozi un tās nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

#### Pacienti ar zināmu paaugstinātu jutību pret citiem bisfosfonātiem

Jāievēro piesardzība pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret citiem bisfosfonātiem.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Zāļu-pārtikas mijiedarbība

Kalciju un citus vairākvērtīgus katjonus (piemēram, alumīniju, magniju, dzelzi) saturoši produkti, tostarp piens un pārtika, ietekmē Bondronat tablešu uzsūkšanos. Tādēļ šos produktus, tostarp pārtiku, drīkst lietot ne ātrāk kā 30 min pēc zāļu iekšķīgas lietošanas.

Lietojot Bondronat tabletes 2 h pēc standarta maltītes, bioloģiskā pieejamība bija samazināta aptuveni par 75 %. Tādēļ tabletes ieteicams lietot tukšā dūšā pēc naktsmiera (vismaz 6 h bez ēšanas) un nedrīkst ēst vēl vismaz 30 min pēc devas ieņemšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Mijiedarbība ar citām zālēm

Metaboliskā mijiedarbība netiek uzskatīta par raksturīgu, jo ibandronskābe nenomāc galvenos cilvēka aknu P450 izoenzīmus, un ir pierādīts, ka tā neinducē aknu citohroma P450 sistēmu žurkām (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ibandronskābe tiek izvadīta tikai ekskrecijas veidā caur nierēm un netiek pakļauta biotransformācijai.

#### H<sub>2</sub>-antagonisti un citas zāles, kas palielina kuņģa pH

Veseliem brīvprātīgiem vīriešiem un pēcmenopauzes vecuma sievietēm i.v. ranitidīna ievadīšana izraisīja ibandronskābes bioloģiskās pieejamības palielināšanos par aptuveni 20 % (kas atbilst normālām ibandronskābes bioloģiskās pieejamības svārstībām), iespējams, samazināta kuņģa skābuma dēļ. Tomēr, lietojot Bondronat kopā ar H<sub>2</sub> antagonistiem vai citām kuņģa pH palielinošām zālēm, deva nav jāpielāgo.

#### Acetilsalicilskābe un NPL

Tā kā acetilsalicilskābe, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL) un bisfosfonāti ir saistīti ar kuņģa-zarnu trakta kairinājumu, vienlaicīgas lietošanas laikā jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Aminoglikozīdi

Lietojot bisfosfonātus vienlaikus ar aminoglikozīdiem, ieteicams ievērot piesardzību, jo abas vielas ilgstoši var pazemināt kalcija līmeni serumā. Uzmanība jāpievērš arī iespējamai vienlaikus hipomagnēmijai.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Nav atbilstošu datu par ibandronskābes lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar žurkām konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Tādēļ Bondronat nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai cilvēkiem ibandronskābe izdalās ar mātes pienu. Pētījumos ar žurkām zīdīšanas laikā konstatēts neliels ibandronskābes līmenis pienā pēc intravenozas ievades. Bondronat nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

##### Fertilitāte

Nav datu par ibandronskābes ietekmi uz cilvēku. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, lietojot perorāli, ibandronskābe samazināja fertilitāti. Pētījumos ar žurkām, intravenozi ievadot lielas dienas devas, ibandronskābe samazināja fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pamatojoties uz farmakodinamiskām un farmakokinētiskām īpašībām un ziņotām nevēlamām blakusparādībām, sagaidāms, ka Bondronat neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Kopsavilkums par drošuma īpašībām

Visnopietnākās aprakstītās nevēlamās blakusparādības ir anafilaktiska reakcija/šoks, augšstilba kaula netipiski lūzumi, žokļa kaula nekroze, kuņģa-zarnu trakta kairinājums un acu iekaisums (skatīt sadaļu "Atsevišķu blakusparādību raksturojums" un 4.4. apakšpunktu). Terapija visbiežāk bija saistīta ar kalcija seruma līmeņa pazemināšanos zem normas apakšējās robežas (hipokalcēmija), bet nākamā biežākā blakusparādība bija dispepsija.

##### Tabulā apkopots blakusparādību saraksts

1. tabulā sniegts pārskats par nevēlamām blakusparādībām divos 3. fāzes reģistrācijas pētījumos (skeleta komplikāciju profilakse pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos: 286 pacientes, kas iekšķīgi lietoja Bondronat 50 mg) un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

Nevēlamās blakusparādības ir norādītas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju un biežuma grupām. Biežuma grupas ir definētas, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži (> 1/10), bieži ( $\geq 1/100$  līdz < 1/10), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz < 1/100), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Zāļu blakusparādības, par kurām ziņots pēc Bondronat iekšķīgas lietošanas

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija			
Imūnās sistēmas traucējumi				Paaugstināta jutība†, bronhu spazmas†, angioneirotiska tūska†, anafilaktiskā reakcija/šoks†**	Astmas paasinājums
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokalcēmija **				
Nervu sistēmas traucējumi		Parestēzija, disgeizija (garšas sajūtas pārmaiņas)			
Acu bojājumi			Acu iekaisums †**		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ezofagīts, vēdersāpes, dispepsija, slikta dūša	Asiņošana, divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastrīts, rīšanas traucējumi, mutes sausums			
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze		Stīvensa-Džonsona sindroms†, multiformā eritēma†, bullozs dermatīts†	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Netipiski subtrohanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi	Žokļa osteonekroze†** Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze (bisfosfonātu klases blakusparādība)†	Netipiski citu garo kaulu, kas nav augšstilba kauls, lūzumi
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Azotēmija (urēmija)			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija	Sāpes krūškurvī, gripai līdzīga slimība, vājums, sāpes			
Izmeklējumi		Paaugstināts parathormona līmenis asinīs			

\*\*Vairāk informācijas skatīt turpmāk

†Atklāts pēc-reģistrācijas periodā

### Atsevišķu blakusparādību raksturojums

#### Hipokalcēmija

Pavājināta kalcija izvadīšana caur nierēm var būt vienlaikus ar fosfātu līmeņa samazināšanos serumā, kam nav nepieciešama ārstēšana. Kalcija līmenis serumā var samazināties līdz hipokalcēmijai.

#### Žokļa osteonekroze

Par žokļa osteonekrozes gadījumiem saņemti ziņojumi galvenokārt vēža slimniekiem, kuri ārstēti ar kaula resorbciju nomācošām zālēm, piemēram, ibandronskābi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Par ŽON saņemti ziņojumi ibandronskābes pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

#### Netipiski subtrohanteriski un diafizāri augšstilba kaula lūzumi

Lai gan patofizioloģija nav skaidra, epidemioloģiskajos pētījumos gūtie pierādījumi liecina, ka ilgstoša bisfosfonātu terapija pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai palielina netipisku subtrohanterisku un diafizāru augšstilba kaula lūzumu risku, īpaši pēc trīs līdz piecu gadu lietošanas. Netipisku subtrohanterisku un diafizāru garo kaulu lūzumu absolūtais risks (bisfosfonātu klases blakusparādība) joprojām saglabājas ļoti zems.

#### Acu iekaisums

Lietojot ibandronskābi, ziņots par acu iekaisuma gadījumiem, piemēram, uveītu, episklerītu un sklerītu. Dažos gadījumos šie traucējumi neizzuda, kamēr netika pārtraukta ibandronskābes lietošana.

#### Anafilaktiska reakcija/šoks

Ar intravenozi ievadītu ibandronskābi ārstētiem pacientiem aprakstīti anafilaktisku reakciju/šoka gadījumi, arī ar letālu iznākumu.

### **Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām**

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Nav specifiskas informācijas par Bondronat pārdozēšanas ārstēšanu. Tomēr, lietojot zāles iekšķīgi, pārdozēšana var izraisīt kuņģa-zarnu trakta augšdaļas traucējumus, piemēram, kuņģa darbības traucējumus, dedzināšanu, ezofagītu, gastrītu vai čūlu. Lai saistītu Bondronat, jādod piens vai antacīdi. Ņemot vērā barības vada kairinājuma risku, nedrīkst izraisīt vemšanu, un pacientam jāatrodas pilnīgi vertikālā stāvoklī.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles kaulu slimību ārstēšanai, bisfosfonāti, ATĶ kods: M05BA06.

Ibandronskābe pieder pie bisfosfonātu savienojumu grupas, kas specifiski ietekmē kaulu. To selektīvā iedarbība uz kaulaudiem saistīta ar bisfosfonātu augsto afinitāti pret kaula minerālvielām. Bisfosfonāti darbojas, nomācot osteoklastisko aktivitāti, lai gan precīzs darbības mehānisms vēl nav zināms.

*In vivo* ibandronskābe novērš eksperimentāli ar gonādu funkcijas pārtraukšanu, retinoīdiem, audzējiem vai audzēju ekstraktiem izraisītu kaula destrukciju. Endogēnās kaula rezorbcijas inhibīcija dokumentēta arī <sup>45</sup>Ca kinētikas pētījumos un ar radioaktīvā tetraciklīna atbrīvošanos no inkorporācijas skeletā.

Lietojot devas, kas ievērojami pārsniedza farmakoloģiski efektīvās devas, ibandronskābe neietekmēja kaula mineralizāciju.

Kaulu rezorbijai ļaundabīgas slimības dēļ raksturīga pārmērīga kaula rezorbija, kas nav līdzsvarā ar atbilstošu kaulaudu veidošanos. Ibandronskābe selektīvi nomāc osteoklastisko aktivitāti, mazinot kaulu rezorbiju un tādējādi mazinot arī ļaundabīgas slimības skeleta sarežģījumus.

Klīniskos pētījumos pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos pierādīts, ka pastāv no devas atkarīga inhibējoša iedarbība uz kaulu osteolīzi, par ko liecina kaulu rezorbijas marķieri, un no devas atkarīga ietekme uz skeleta traucējumiem.

Skeleta pārmaiņu novēršanu ar Bondronat 50 mg tabletēm pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos vērtēja 2 randomizētos placebo kontrolētos 96 nedēļas ilgos 3. fāzes pētījumos. Pacientes ar krūts vēzi un radioloģiski apstiprinātām metastāzēm kaulos pēc nejaušības principa saņēma placebo (277 pacientes) vai 50 mg Bondronat (287 pacientes). Šo pētījumu rezultāti apkopoti tālāk.

#### *Primārās efektivitātes rezultāti*

Pētījumu primārais rezultāts bija skeletālās saslimstības perioda pakāpe (SSPP). Šis bija salikts rezultāts ar šādām skeleta pārmaiņām (SP) kā atsevišķiem raksturlielumiem:

- staru terapija kaulam, lai ārstētu lūzumus/paredzamos lūzumus,
- kaula operācija lūzumu ārstēšanai,
- mugurkaula lūzumi,
- ne- mugurkaula lūzumi.

SSPP analīze bija pielāgota laikam un uzskatīja, ka viens vai vairāki traucējumi, kas rodas vienreizējā 12 nedēļu periodā, iespējams, ir saistīti ar zāļu lietošanu. Tādēļ analīzes nolūkā vairākus traucējumus pieskaitīja tikai vienreiz konkrētā 12 nedēļu periodā. Šo pētījumu apkopotie dati liecina, ka iekšķīgi lietoti 50 mg Bondronat stipri labāk nekā placebo mazina ar SSPP mērītas SP ( $p = 0,041$ ). Ar Bondronat ārstētām pacientēm par 38 % samazinājās SP rašanās risks, salīdzinot ar placebo (relatīvais risks 0,62,  $p = 0,003$ ). Efektivitātes rezultāti apkopoti 2. tabulā.

**2. tabula Efektivitātes rezultāti (pacientēm ar krūts vēzi un metastātisku kaulu slimību)**

	Visas skeleta pārmaiņas (SP)		
	Placebo n = 277	Bondronat 50 mg n = 287	p raksturlielums
SSPP (uz pacienta gadu)	1,15	0,99	p = 0,041
SP relatīvais risks	-	0,62	p = 0,003

#### *Sekundārie efektivitātes rezultāti*

Lietojot 50 mg Bondronat, konstatēta statistiski nozīmīga kaulu sāpju skalas rezultāta uzlabošanās, salīdzinot ar placebo. Sāpju samazinājums pastāvīgi bija zem sākotnējā līmeņa visu pētījuma laiku, un tas bija vērojams vienlaikus ar stipri samazinātu pretsāpju līdzekļu lietošanu, salīdzinot ar placebo. Ar Bondronat ārstētām pacientēm dzīves kvalitātes un PVO funkcionālo spēju pasliktināšanās bija stipri mazāka, salīdzinot ar placebo. Kaulu rezorbijas marķiera CTx (C-termināles telopeptīda, kas rodas no 1. tipa kolagēna) koncentrācija urīnā Bondronat grupā bija stipri mazāka nekā lietojot placebo. Šī CTx urīna koncentrācijas samazināšanas nozīmīgi korelēja ar primāro efektivitātes rezultātu – SSPP (Kendall-tau-b ( $p < 0,001$ )). 3. tabulā apkopoti sekundārie efektivitātes rezultāti.

### 3. tabula Sekundārie efektivitātes rezultāti (pacientēm ar krūts vēzi un metastātisku kaulu slimību).

	Placebo n = 277	Bondronat 50 mg n = 287	p raksturlielums
Sāpes kaulos *	0,20	-0,10	p = 0,001
Pretsāpju līdzekļu lietošana *	0,85	0,60	p = 0,019
Dzīves kvalitāte *	-26,8	-8,3	p = 0,032
PVO funkcionālo spēju vērtējums *	0,54	0,33	p = 0,008
CTx urīnā **	10,95	-77,32	p = 0,001

\* Vidējās pārmaiņas no sākotnējā līmeņa līdz pēdējai novērtēšanai.

\*\* Vidējās pārmaiņas no sākotnējā līmeņa līdz pēdējai novērtēšanai.

*Pediātriskā populācija (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu)*

Bondronat drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### *Uzsūkšanās*

Pēc iekšķīgas lietošanas ibandronskābes uzsūkšanās no kuņģa un zarnu trakta augšējās daļas notiek ātri. Maksimālā novērotā koncentrācija plazmā tika sasniegta 0,5 – 2 h laikā (vidēji 1 h laikā) tukšā dūšā, un absolūtā bioloģiskā pieejamība bija aptuveni 0,6 %. Lietojot kopā ar pārtiku vai dzērieniem (citiem, izņemot ūdeni), uzsūkšanās apjoms mazinās. Lietojot ibandronskābi standarta brokastu laikā, bioloģiskā pieejamība samazinās aptuveni par 90 %, salīdzinot ar bioloģisko pieejamību cilvēkiem, kas lietojuši zāles tukšā dūšā. Lietojot 30 min pirms ēšanas, bioloģiskā pieejamība samazinās aptuveni par 30 %. Ja ibandronskābe tiek lietota 60 min pirms ēšanas, bioloģiskā pieejamība būtiski nemazinās.

Lietojot Bondronat tabletes 2 h pēc standarta maltītes, bioloģiskā pieejamība samazinājās aptuveni par 75 %. Tādēļ tabletes ieteicams lietot tukšā dūšā pēc naktsmiera (vismaz 6 h bez ēšanas) un nedrīkst ēst vismaz 30 min pēc devas ieņemšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Izkliede*

Pēc sākotnējas sistēmiskas iedarbības ibandronskābe ātri saistās ar kaulaudiem vai izdalās ar urīnu. Cilvēkam šķietamais terminālais sadales tilpums ir vismaz 90 l, un aprēķināts, ka devas daļa, kas sasniedz kaulus, ir 40 – 50 % no cirkulējošās devas. Terapeitiskā koncentrācijā ar cilvēka plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 87 % zāļu un tādējādi mijiedarbība ar citām zālēm, ko izraisa izstumšana no saistīšanās vietām ar olbaltumiem, nav raksturīga.

### *Biotransformācija*

Nav pierādījumu, ka ibandronskābe tiktu metabolizēta dzīvnieku vai cilvēku organismā.

### *Eliminācija*

Ibandronskābes uzsūkusies daļa tiek izvadīta no asinsrites, uzsūcoties kaulos (aprēķinātais apjoms 40 – 50 %), un atlikusī daļa tiek izvadīta nemainītā veidā caur nierēm. Neuzsūkusies ibandronskābes daļa tiek izvadīta nemainītā veidā ar izkārnījumiem.



Novērotās šķietamā pusperioda robežas ir plašas un atkarīgas no devas un testa jutības, bet šķietamais terminālais pusperiods parasti ir 10 – 60 h robežās. Tomēr sākotnējais līmenis plazmā pazeminās strauji, sasniedzot 10 % no maksimālā līmeņa 3 h un 8 h laikā attiecīgi pēc intravenozas vai iekšķīgas lietošanas.

Ibandronskābes kopējais klīrenss ir mazs, vidēji 84 – 160 ml/min. Nieru klīrenss (aptuveni 60 ml/min veselām pēcmenopauzes vecuma sievietēm) veido 50 – 60 % no kopējā klīrensa un ir saistīts ar kreatinīna klīrensu. Uzskata, ka atšķirība starp šķietamo kopējo un nieru klīrensu atspoguļo preparāta saistīšanos kaulos.

Sekrēcija neietver: zināmas skābas vai bāziskas transportsistēmas, kas iesaistītas citu aktīvo vielu izvadīšanā. Bez tam ibandronskābe neinhibē galvenos cilvēka aknu P450 izoenzīmus un žurkām neinducē aknu citohroma P450 sistēmu.

### Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

#### *Dzimums*

Ibandronskābes bioloģiskā pieejamība un farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir līdzīga.

#### *Rase*

Nav klīniski nozīmīgu pierādījumu par ibandronskābes īpašību etniskām atšķirībām starp aziātiem un baltās rases pārstāvjiem. Pieejams ļoti maz datu afrikāniskas cilmes pacientiem.

#### *Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību*

Ibandronskābes iedarbība pacientiem ar dažādas pakāpes nieru bojājumu ir saistīta ar kreatinīna klīrensu ( $CL_{kr}$ ). Pacientiem ar smagu nieru mazspēju ( $CL_{kr} \leq 30$  ml/min), kas lietoja iekšķīgi 10 mg ibandronskābes dienā 21 dienu, bija 2 – 3 reizes augstāka koncentrācija plazmā nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību ( $CL_{kr} \geq 80$  ml/min). Cilvēkiem ar smagu nieru mazspēju ibandronskābes kopējais klīrenss mazinājās līdz 44 ml/min, salīdzinot ar 129 ml/min cilvēkiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar vieglu nieru bojājumu ( $CL_{kr} \geq 50$  un  $< 80$  ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu ( $CL_{kr} \geq 30$  un  $< 50$  ml/min) vai smagu nieru bojājumu ( $CL_{kr} < 30$  ml/min) ieteicama devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu)*

Nav pieejami ibandronskābes farmakokinētikas dati pacientiem ar pavājinātu aknu darbību. Aknām nav nozīmīgas lomas ibandronskābes klīrensa veidošanā, jo tā netiek metabolizēta, bet tiek izvadīta ekskrecijas veidā caur nierēm un saistoties kaulos. Tādēļ pacientiem ar pavājinātu aknu darbību devas pielāgošana nav nepieciešama. Turklāt, tā kā terapeitiskā koncentrācijā ar olbaltumiem saistās aptuveni 87 % ibandronskābes, hipoproteinēmija smagas aknu slimības gadījumā klīniski nozīmīgi nepalielina brīvo zāļu koncentrāciju plazmā.

#### *Gados veciem cilvēkiem (skatīt 4.2. apakšpunktu)*

Daudzvariantu analīzē nekonstatēja, ka vecums būtu neatkarīgs kāda pētītā farmakokinētiskā raksturlieluma faktors. Nieru darbība vājinās līdz ar vecumu – tas ir vienīgais faktors, kas jāņem vērā (sk. nodaļu par pavājinātu nieru darbību).

#### *Pediātriskā populācija (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu)*

Nav datu par Bondronat lietošanu pacientiem līdz 18 gadu vecumam.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Efektus ne-klīniskajos standartpētījumos novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šie efekti nav būtiski. Tāpat kā lietojot citus bisfosfonātus, konstatēja, ka nieres ir galvenais sistēmiskas toksicitātes mērķorgāns.

### *Mutaģenēze/Kanceroģenēze*

Kanceroģeniskas īpařības nenovēroja. Genotoksicitātes testos pierādījumus ibandronskābes ietekmi uz ģenētisko aktivitāti nekonstatēja.

### *Reproduktīvā toksicitāte*

Intravenozi vai iekřķīgi ārstētām žurkām un truřiem nekonstatēja tieřu toksisku ibandronskābes ietekmi uz augli vai teratogēnisku iedarbību. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, perorāli lietojot 1 mg/kg un lielākas dienas devas, ietekme uz fertilitāti bija palielināts grūsnības pārtrauķšanas gadījumu biežums pirmsimplantācijas periodā. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, intravenozi ievadot 0,3 un 1 mg/kg dienas devu, ibandronskābe samazināja spermatozoīdu skaitu un samazināja auglību, ievadot tēviņiem 1 mg/kg un mātītēm 1,2 mg/kg dienas devu. Ibandronskābes blakusparādības reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām bija řai zāļu grupai (bisfosfonātiem) raksturīgas. Tās ietver samazinātu implantācijas vietu skaitu, ietekmi uz dabīģām dzemdībām (distocija), palielinātu viscerālo pārmaiņu sastopamību (nieru bļodiņas urīnvada sindroms) un zobu patoloģiju žurku F1 pēcnācējiem.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīģvielu saraksts**

#### *Tabletes kodols:*

Laktozes monohidrāts

Povidons

Mikrokristāliska celuloze

Krospovidons

Stearīnskābe

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

#### *Tabletes apvalks:*

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E 171)

Talks

Makrogols 6000

### **6.2. Nesaderība**

Nav minēta.

### **6.3. Uzģlabāšanas laiks**

5 gadi

### **6.4. Īpaři uzģlabāšanas nosacījumi**

Uzģlabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no mitruma.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Bondronat 50 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas blisteros (alumīnija) pa 7 tabletēm, iepakojumā pa 28 vai 84 tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirģū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaři norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoři vietēģām prasībām. Jāsamazina zāļu nokļūšana apkārtēģā vidē.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1996. gada 25. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 25. jūnijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bondronat 6 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

6 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai flakonā satur 6 mg ibandronskābes (*Ibandronic acid*) (nātrija monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.  
Dzidrs, caurspīdīgs šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bondronat indicēts pieaugušajiem šādos gadījumos:

- Skeleta pārmaiņu (patoloģisku lūzumu, kaulu bojājumu, kuru dēļ nepieciešama staru terapija vai operācija) profilaksei pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos
- Audzēju izraisītas hiperkalcēmijas ar vai bez metastāzēm ārstēšana

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Bondronat, jāizsniedz lietošanas instrukcija un pacienta atgādinājuma karte.

Bondronat terapiju drīkst uzsākt tikai ārsti, kuriem ir pieredze vēža ārstēšanā.

#### Devas

#### Skeleta pārmaiņu novēršana pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos

Ieteicamā deva skeleta pārmaiņu profilaksei pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos ir 6 mg intravenozi ik pēc 3 – 4 nedēļām. Deva jāievada infūzijas veidā vismaz 15 minūšu laikā.

Īsāku (t.i. 15 minūtes) infūzijas laiku drīkst izmantot tikai pacientiem ar normālu nieru funkciju vai viegliem nieru darbības traucējumiem. Nav pieejami dati par īsāku infūzijas laika izmantošanu pacientiem ar kreatinīna klirensu zemāku par 50 ml/min. Izrakstītāji sīkāku informāciju par dozēšanas un nozīmēšanas ieteikumiem šai pacientu grupai var skatīt sadaļā *Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību* (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Audzēja izraisītas hiperkalcēmijas ārstēšana

Pirms ārstēšanas ar Bondronat pacientam jānodrošina adekvāta hidrācija ar 9 mg/9 ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu. Jāņem vērā hiperkalcēmijas smaguma pakāpe, kā arī audzēja veids. Parasti pacientiem ar osteolītiskām kaulu metastāzēm nepieciešamas mazākas devas nekā pacientiem ar humorāla tipa hiperkalcēmiju. Vairumam pacientu ar smagu hiperkalcēmiju (pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā\*  $\geq 3$  mmol/l jeb  $\geq 12$  mg/dl) 4 mg ir pietiekama vienreizēja deva. Pacientiem ar mērenu hiperkalcēmiju (pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā  $< 3$  mmol/l jeb  $< 12$  mg/dl)

2 mg ir efektīva deva. Lielākā klīniskos pētījumos lietotā deva bija 6 mg, bet šī deva efektivitāti papildus nepalielina.

\* Piezīme: Pēc albumīna koriģēto kalcija koncentrāciju serumā aprēķina šādi:

$$\text{Pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā (mmol/l)} = \text{kalcija līmenis serumā (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumīns (g/l)}] + 0,8$$

**Jeb**

$$\text{Pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā (mg/dl)} = \text{kalcija līmenis serumā (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumīns (g/dl)}]$$

Lai pārietu no pēc albumīna koriģētā kalcija līmeņa serumā mmol/l uz mg/dl, rezultāts jāpareizina ar 4

Vairumā gadījumu palielināto kalcija līmeni serumā var samazināt līdz normālam līmenim 7 dienu laikā. Vidējais laiks līdz recidīvam (atkārtotai pēc albumīna koriģētā kalcija līmeņa serumā palielināšanai > 3 mmol/l) bija 18 – 19 dienas, lietojot 2 mg un 4 mg devu. Lietojot 6 mg devu, vidējais laiks līdz recidīvam bija 26 dienas.

Ierobežots skaits pacientu (50 pacientu) saņēma otru infūziju hiperkalcēmijas ārstēšanai. Atkārtotu ārstēšanu var apsvērt recidivējošas hiperkalcēmijas vai nepietiekamas efektivitātes gadījumā.

Bondronat koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai jāievada ar intravenozu infūziju 2 stundu laikā.

#### Īpašas populācijas

##### *Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību*

Pacientiem ar vieglu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} \geq 50$  un  $< 80$  ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} \geq 30$  un  $< 50$  ml/min) vai smagu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} < 30$  ml/min), kas tiek ārstēti, lai nepieļautu kaulu lūzumus, un kam ir krūts vēzis un metastātiska kaulu slimība, jāievēro šādi ieteikumi par devu lietošanu (skatīt 5.2. apakšpunktu):

Kreatinīna klīrens (ml/min)	Deva	Infūzijas tilpums <sup>1</sup> un laiks <sup>2</sup>
$\geq 50$ $Cl_{kr} < 80$	6 mg (6 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai)	100 ml 15 minūtēs
$\geq 30$ $Cl_{kr} < 50$	4 mg (4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai)	500 ml 1 stundā
$< 30$	2 mg (2 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai)	500 ml 1 stundā

<sup>1</sup> 0,9 % nātrija hlorīda šķīdums vai 5 % glikozes šķīdums

<sup>2</sup> Lietošana ik pēc 3 – 4 nedēļām

15 minūšu infūzijas laiks nav pētīts vēža slimniekiem ar  $Cl_{kr} < 50$  ml/min.

##### *Gados vecākiem cilvēkiem (vecumā > 65 gadiem)*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Pediatriskā populācija*

Bondronat drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

#### Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Flakona saturs ir jālieto šādi:

- skeleta komplikāciju profilaksei – flakona saturu pievieno 100 ml izotoniska nātrija hlorīda šķīduma vai 100 ml 5 % glikozes šķīduma un ar infūziju ievada vismaz 15 minūšu laikā. Skatīt arī iepriekš sniegtos norādījumus par devu pacientiem ar pavājinātu nieru darbību;
- audzēja izraisītas hiperkalcēmijas ārstēšanai – flakona saturu pievieno 500 ml izotoniska nātrija hlorīda šķīduma vai 500 ml 5 % glikozes šķīduma un ar infūziju ievada 2 stundu laikā.

Tikai vienreizējai lietošanai. Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu bez daļiņām.

Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai jālieto intravenozas infūzijas veidā.

Jāuzmanās, lai Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai neievadītu intraarteriāli vai paravenozi, jo tas var izraisīt audu bojājumus.

### 4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Hipokalcēmija.

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Pacienti ar kaulu un minerālvielu metabolisma traucējumiem

Pirms metastātiskas kaulu slimības terapijas sākšanas ar Bondronat efektīvi jāārstē hipokalcēmija un citi kaulu un minerālvielu metabolisma traucējumi.

Ir svarīgi, lai visi pacienti uzņemtu pietiekami daudz kalcija un D vitamīna. Ja uzņemšana ar pārtiku ir nepietiekama, pacientiem jāsaņem kalcija un/vai D vitamīna papildterapija.

#### Anafilaktiska reakcija/šoks

Ar intravenozi ievadītu ibandronskābi ārstētiem pacientiem aprakstīti anafilaktisku reakciju/šoka gadījumi, arī ar letālu iznākumu.

Kad Bondronat tiek ievadīts intravenozas injekcijas veidā, jābūt iespējai nekavējoties nodrošināt atbilstošu medicīnisku palīdzību un kontroles pasākumus. Ja rodas anafilaktiska vai cita smaga paaugstinātas jutības/alergiska reakcija, injekcija nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

#### Žokļa osteonekroze

Pacientiem, kuri saņem Bondronat onkoloģisku indikāciju dēļ, ļoti retos gadījumos pēcreģistrācijas uzraudzības laikā tika novērota žokļa osteonekroze (ŽON) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar nesadzijušu mīksto audu bojājumu mutes dobumā terapijas sākšana vai jauns ārstēšanas kurss jāatliek.

Pirms sākt ārstēšanu ar Bondronat, pacientiem ar vienlaikus riska faktoriem ieteicams veikt stomatoloģisku izmeklēšanu ar profilaktiskām procedūrām un individuāli novērtēt katra pacienta ieguvumu un risku.

Vērtējot ŽON risku pacientam, jāapsver šādi riska faktori:

- kaula resorbciju nomācošo zāļu iedarbības stiprums (stipri iedarbīgi līdzekļi rada lielāku risku), ievadīšanas veids (lielāks risks, ievadot parenterāli) un kaula resorbciju nomācošo zāļu kumulatīvā deva;
- vēzis, blakusslimības (piemēram, anēmija, koagulopātija, infekcija), smēķēšana;
- vienlaikus saņemtā terapija: kortikosteroīdi, ķīmijterapija, angiogēnēzes inhibitori, galvas un kakla staru terapija;
- sliktas mutes dobuma higiēna, paradonta slimības, sliktas zobu protēzes, stomatoloģiskas slimības anamnēzē, invazīvas stomatoloģiskas procedūras, piemēram, zoba ekstrakcija.

Visiem pacientiem jāiesaka nodrošināt labu mutes dobuma higiēnu, veikt regulāras stomatoloģiskas pārbaudes un Bondronat terapijas laikā nekavējoties ziņot par jebkādiem mutes dobuma simptomiem, piemēram, kustīgiem zobiem, sāpēm vai pietūkumu un nedzīstošām čūlām vai izdalījumiem. Terapijas laikā invazīvas stomatoloģiskas procedūras drīkst veikt tikai pēc rūpīgas apsvēšanas un no to veikšanas jāizvairās neilgi pirms vai pēc Bondronat ievadīšanas.

Ja pacientam radusies ŽON, aprūpes plāns jāizstrādā, cieši sadarbojoties ārstējošam ārstam un zobārstam vai mutes dobuma ķirurgam ar pieredzi ŽON aprūpē. Kad vien iespējams, jāapsver Bondronat terapijas pārtraukšana uz laiku, līdz traucējumi izzūd un tiek novērsti to sekmējošie riska faktori.

#### Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze

Saņemti ziņojumi par ārējā dzirdes kanāla osteonekrozi, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu bisfosfonātu terapiju. Iespējamie ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes attīstības riska faktori ir steroīdu un ķīmijterapijas lietošana, un/vai lokālie riska faktori, kā, piemēram, infekcija vai trauma. Iespējamais ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes attīstības risks ir jāapsver pacientiem, kuri saņem bisfosfonātus un kuriem rodas ausu slimības, tai skaitā hroniskas ausu infekcijas.

#### Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem un diafizāriem augšstilba kaula lūzumiem, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Šādi taisni vai slīpi lūzumi var rasties jebkurā vietā visa augšstilba kaula garumā, sākties tieši zem mazā trohantera līdz pat suprakondilārajam izliekumam. Šie lūzumi visbiežāk rodas pēc nelielas traumas vai ar traumām nesaistītos gadījumos, un dažiem pacientiem vairākas nedēļas vai mēnešus pirms pilnīga augšstilba kaula lūzuma novēroja sāpes augšstilbā vai cirksnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bilaterāli; tādēļ ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bisfosfonātiem un kuriem ir apstiprināts augšstilba kaula korpusa lūzums, jāveic arī kontralaterālā augšstilba kaula izmeklēšana. Pēc šādiem lūzumiem ziņots par apgrūtinātu kaulu saaugšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### *Netipiski citu garo kaulu lūzumi*

Saņemti ziņojumi arī par netipiskiem citu garo kaulu, piemēram, elkoņa kaula un stilba kaula lūzumiem pacientiem, kuri saņem ilgstošu ārstēšanu. Tāpat kā netipisku augšstilba kaula lūzumu gadījumā, šie lūzumi rodas pēc minimālas traumas vai bez tās, un dažiem pacientiem pirms lūzuma ir prodromālas sāpes. Elkoņa kaula lūzuma gadījumā tas var būt saistīts ar atkārtotu stresa slodzi, kas saistīta ar ilgstošu staigāšanas palīglīdzekļu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pamatojoties uz individuālu ieguvumu un riska novērtējumu, un, kamēr tiek novērtēts pacienta stāvoklis, pacientiem ar aizdomām par augšstilba kaula netipiskiem lūzumiem jāapsver bisfosfonātu terapijas pārtraukšana.

Ārstēšanas laikā ar bisfosfonātiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par sāpēm augšstilba, gūžas vai cirksņa apvidū, un pacientiem, kuriem attīstās šādi simptomi, jāveic iespējamā augšstilba kaula lūzuma izmeklēšana.

#### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Klīniskos pētījumos nav iegūti dati par nieru darbības pasliktināšanos ilgstošas Bondronat terapijas laikā. Tomēr atbilstoši konkrētā pacienta klīniskam novērtējumam, ar Bondronat ārstētiem pacientiem ieteicams kontrolēt nieru darbību, kalcija, fosfāta un magnija līmeni serumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Tā kā nav pieejami klīniskie dati, pacientiem ar smagu aknu mazspēju nevar sniegt ieteikumus par devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Pacienti ar sirds darbības traucējumiem

Pacientiem, kam ir sirds mazspējas risks, jāizvairās no pārmērīgas hidrācijas.

#### Pacienti ar zināmu paaugstinātu jutību pret citiem bisfosfonātiem

Pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret citiem bisfosfonātiem jāievēro piesardzība.

#### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Bondronat praktiski nesatur nātriju.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Metaboliskā mijiedarbība netiek uzskatīta par raksturīgu, jo ibandronskābe nenomāc galvenos cilvēka aknu P450 izoenzīmus, un ir pierādīts, ka tā neinducē aknu citohroma P450 sistēmu žurkām (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ibandronskābe tiek izvadīta tikai ekskrecijas veidā caur nierēm un netiek pakļauta biotransformācijai.

Lietojot bisfosfonātus vienlaikus ar aminoglikozīdiem, ieteicams ievērot piesardzību, jo abas vielas ilgstoši var pazemināt kalcija līmeni serumā. Uzmanība jāpievērš arī iespējamai vienlaikus hipomagnēmijai.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Nav atbilstošu datu par ibandronskābes lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar žurkām konstatēta reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Tādēļ Bondronat nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai cilvēkiem ibandronskābe izdalās ar mātes pienu. Pētījumos ar žurkām zīdīšanas laikā konstatēts neliels ibandronskābes līmenis pienā pēc intravenozas ievades. Bondronat nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

#### Fertilitāte

Nav datu par ibandronskābes ietekmi uz cilvēku. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, lietojot perorāli, ibandronskābe samazināja fertilitāti. Pētījumos ar žurkām, intravenozi ievadot lielas dienas devas, ibandronskābe samazināja fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pamatojoties uz farmakodinamiskām un farmakokinētiskām īpašībām un ziņotām nevēlamām blakusparādībām, sagaidāms, ka Bondronat neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Kopsavilkums par drošuma īpašībām

Visnopietnākās aprakstītās nevēlamās blakusparādības ir anafilaktiska reakcija/šoks, augšstilba kaula netipiski lūzumi, žokļa kaula nekroze un acu iekaisums (skatīt sadaļu "Atsevišķu blakusparādību raksturojums" un 4.4. apakšpunktu).

Audzēja ierosinātas hiperkalcēmijas terapija visbiežāk ir saistīta ar ķermeņa temperatūras paaugstināšanos. Retāk ziņots par kalcija seruma līmeņa pazemināšanos zem normas robežas (hipokalcēmiju). Vairumā gadījumu specifiska terapija nebija nepieciešama un simptomi izzuda pēc pāris stundām/dienām.

Skeleta komplikāciju profilaksē pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos terapija visbiežāk ir saistīta ar astēniju, kam seko ķermeņa temperatūras paaugstināšanās un galvassāpes.

#### Tabulā apkopots blakusparādību saraksts

1. tabulā sniegts pārskats par nevēlamām blakusparādībām III fāzes reģistrācijas pētījumos (audzēja izraisīta hiperkalcēmijas terapija: 311 pacientes, kas saņēma Bondronat 2 mg vai 4 mg; skeleta komplikāciju profilakse pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos: 152 pacientes, kas saņēma Bondronat 6 mg) un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.



Nevēlamās blakusparādības ir norādītas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju un biežuma grupām. Biežuma grupas ir definētas, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži (> 1/10), bieži ( $\geq 1/100$  līdz < 1/10), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz < 1/100), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

**1. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots pēc Bondronat intravenozas ievadīšanas**

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	Infekcija	Cistīts, vaginīts, mutes dobuma kandidoze			
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b>		Labdabīgi ādas jaunveidojumi			
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>		Anēmija, asins sastāva pārmaiņas			
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>				Paaugstināta jutība†, bronhu spazmas†, angioneirotiska tūska†, anafilaktiskā reakcija/šoks†**	Astmas paasinājums
<b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>	Epitēlijķermenīšu darbības traucējumi				
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	Hipokalcēmija **	Hipofosfatēmija			
<b>Psihiskie traucējumi</b>		Miega traucējumi, trauksme, emocionāla labilitāte			
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Galvassāpes, reibonis, disgeizija (garšas sajūtas pārmaiņas)	Cerebrovaskulāri traucējumi, nervu saknīšu bojājumi, amnēzija, migrēna, neiralģija, hipertoniya, hiperestēzija, parestēzija ap muti, parosmija			
<b>Acu bojājumi</b>	Katarakta		Acu iekaisums†**		
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>		Kurlums			
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	Hisa kūlīša zara blokāde	Miokarda išēmija, sirds-asinsvadu			

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
		sistēmas traucējumi, sirdsklauves			
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	Faringīts	Plaušu tūska, stridors			
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	Caureja, vemšana, dispepsija, sāpes kuņģa-zarnu traktā, zobu slimības	Gastroenterīts, gastrīts, čūlas mutē, rīšanas traucējumi, heilīts			
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>		Žultsakmeņi			
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Ādas bojājumi, ekhimozes	Izsitumi, alopecija		Stīvensa-Džonsona sindroms†, multiformā eritēma†, bullozs dermatīts†	
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	Osteoartrīts, mialģija, artralģija, locītavu bojājumi, kaulu sāpes		Netipiski subtrohanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi†	Žokļa osteonekroze†** Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze (bisfosfonātu klases blakusparādība)†	Netipiski citu garo kaulu, kas nav augšstilba kauls, lūzumi
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>		Urīna aizture, nieru cistas			
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>		Sāpes iegurnī			
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	Pireksija, gripai līdzīga slimība**, perifēra tūska, astēnija, slāpes	Hipotermija			
<b>Izmeklējumi</b>	Paaugstināts gamma-GT līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, ķermeņa masas samazināšanās			

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Trauma, sāpes injekcijas vietā			

\*\*Vairāk informācijas skatīt turpmāk

†Atklāts pēc-reģistrācijas periodā

#### Atsevišķu blakusparādību raksturojums

##### Hipokalcēmija

Pavājināta kalcija izvadīšana caur nierēm var būt vienlaikus ar fosfātu līmeņa samazināšanos serumā, kam nav nepieciešama ārstēšana. Kalcija līmenis serumā var samazināties līdz hipokalcēmijai.

##### Gripai līdzīga slimība

Novērots gripai līdzīgs sindroms ar drudzi, drebuļiem, kaulu un/vai muskuļu sāpēm. Vairumā gadījumu nav bijusi vajadzīga specifiska ārstēšana un simptomi izzuda pēc pāris stundām/dienām.

##### Žokļa osteonekroze

Par žokļa osteonekrozes gadījumiem saņemti ziņojumi galvenokārt vēža slimniekiem, kuri ārstēti ar kaula resorbciju nomācošām zālēm, piemēram, ibandronskābi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Par ŽON saņemti ziņojumi ibandronskābes pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

##### Netipiski subtrohanteriski un diafizāri augšstilba kaula lūzumi

Lai gan patofizioloģija nav skaidra, epidemioloģiskajos pētījumos gūtie pierādījumi liecina, ka ilgstoša bisfosfonātu terapija pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai palielina netipisku subtrohanterisku un diafizāru augšstilba kaula lūzumu risku, īpaši pēc trīs līdz piecu gadu lietošanas. Netipisku subtrohanterisku un diafizāru garo kaulu lūzumu absolūtais risks (bisfosfonātu klases blakusparādība) joprojām saglabājas ļoti zems.

##### Acu iekaisums

Lietojot ibandronskābi, ziņots par acu iekaisuma gadījumiem, piemēram, uveītu, episklerītu un sklerītu. Dažos gadījumos šie traucējumi neizzuda, kamēr netika pārtraukta ibandronskābes lietošana.

##### Anafilaktiska reakcija/šoks

Ar intravenozi ievadītu ibandronskābi ārstētiem pacientiem aprakstīti smagu anafilaktisku reakciju/šoka gadījumi, arī ar letālu iznākumu.

#### **Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām**

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Līdz šim nav pieredzes par akūtu saindēšanos ar Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai. Tā kā preklīniskos pētījumos ar lielām devām konstatēts, ka gan nierēs, gan aknās ir toksiskās ietekmes mērķorgāni, jākontrolē nieru un aknu darbība. Klīniski nozīmīga hipokalcēmija jānovērš, i.v. ievadot kalcija glikonātu.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles kaulu slimību ārstēšanai, bisfosfonāti, ATĶ kods: M05BA06.

Ibandronskābe pieder pie bisfosfonātu savienojumu grupas, kas specifiski ietekmē kaulu. To selektīvā iedarbība uz kaulaudiem saistīta ar bisfosfonātu augsto afinitāti pret kaula minerālvielām. Bisfosfonāti darbojas, nomācot osteoklastisko aktivitāti, lai gan precīzs darbības mehānisms vēl nav zināms.

*In vivo* ibandronskābe novērš eksperimentāli ar gonādu funkcijas pārtraukšanu, retinoīdiem, audzējiem vai audzēju ekstraktiem izraisītu kaula destrukciju. Endogēnās kaula rezorbcijas inhibīcija dokumentēta arī <sup>45</sup>Ca kinētikas pētījumos un ar radioaktīvā tetraciklīna atbrīvošanos no inkorporācijas skeletā.

Lietojot devas, kas ievērojami pārsniedza farmakoloģiski efektīvās devas, ibandronskābe neietekmēja kaula mineralizāciju.

Kaulu rezorbcijai ļaundabīgas slimības dēļ raksturīga pārmērīga kaula rezorbcija, kas nav līdzsvarā ar atbilstošu kaulaudu veidošanos. Ibandronskābe selektīvi nomāc osteoklastisko aktivitāti, mazinot kaulu rezorbciju un tādējādi mazinot arī ļaundabīgas slimības skeleta sarežģījumus.

#### Klīniskie pētījumi par audzēja izraisītas hiperkalcēmijas ārstēšanu

Klīniskos pētījumos pierādīts, ka ibandronskābes inhibējošai ietekmei uz audzēju izraisītu osteolīzi un specifiski uz audzēju izraisītu hiperkalcēmiju raksturīga kalcija līmeņa samazināšanās serumā un kalcija izdalīšanās ar urīnu.

Lietojot ārstēšanai ieteikto devu, klīniskos pētījumos pacientiem, kam sākotnēji pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā bija  $\geq 3,0$  mmol/l pēc adekvātas rehidrācijas, konstatēja šādu atbildreakcijas pakāpi ar atbilstošu ticamības intervālu.

Ibandronskābes deva	% pacientu, kam radās reakcija	90 % ticamības intervāls
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Šiem pacientiem, un lietojot šīs devas, vidējais laiks līdz normokalcēmijas sasniegšanai bija 4–7 dienas. Vidējais laiks līdz recidīvam (atkārtota pēc albumīna koriģētā kalcija līmeņa palielināšanās serumā  $> 3,0$  mmol/l) bija 18 – 26 dienas.

#### Klīniskie pētījumi par skeleta pārmaiņu novēršanu pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos

Klīniskos pētījumos pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos pierādīts, ka pastāv no devas atkarīga inhibējoša iedarbība uz kaulu osteolīzi, par ko liecina kaulu rezorbcijas marķieri, un no devas atkarīga ietekme uz skeleta pārmaiņām.

Skeleta pārmaiņu novēršanu ar intravenozi lietota Bondronat 6 mg pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos vērtēja randomizētā placebo kontrolētā 96 nedēļas ilgā 3. fāzes pētījumā. Pacientes ar krūts vēzi un radioloģiski apstiprinātām metastāzēm kaulos pēc nejaušības principa saņēma placebo (158 pacientes) vai 6 mg Bondronat (154 pacientes). Šā pētījuma rezultāti apkopoti tālāk.

#### *Primārās efektivitātes rezultāti*

Pētījuma primārais rezultāts bija skeletālās saslimstības perioda pakāpe (SSPP). Šis bija salikts rezultāts ar šādām skeleta pārmaiņām (SP) kā atsevišķiem raksturlielumiem:

- staru terapija kaulam, lai ārstētu lūzumus/paredzamos lūzumus,
- kaula operācija lūzumu ārstēšanai,
- mugurkaula lūzumi,
- ne- mugurkaula lūzumi.

SSPP analīze bija pielāgota laikam, un uzskatīja, ka viens vai vairāki traucējumi, kas rodas vienreizējā 12 nedēļu periodā, iespējams, ir saistīti. Tādēļ analīzes nolūkā vairākus traucējumus pieskaitīja tikai vienreiz. Šā pētījuma dati liecina, ka intravenozi ievadīti 6 mg Bondronat izteiktāk nekā placebo mazina ar laikam pielāgotu SSPP mērītas SP ( $p = 0,004$ ). Ar 6 mg Bondronat ārstētām pacientēm par 40 % samazinājās SP rašanās risks, salīdzinot ar placebo (relatīvais risks 0,6,  $p = 0,003$ ). Efektivitātes rezultāti apkopoti 2. tabulā.

**2. tabula Efektivitātes rezultāti (pacientēm ar krūts vēzi un metastātisku kaulu slimību)**

	Visas skeleta pārmaiņas (SP)		
	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg N = 154	p raksturlielums
SSPP (uz pacienta gadu)	1,48	1,19	$p = 0,004$
Gadījumu skaits (uz pacienti)	3,64	2,65	$p = 0,025$
SP relatīvais risks	-	0,60	$p = 0,003$

*Sekundārie efektivitātes rezultāti*

Lietojot Bondronat 6 mg intravenozi, konstatēta statistiski nozīmīga kaulu sāpju skalas rezultāta uzlabošanās, salīdzinot ar placebo. Sāpju samazinājums pastāvīgi bija zem sākotnējā līmeņa visu pētījuma laiku, un tas bija vērojams vienlaikus ar stipri samazinātu pretsāpju līdzekļu lietošanu. Ar Bondronat ārstētām pacientēm dzīves kvalitāte pasliktinājās stipri mazāk nekā lietojot placebo. 3. tabulā apkopoti sekundārie efektivitātes rezultāti.

**3. tabula Sekundārie efektivitātes rezultāti (pacientēm ar krūts vēzi un metastātisku kaulu slimību).**

	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p raksturlielums
Sāpes kaulos*	0,21	-0,28	$p < 0,001$
Pretsāpju līdzekļu lietošana*	0,90	0,51	$p = 0,083$
Dzīves kvalitāte*	-45,4	-10,3	$p = 0,004$

\*Vidējās pārmaiņas no sākotnējā līmeņa līdz pēdējai novērtēšanai.

Ar Bondronat ārstētām pacientēm konstatēja nozīmīgu kaulu rezorbcijas marķieru (piridinoļīna un dezoksipiridinoļīna) līmeņa mazināšanos urīnā, salīdzinot ar placebo.

Pētījumā ar 130 pacientēm ar metastātisku krūts vēzi Bondronat drošums tika salīdzināts, ievadot 1 stundu vai 15 minūšu ilgā infūzijā. Netika novērota nieru darbības raksturlielumu atšķirība. Kopumā ibandronskābes blakusparādības pēc 15 minūšu infūzijas atbilda drošuma raksturojumam pēc ilgāka

infūzijas laika, un netika atklāti jauni drošuma apsvērumi saistībā ar 15 minūšu ilgās infūzijas lietošanu.

15 minūšu ilgās infūzijas laiks nav pētīts vēža slimniekiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min.

*Pediatriskā populācija (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu)*

Bondronat drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Pēc 2, 4 un 6 mg ibandronskābes 2 h infūzijas farmakokinētiskie raksturlielumi ir proporcionāli devai.

### *Izkliede*

Pēc sākotnējas sistēmiskas iedarbības ibandronskābe ātri saistās ar kaulaudiem vai izdalās ar urīnu. Cilvēkam šķietamais terminālais sadales tilpums ir vismaz 90 l, un aprēķināts, ka devas daļa, kas sasniedz kaulus, ir 40 – 50 % no cirkulējošās devas. Terapeitiskā koncentrācijā ar cilvēka plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 87 % zāļu un tādējādi mijiedarbība ar citām zālēm, ko izraisa izstumšana no saistīšanās vietām ar olbaltumiem, nav raksturīga.

### *Biotransformācija*

Nav pierādījumu, ka ibandronskābe tiktu metabolizēta dzīvnieku vai cilvēku organismā.

### *Eliminācija*

Novērotās šķietamā pusperioda robežas ir plašas un atkarīgas no devas un testa jutības, bet šķietamais terminālais pusperiods parasti ir 10 – 60 h robežās. Tomēr sākotnējais līmenis plazmā pazeminās strauji, sasniedzot 10 % no maksimālā līmeņa 3 h un 8 h laikā attiecīgi pēc intravenozas vai iekšķīgas lietošanas. Ievadot ibandronskābi intravenozi reizi 4 nedēļās 48 nedēļas pacientiem ar metastātisku kaulu slimību, sistēmisku uzkrāšanos nenovēroja.

Ibandronskābes kopējais klīrenss ir mazs, vidēji 84 – 160 ml/min. Nieru klīrenss (aptuveni 60 ml/min veselām pēcmenopauzes vecuma sievietēm) veido 50 – 60 % no kopējā klīrensa un ir saistīts ar kreatinīna klīrensu. Uzska, ka atšķirība starp šķietamo kopējo un nieru klīrensu atspoguļo preparāta saistīšanos kaulos.

Sekrēcija neietver: zināmas skābas vai bāziskas transportsistēmas, kas iesaistītas citu aktīvo vielu izvadīšanā. Bez tam ibandronskābe neinhibē galvenos cilvēka aknu P450 izoenzīmus un žurkām neinducē aknu citohroma P450 sistēmu.

### *Farmakokinētika īpašām pacientu grupām*

#### *Dzimums*

Ibandronskābes bioloģiskā pieejamība un farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir līdzīga.

#### *Rase*

Nav klīniski nozīmīgu pierādījumu par ibandronskābes īpašību etniskām atšķirībām starp aziātiem un baltās rases pārstāvjiem. Pieejams ļoti mazs datu afrikāniskas cilmes pacientiem.

#### *Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību*

Ibandronskābes ietekme pacientiem ar dažādas pakāpes nieru bojājumu saistīta ar kreatinīna klīrensu ( $Cl_{kr}$ ). Pacientiem ar smagu nieru bojājumu (vidējais aprēķinātais  $Cl_{kr} = 21,2$  ml/min) devas pielāgotais vidējais  $AUC_{0-24h}$  palielinājās par 110 %, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgiem. Klīniskās farmakoloģijas pētījumā WP18551 pēc 6 mg vienas devas intravenozas ievadīšanas (15 minūšu ilgā infūzijā) vidējais  $AUC_{0-24}$  palielinājās par attiecīgi 14 % un 86 % pacientiem ar vieglu (vidējais aprēķinātais  $Cl_{kr} = 68,1$  ml/min) un vidēji smagu (vidējais aprēķinātais  $Cl_{kr} = 41,2$  ml/min) nieru bojājumu, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgiem (vidējais aprēķinātais  $Cl_{kr} = 120$  ml/min).

Vidējais  $C_{max}$  nepalielinājās pacientiem ar vieglu nieru bojājumu un palielinājās par 12 % pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu. Pacientiem ar vieglu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} \geq 50$  un  $< 80$  ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} \geq 30$  un  $< 50$  ml/min) vai smagu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} < 30$  ml/min), kas tiek ārstēti, lai nepieļautu kaulu lūzumus, un kam ir krūts vēzis un metastātiska kaulu slimība, ieteicama devas pielāgošana (skatīt 4.2).

*Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību* (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Nav pieejami ibandronskābes farmakokinētikas dati pacientiem ar pavājinātu aknu darbību. Aknām nav nozīmīgas lomas ibandronskābes klīrensa veidošanā, jo tā netiek metabolizēta, bet tiek izvadīta ekskrecijas veidā caur nierēm un saistoties kaulos. Tādēļ pacientiem ar pavājinātu aknu darbību devas pielāgošana nav nepieciešama. Turklāt, tā kā terapeitiskā koncentrācijā ar olbaltumiem saistās aptuveni 87 % ibandronskābes, hipoproteinēmija smagas aknu slimības gadījumā klīniski nozīmīgi nepalielina brīvo zāļu koncentrāciju plazmā.

*Gados vecākiem cilvēkiem* (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Daudzvariantu analizē nekonstatēja, ka vecums būtu neatkarīgs kāda pētītā farmakokinētiskā raksturlieluma faktors. Nieru darbība vājinās līdz ar vecumu – tas ir vienīgais faktors, kas jāņem vērā (sk. nodaļu par pavājinātu nieru darbību).

*Pediātriskā populācija* (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu)

Nav datu par Bondronat lietošanu pacientiem līdz 18 gadu vecumam.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Efektus ne-klīniskajos standartpētījumos novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskā praksē šie efekti nav būtiski. Tāpat kā lietojot citus bisfosfonātus, konstatēja, ka nieres ir galvenais sistēmiskās toksicitātes mērķorgāns.

*Mutaģenēze/Kanceroģenēze*

Kanceroģeniskas īpašības nenovēroja. Genotoksicitātes testos pierādījumus ibandronskābes ietekmei uz ģenētisko aktivitāti nekonstatēja.

*Reproduktīvā toksicitāte*

Intravenozi vai iekšķīgi ārstētām žurkām un trušiem nekonstatēja tiešu toksisku ibandronskābes ietekmi uz augli vai teratogēnisku iedarbību. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, perorāli lietojot 1 mg/kg un lielākas dienas devas, ietekme uz fertilitāti bija palielināts grūsnības pārtraukšanas gadījumu biežums pirmsimplantācijas periodā. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, intravenozi ievadot 0,3 un 1 mg/kg dienas devu, ibandronskābe samazināja spermatozoīdu skaitu un samazināja auglību, ievadot tēviņiem 1 mg/kg un mātītēm 1,2 mg/kg dienas devu. Ibandronskābes blakusparādības reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām bija šīs grupas zālēm (bisfosfonātiem) raksturīgas. Tās ietver samazinātu implantācijas vietu skaitu, ietekmi uz dabīgām dzemdībām (distocija), palielinātu viscerālo pārmaiņu sastopamību (nieru blādiņas urīnvada sindroms) un zobu patoloģiju žurku F1 pēcnācējiem.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrija hlorīds  
Etiķskābe (99 %)  
Nātrija acetāts  
Ūdens injekcijām

## **6.2. Nesaderība**

Lai izvairītos no iespējamās nesaderības, Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai drīkst atšķaidīt tikai ar izotonisku nātrija hlorīda vai 5 % glikozes šķīdumu.

Bondronat nedrīkst sajaukt ar kalciju saturošiem šķīdumiem.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

Pēc atšķaidīšanas: 24 h.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Pirms atšķaidīšanas šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Pēc atšķaidīšanas: uzglabāt temperatūrā 2 – 8 °C (ledusskapī).

No mikrobioloģiskā viedokļa, preparāts jālieto nekavējoties. Ja preparāts netiek lietots tūlīt, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un parasti, ja atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos, uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 h temperatūrā 2 – 8 °C.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Bondronat pieejams iepakojumā pa 1, 5 un 10 flakoniem (6 ml 1. tipa stikla flakoni ar bromobutilgumijas aizbāzni). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Jāsamazina zāļu nokļūšana apkārtējā vidē.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1996. gada 25. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 25. jūnijs



## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

### ***Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai***

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

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

### ***Apvalkotās tabletes***

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

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

Zāļu lietošanas instrukcijā jāuzrāda ražotāja, kas atbild par attiecīgas sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Ierobežotu recepšu zāles (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts)

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

#### **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ieviesīs pacienta atgādinājuma karti par žokļa osteonekrozi.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Ārējā kartona kārbīņa**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Bondronat 2 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
ibandronic acid

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Flakonā ir 2 mg ibandronskābes (nātrija monohidrāta veidā).

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija acetāts, nātrija hlorīds, etiķskābe un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
1 flakons

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Intravenozai lietošanai, infūzijai pēc atšķaidīšanas

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Pirms atšķaidīšanas šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Pēc atšķaidīšanas infūziju šķīdums ir stabils 24 stundas temperatūrā 2 °C – 8 °C (ledusskapī)

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/012/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**Flakons**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Bondronat 2 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
ibandronic acid  
I.V. lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

2 ml

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Ārējā kartona kārbīņa**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Bondronat 50 mg apvalkotās tabletes  
ibandronic acid

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg ibandronskābes (nātrija monohidrāta veidā).

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Tabletes satur arī laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes  
84 apvalkotās tabletes

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Tabletes nedrīkst sūkāt, sakost vai saspiest  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Iekšķīgai lietošanai

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai aizsargātu no mitruma

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/012/009: 28 apvalkotās tabletes  
EU/1/96/012/010: 84 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

bondronat 50 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**Blistera folija**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Bondronat 50 mg apvalkotās tabletes  
ibandronic acid

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Pirmd.  
Otrd.  
Trešd.  
Ceturtd.  
Piektd.  
Sestd.  
Svētd.

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Ārējā kartona kārbīņa**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Bondronat 6 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
ibandronic acid

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Flakonā ir 6 mg ibandronskābes (nātrija monohidrāta veidā).

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija acetāts, nātrija hlorīds, etiķskābe un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
1 flakons  
5 flakoni  
10 flakoni

### **5. LIETOŠANAS VEIDS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Intravenozai lietošanai, infūzijai pēc atšķaidīšanas

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Pirms atšķaidīšanas šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Pēc atšķaidīšanas infūziju šķīdums ir stabils 24 stundas temperatūrā 2 °C – 8 °C (ledusskapī)

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/96/012/011: 1 flakons  
EU/1/96/012/012: 5 flakoni  
EU/1/96/012/013: 10 flakoni

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**Flakons**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Bondronat 6 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
ibandronic acid  
I.V. lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

6 ml

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Bondronat 2 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

*Ibandronic acid*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt
- Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam, vai medmāsai
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Bondronat un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms saņemat Bondronat
3. Kā saņemsiet Bondronat
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Bondronat
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Bondronat un kādam nolūkam tās lieto**

Bondronat satur aktīvo vielu ibandronskābi. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par bisfosfonātiem.

Bondronat paredzēts pieaugušajiem un Jums nozīmēts tādēļ, ka Jums ir krūts vēzis, kas izplatījies kaulos (to sauc par kaulu “metastāzēm”).

- Tas palīdz nepieļaut Jūsu kaulu lūzumus.
- Tas palīdz nepieļaut citas kaulu patoloģijas, kuru dēļ var būt vajadzīga operācija vai staru terapija.

Bondronat Jums var būt nozīmēts arī tādēļ, ka Jūsu asinīs audzēja dēļ ir paaugstināta kalcija jonu koncentrācija.

Bondronat iedarbība samazina kaulu zaudēto kalcija daudzumu. Tas palīdz apturēt Jūsu kaulu trauslumu.

#### **2. Kas Jums jāzina, pirms saņemat Bondronat**

**Jums nav atļauts saņemt Bondronat šādos gadījumos**

- Ja Jums ir alerģija pret ibandronskābi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir zems kalcija līmenis asinīs vai kādreiz tāds bijis.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, Jums nav atļauts saņemt šīs zāles. Ja Jums ir kādas šaubas, pirms Bondronat saņemšanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ļoti retos gadījumos pacientiem, kuri ar vēzi saistītu traucējumu ārstēšanai saņem Bondronat, pēcreģistrācijas uzraudzības laikā radusies blakusparādība, ko sauc par žokļa osteonekrozi (ŽON) (žokļa kaula bojājums). ŽON var rasties arī pēc ārstēšanas beigām.

ŽON ir svarīgi censties novērst, jo tā ir sāpīga blakusparādība, kas var būt grūti ārstējama. Žokļa osteonekrozes riska mazināšanai varat ievērot dažus piesardzības pasākumus.

Pirms zāļu ievadīšanas pastāstiet ārstam/medmāsai (veselības aprūpes speciālistam):

- ja Jums ir kādi ar mutes dobumu vai zobiem saistīti traucējumi, piemēram, slikta zobu veselība, smaganu slimība vai plānota zoba izraušana (ekstrakcija);
- ja nesaņemat regulāru stomatoloģisku aprūpi vai Jums sen nav veikta zobu pārbaude;
- ja esat smēķētājs (jo tas var palielināt ar zobiem saistītu traucējumu risku);
- ja iepriekš esat ārstēts ar bisfosfonātu (zāles kaula slimību ārstēšanai vai profilaksei);
- ja lietojat zāles, ko sauc par kortikosteroīdiem (piemēram, prednizolonu vai deksametazonu);
- ja Jums ir vēzis.

Pirms Bondronat lietošanas sākšanas ārsts var lūgt Jums veikt stomatoloģisku izmeklēšanu.

Ārstēšanas laikā Jums jānodrošina laba mutes dobuma higiēna (ieskaitot regulāru zobu tīrīšanu) un regulāri jāveic stomatoloģiskas pārbaudes. Ja Jums ir zobu protēzes, nodrošiniet, ka tās labi nostiprinās. Ja Jums tiek veikta stomatoloģiska procedūra vai ir paredzēta ķirurģiska stomatoloģiska procedūra (piemēram, zoba ekstrakcija), informējiet par to savu ārstu un pastāstiet zobārstam, ka saņemat ārstēšanu ar Bondronat.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu un zobārstu, ja Jums rodas ar mutes dobumu vai zobiem saistītas problēmas, piemēram, vaļīgi zobi, sāpes vai pietūkums, nedzīstošas čūlas vai izdalījumi, jo tie var liecināt par žokļa osteonekrozi.

Saņemti ziņojumi arī par netipiskiem garo kaulu, piemēram, apakšdelma kaula (elkoņa kaula) un stilba kaula (lielā lielakaula) lūzumiem pacientiem, kuri ilgstoši saņem ārstēšanu ar Ibandronate. Šie lūzumi rodas pēc minimālas traumas vai bez tās, un daži pacienti lūzuma zonā izjūt sāpes pirms lūzuma.

Pirms Bondronat saņemšanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir alerģija pret citiem bisfosfonātiem.
- ja Jūsu organismā ir augsts vai zems D vitamīna, kalcija vai kādas citas minerālvielas līmenis.
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi.
- ja Jums ir sirds darbības traucējumi un ārsts ieteicis Jums ierobežot ikdienas šķidruma patēriņu.

Ar intravenozi ievadītu ibandronskābi ārstētiem pacientiem aprakstītas nopietnas, dažkārt letālas alerģiskas reakcijas.

Ja Jums ir kāds no turpmāk minētajiem simptomiem, piemēram, elpas trūkums/apgrūtināta elpošana, spiediena sajūta rīklē, mēles tūska, reibonis, ģībšanas sajūta, sejas pietūkums vai tūska, izsitumi uz ķermeņa, slikta dūša un vemšana, Jums par to nekavējoties jābrīdina savs ārsts vai medicīnas māsa (skatīt 4. punktu).

### **Bērni un pusaudži**

Bondronat nav atļauts lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un Bondronat**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams tādēļ, ka Bondronat var ietekmēt dažu zāļu iedarbību. Turklāt arī dažas citas zāles var ietekmēt Bondronat iedarbību.

**Ir īpaši svarīgi pastāstīt savam ārstam vai farmaceitam** par to, ka injekciju veidā saņemat tā saukto “aminoglikozīdu” tipa antibiotiskos līdzekļus, piemēram, gentamicīnu. Tas nepieciešams tādēļ, ka gan aminoglikozīdi, gan Bondronat var samazināt kalcija daudzumu Jūsu asinīs.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Jūs nedrīkstat saņemt Bondronat, ja esat grūtniece, ja plānojat grūtniecību vai ja barojat bērnu ar krūti. Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Jūs varat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo uzskata, ka Bondronat neietekmē vai nedaudz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja vēlaties vadīt transportlīdzekli, apkalpot iekārtas vai strādāt ar instrumentiem, vispirms konsultējieties ar savu ārstu.

**Bondronat satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) flakonā, t. i., tās praktiski nesatur nātriju.**

### 3. Kā saņemsiet Bondronat

#### Šo zāļu saņemšana

- Parasti Bondronat ievada ārsts vai kāds cits medicīnas darbinieks, kuram ir pieredze vēža ārstēšanā.
- Tas infūzijas veidā jāievada Jūsu vēnā.

Kamēr saņemsiet Bondronat, Jūsu ārsts var regulāri veikt Jūsu asins analīzes. Tās nepieciešamas tādēļ, lai pārbaudītu, vai saņemat pareizu šo zāļu daudzumu.

#### Cik daudz šo zāļu jāsaņem

Atkarībā no Jūsu slimības ārsts izlems, cik daudz Bondronat Jums jāsaņem.

Ja Jums ir krūts vēzis, kas izplatījies Jūsu kaulos, ieteicamā deva ir trīs flakoni (6 mg) ik pēc 3 - 4 nedēļām, ievadot vismaz 15 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā.

Ja audzēja dēļ Jūsu asinīs ir paaugstināts kalcija līmenis, atkarībā no Jūsu slimības smaguma ieteicamā deva ir viens flakons (2 mg) vai divi flakoni (4 mg) vienreizējas devas veidā. Šīs zāles jāievada Jūsu vēnā divas stundas ilgas infūzijas veidā. Nepietiekamas atbildes reakcijas vai Jūsu slimības recidīva gadījumā var apsvērt atkārtotas devas lietošanu.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jūsu ārsts var pielāgot devu un intravenozās infūzijas ilgumu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Uzreiz pastāstiet medicīnas māsai vai ārstam, ja pamanāt kādu no turpmāk minētām nopietnām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana:**

**Reti** (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- pastāvīgas acu sāpes un iekaisums;
- jaunas sāpes, vājums vai diskomforta sajūta augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū. Iespējams, ka Jums radušās augšstilba kaula iespējama netipiska lūzuma agrīnas pazīmes.

**Ļoti reti** (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- sāpes vai čūla mutes dobumā vai žoklī. Iespējams, ka Jums radušās smaga žokļa bojājuma (žokļa kaula nekroze (kaulaudu atmiršana)) agrīnas pazīmes;
- pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir sāpes ausīs, izdalījumi no auss un/vai ausu infekcija. Tās var būt pazīmes kaula bojājumam ausī;
- nieze, sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu. Iespējams, ka Jums radusies nopietna, iespējams, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (skatīt 2. punktu);
- nopietnas ādas blakusparādības.

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- astmas lēkme.

**Citas iespējamās blakusparādības**

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- gripai līdzīgi simptomi, tai skaitā drudzis, drebuļi un trīce, diskomforta sajūta un nespēks, kā arī kaulu, muskuļu un locītavu sāpes. Šie simptomi parasti izzūd dažu stundu vai dienu laikā. Ja kāds no šiem simptomiem kļūst traucējošs vai ir ilgāk nekā pāris dienas, konsultējieties ar medmāsu vai ārstu,
- paaugstināta ķermeņa temperatūra,
- vēdera sāpes, gremošanas traucējumi, slikta dūša, vemšana vai caureja,
- zems kalcija vai fosfāta līmenis asinīs,
- asins analīžu rezultātu, piemēram, gamma GT vai kreatinīna līmeņa pārmaiņas,
- sirds ritma traucējumi, kas tiek saukti par “Hisa kūlīša zara blokādi”,
- sāpes kaulos vai muskuļos,
- galvassāpes, reibonis vai vājums,
- slāpju sajūta, rīkles iekaisums vai garšas sajūtas pārmaiņas,
- kāju vai pēdu tūska,
- locītavu sāpes, artrīts vai citas locītavu problēmas,
- epitēlijķermenīšu darbības traucējumi,
- asinsizplūdumi,
- infekcijas,
- acu slimība, ko dēvē par katarktu,
- ādas pārmaiņas,
- zobu slimības.

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- trīce vai drebuļi,
- ķermeņa temperatūras pārk izteikta pazemināšanās (hipotermija),
- traucējumi, kas skar galvas smadzeņu asinsvadus un tiek saukti par “cerebrovaskulāriem traucējumiem” (insults vai galvas smadzeņu asiņošana),
- sirdsdarbības un asinsrites traucējumi (tostarp sirdsklauves, sirdslēkme, hipertensija (paaugstināts asinsspiediens) un vēnu varikoze),
- asins šūnu pārmaiņas (anēmija),
- augsts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs,
- šķidrums uzkrāšanās organismā un tūska (“limfātiskā tūska”),
- šķidrums uzkrāšanās plaušās,
- kuņģa darbības traucējumi, piemēram, “gastroenterīts” vai “gastrīts”,
- žultsakmeņi,
- nespēja urinēt, cistīts (urīnpūšļa iekaisums),
- migrēna,
- nervu sāpes, nervu saknīšu bojājumi,
- kurlums,
- pastiprināta skaņas, garšas vai pieskāriena jutība, ožas sajūtas pārmaiņas,
- apgrūtināta rīšana,
- čūlas mutē, lūpu tūska (“heilīts”), piena sēnīte mutē,
- mutes rajona ādas nieze vai tirpšana,
- sāpes iegurnī, izdalījumi no maksts, nieze vai sāpes makstī,
- ādas veidojums, kas tiek saukts par “labdabīgu ādas jaunveidojumu”,
- atmiņas zudums,
- miega traucējumi, trauksmes sajūta, emocionāla nestabilitāte vai noskaņojuma svārstības,
- ādas izsitumi,
- matu izkrišana,
- trauma vai sāpes injekcijas vietā,
- ķermeņa masas samazināšanās,
- nieru cistas (ar šķidrumu pildīti maisiņi nierēs).

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Bondronat

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un etiķetes pēc Derīgs līdz/EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Pēc atšķaidīšanas infūziju šķīdums ir stabils 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā (ledusskapī).
- Nelietojiet šīs zāles, ja ievērojat, ka šķīdums nav dzidrs vai satur daļiņas.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Bondronat satur

- Aktīvā viela ir ibandronskābe. Viens flakons ar 2 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 2 mg ibandronskābes (nātrija monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, etiķskābe, nātrija acetāts un ūdens injekcijām.

### Bondronat ārējais izskats un iepakojums

Bondronat ir bezkrāsains, caurspīdīgs šķīdums. Bondronat tiek piegādāts iepakojumos, kas satur 1 flakonu (2 ml 1. tipa stikla flakons) ar bromobutilgumijas aizbāzni.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

#### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

#### Ražotājs

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

Or

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

### Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>



## Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

### **Deva: Skeleta pārmaiņu profilakse pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos**

Ieteicamā deva skeleta pārmaiņu novēršanai pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos ir 6 mg intravenozi, ievadot ik pēc 3 – 4 nedēļām. Deva jāievada vismaz 15 minūšu ilgās infūzijas veidā.

#### *Pacienti ar nieru bojājumu*

Pacientiem ar vieglu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} \geq 50$  un  $< 80$  ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} \geq 30$  un  $< 50$  ml/min) vai smagu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} < 30$  ml/min), kas tiek ārstēti, lai nepieļautu kaulu lūzumus, un kam ir krūts vēzis un metastātiska kaulu slimība, jāievēro šādi ieteikumi par devu lietošanu:

Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Deva	Infūzijas tilpums <sup>1</sup> un laiks <sup>2</sup>
$\geq 50$ $Cl_{kr} < 80$	6 mg (6 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai)	100 ml 15 minūtēs
$\geq 30$ $Cl_{kr} < 50$	4 mg (4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai)	500 ml 1 stundā
$< 30$	2 mg (2 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai)	500 ml 1 stundā

<sup>1</sup> 0,9 % nātrija hlorīda šķīdums vai 5 % glikozes šķīdums

<sup>2</sup> Lietošana ik pēc 3 – 4 nedēļām

15 minūšu infūzijas laiks nav pētīts vēža slimniekiem ar  $Cl_{kr} < 50$  ml/min.

### **Deva: Audzēja izraisītas hiperkalcēmijas ārstēšana**

Bondronat parasti ievada slimnīcas apstākļos. Devu nosaka ārsts, ņemot vērā tālāk minētos faktorus.

Pirms ārstēšanas ar Bondronat pacientam jābūt pietiekami rehidrētam ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu. Jāņem vērā hiperkalciēmijas smaguma pakāpe un audzēja veids. Vairumam pacientu ar smagu hiperkalciēmiju (pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā\*  $\geq 3$  mmol/l jeb  $\geq 12$  mg/dl) pietiekama vienreizējā deva ir 4 mg. Pacientiem ar vidēji stipru hiperkalciēmiju (pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā  $< 3$  mmol/l jeb  $< 12$  mg/dl) efektīvā deva ir 2 mg. Lielākā klīniskos pētījumos izmantotā deva bijusi 6 mg, taču šāda deva neuzlabo iedarbību.

\* Piezīme: Pēc albumīna koriģētu kalcija koncentrāciju serumā aprēķina šādi:

Pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā (mmol/l) = kalcija līmenis serumā (mmol/l) –  $[0,02 \times \text{albumīns (g/l)}] + 0,8$

**jeb**

Pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā (mg/dl) = kalcija līmenis serumā (mg/dl) +  $0,8 \times [4 - \text{albumīns (g/dl)}]$ .

Lai pārietu no pēc albumīna koriģētā kalcija līmeņa serumā mmol/l uz mg/dl, rezultāts jāreizina ar 4.

Vairumā gadījumu paaugstinātu kalcija līmeni serumā var normalizēt 7 dienās. Vidējais laiks līdz recidīvam (pēc seruma albumīna koriģēta seruma kalcija līmeņa atkārtota paaugstināšanās  $> 3$  mmol/l) ar 2 mg vai 4 mg devām bija 18 – 19 dienas. Ar 6 mg devu vidējais laiks līdz recidīvam bija 26 dienas.

### **Lietošanas metode un ievadišanas veids**

Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai ievada vēnā infūzijas veidā.

Šim nolūkam flakona saturu lieto, kā norādīts turpmāk:

- Skeleta komplikāciju profilakse pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos – to pievieno 100 ml izotoniska nātrija hlorīda šķīduma vai 100 ml 5 % glikozes šķīduma un ievada infūzijas veidā vismaz 15 minūšu laikā. Skatīt arī iepriekšējo apakšpunktu par pacientiem ar nieru bojājumu.
- Audzēja ierosinātas hiperkalcēmijas ārstēšana – flakona saturu pievieno 500 ml izotoniska nātrija hlorīda šķīduma vai 500 ml 5 % glikozes šķīduma un ar infūziju ievada 2 stundu laikā.

**Piezīme:**

Lai izvairītos no iespējamās nesaderības, Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai drīkst jaukt kopā tikai ar nātrija hlorīda izotonisku šķīdumu vai 5 % glikozes šķīdumu. Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai nedrīkst jaukt kopā ar kalciju saturošiem šķīdumiem.

Atšķaidījumi ir domāti vienreizējai lietošanai. Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu bez nogulsniem.

Preparātu ieteicams lietot tūlīt pēc atšķaidīšanas (sk. šīs instrukcijas 5. punktu “Kā uzglabāt Bondronat”).

Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai jāievada intravenozas infūzijas veidā. Jāuzmanās, lai Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai neievadītu intraarteriāli vai paravenozi, jo tas var izraisīt audu bojājumus.

#### **Lietošanas biežums**

Audzēja izraisītas hiperkalcēmijas ārstēšanai Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai parasti ievada vienreizējas infūzijas veidā.

Skeleta pārmaiņu profilaksei pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos Bondronat infūzijas veic atkārtoti ik pēc 3 – 4 nedēļām.

#### **Ārstēšanas ilgums**

Ierobežots pacientu skaits (50 pacientu) hiperkalcēmijas gadījumā ir saņēmuši otru infūziju. Atkārtotu lietošanu var piemērot recidivējošas hiperkalcēmijas vai nepietiekamas efektivitātes gadījumā.

Pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos Bondronat infūzijas jāveic ik pēc 3 – 4 nedēļām. Klīniskos pētījumos terapija turpināta līdz 96 nedēļām ilgi.

#### **Pārdozēšana**

Līdz šim nav pieredzes par akūtu saindēšanos ar Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai. Tā kā preklīniskos pētījumos ar lielām devām konstatēts, ka toksicitātes mērķorgāni ir gan nieres, gan aknas, jākontrolē nieru un aknu darbība.

Klīniski nozīmīga hipokalcēmija (ļoti zems kalcija līmenis serumā) ir jākorģē, intravenozi ievadot kalcija glikonātu.



## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### **Bondronat 50 mg apvalkotās tabletes** *Ibandronic acid*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju. Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Bondronat un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Bondronat lietošanas
3. Kā lietot Bondronat
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Bondronat
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Bondronat un kādam nolūkam tās lieto**

Bondronat satur aktīvo vielu ibandronskābi. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par bisfosfonātiem.

Bondronat paredzēts pieaugušajiem un Jums nozīmēts tādēļ, ka Jums ir krūts vēzis, kas izplatījies kaulos (to sauc par kaulu “metastāzēm”).

- Tas palīdz nepieļaut Jūsu kaulu lūzumus.
- Tas arī palīdz nepieļaut citas kaulu patoloģijas, kuru dēļ var būt vajadzīga operācija vai staru terapija.

Bondronat iedarbība samazina kaulu zaudēto kalcija daudzumu. Tas palīdz apturēt Jūsu kaulu trauslumu.

#### **2. Kas Jums jāzina, pirms Bondronat lietošanas**

**Nelietojiet Bondronat šādos gadījumos**

- Ja Jums ir alerģija pret ibandronskābi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir barības vada patoloģija, piemēram, tā sašaurinājums vai rīšanas grūtības.
- Ja Jūs nevarat nostāvēt vai nosēdēt vertikāli vismaz vienu stundu (60 minūtes) pēc kārtas.
- Ja Jums ir zems kalcija līmenis asinīs vai tāds kādreiz bijis

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, šīs zāles Jums nav atļauts lietot. Ja Jums ir kādas šaubas, pirms Bondronat lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ļoti retos gadījumos pacientiem, kuri ar vēzi saistītu traucējumu ārstēšanai saņem Bondronat, pēcreģistrācijas uzraudzības laikā radusies blakusparādība, ko sauc par žokļa osteonekrozi (ŽON) (žokļa kaula bojājums). ŽON var rasties arī pēc ārstēšanas beigām.

ŽON ir svarīgi censties novērst, jo tā ir sāpīga blakusparādība, kas var būt grūti ārstējama. Žokļa osteonekrozes riska mazināšanai varat ievērot dažus piesardzības pasākumus.

Pirms zāļu ievadīšanas pastāstiet ārstam/medmāsai (veselības aprūpes speciālistam):

- ja Jums ir kādi ar mutes dobumu vai zobiem saistīti traucējumi, piemēram, slikta zobu veselība, smaganu slimība vai plānota zoba izraušana (ekstrakcija);
- ja nesaņemat regulāru stomatoloģisku aprūpi vai Jums sen nav veikta zobu pārbaude;
- ja esat smēķētājs (jo tas var palielināt ar zobiem saistītu traucējumu risku);
- ja iepriekš esat ārstēts ar bisfosfonātu (zāles kaulu slimību ārstēšanai vai profilaksei);
- ja lietojat zāles, ko sauc par kortikosteroīdiem (piemēram, prednizolonu vai deksametazonu);
- ja Jums ir vēzis.

Pirms Bondronat lietošanas sākšanas ārsts var lūgt Jums veikt stomatoloģisku izmeklēšanu.

Ārstēšanas laikā Jums jānodrošina laba mutes dobuma higiēna (ieskaitot regulāru zobu tīrīšanu) un regulāri jāveic stomatoloģiskas pārbaudes. Ja Jums ir zobu protēzes, nodrošiniet, ka tās labi nostiprinās. Ja Jums tiek veikta stomatoloģiska procedūra vai ir paredzēta ķirurģiska stomatoloģiska procedūra (piemēram, zoba ekstrakcija), informējiet par to savu ārstu un pastāstiet zobārstam, ka saņemat ārstēšanu ar Bondronat.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu un zobārstu, ja Jums rodas ar mutes dobumu vai zobiem saistītas problēmas, piemēram, vaļīgi zobi, sāpes vai pietūkums, nedzīstošas čūlas vai izdalījumi, jo tie var liecināt par žokļa osteonekrozi.

Saņemti ziņojumi arī par netipiskiem garo kaulu, piemēram, apakšdelma kaula (elkoņa kaula) un stilba kaula (lielā lielakaula) lūzumiem pacientiem, kuri ilgstoši saņem ārstēšanu ar Ibandronate. Šie lūzumi rodas pēc minimālas traumas vai bez tās, un daži pacienti lūzuma zonā izjūt sāpes pirms lūzuma.

Pirms Bondronat saņemšanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir alerģija pret citiem bisfosfonātiem;
- ja Jums ir kādi rīšanas vai gremošanas traucējumi;
- ja Jūsu asinīs ir augsts vai zems D vitamīna vai kādas citas minerālvielas līmenis;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi.

Var rasties barības vada kairinājums, iekaisums vai čūla, bieži kopā ar tādiem simptomiem kā stipras sāpes krūškurvī, stipras sāpes pēc ēdiena un/vai dzēriena norīšanas, ļoti slikta dūša vai vemšana (īpaši tad, ja pēc Bondronat lietošanas neizdzerat glāzi ūdens un/vai stundas laikā atguļaties). Ja Jums rodas šie simptomi, pārtrauciet Bondronat lietošanu un nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam (skatīt 3. un 4. punktu).

## **Bērni un pusaudži**

Bondronat nav atļauts lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

## **Citas zāles un Bondronat**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams tādēļ, ka Bondronat var ietekmēt dažu zāļu iedarbību. Turklāt arī dažas citas zāles var ietekmēt Bondronat iedarbību.

**Ir īpaši svarīgi pastāstīt savam ārstam vai farmaceitam**, ja lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm:

- kalciju, magniju, dzelzi vai alumīniju saturošus uztura bagātinātājus;
- acetilsalicilskābi un nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, ko sauc par “NPL”, piemēram, ibuprofēnu vai naproksēnu. Tas nepieciešams tādēļ, ka gan NPL, gan Bondronat var kairināt Jūsu kuņģi un zarnas;
- injicējamus antibiotiskus līdzekļus, ko sauc par “aminoglikozīdiem”, piemēram, gentamicīnu. Tas nepieciešams tādēļ, ka gan aminoglikozīdi, gan Bondronat var samazināt kalcija daudzumu Jūsu asinīs.

Kuņģa skābes daudzumu samazinošo zāļu, piemēram, cimetidīna un ranitidīna, lietošana var nedaudz pastiprināt Bondronat iedarbību.

### **Bondronat kopā ar uzturu un dzērienu**

Nelietojiet Bondronat kopā ar ēdienu vai citiem dzērieniem, izņemot ūdeni, jo, lietojot kopā ar pārtiku vai dzērieniem, tā efektivitāte mazinās (skatīt 3. punktu).

Lietojiet Bondronat vismaz 6 stundas pēc pēdējās ēdienreizes, šķidrums uzņemšanas vai citu zāļu vai preparātu (piemēram, kalciju (piens), alumīniju, magniju un dzelzi saturošu preparātu), izņemot ūdeni, lietošanas. Pēc tabletes lietošanas pagaidiet vismaz 30 minūtes. Tad Jūs varat ieturēt pirmo maltīti un padzerties, kā arī lietot citas zāles un preparātus (skatīt 3. punktu).

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Bondronat nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja plānojat grūtniecību, kā arī un zīdīšanas laikā.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Jūs varat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo uzskata, ka Bondronat nav vai ir neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja vēlaties vadīt transportlīdzekli, apkalpot iekārtas vai strādāt ar instrumentiem, vispirms konsultējieties ar savu ārstu.

### **Bondronat satur laktozi**

Ja ārsts Jums ir teicis, ka nepanesat vai nespējat sagremot dažus cukurus (piemēram, Jums ir galaktozes nepanesība, *Lapp* laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes uzsūkšanās traucējumi), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar savu ārstu.

## **3. Kā lietot Bondronat**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Lietojiet Bondronat vismaz 6 stundas pēc pēdējās ēdienreizes, šķidrums uzņemšanas vai citu zāļu vai preparātu, izņemot ūdeni, lietošanas. Nedrīkst lietot ūdeni ar lielu kalcija koncentrāciju. Ja Jums ir aizdomas, ka ūdensvada ūdenī, iespējams, ir augsts kalcija līmenis (ciets ūdens), ieteicams izmantot dzeramo ūdeni pudelē ar mazu minerālvielu saturu.

Bondronat lietošanas laikā Jūsu ārsts var regulāri veikt Jums asins analīzes. Tās nepieciešamas tādēļ, lai pārbaudītu, vai Jūs saņemat pareizu šo zāļu daudzumu.

### **Šo zāļu lietošana**

Jums ir svarīgi lietot Bondronat pareizā laikā un pareizā veidā. Tas nepieciešams tādēļ, ka šīs zāles var izraisīt barības vada kairinājumu, iekaisumu vai čūlas.

Jūs varat to nepieļaut, rīkojoties šādi:

- ieņemiet savu tableti pēc iespējas drīzāk pēc rīta pamošanās – pirms pirmās ēdienreizes, padzerties un jebkuru zāļu vai uztura bagātinātāju lietošanas;
- ieņemiet savu tableti, uzdzerot veselu glāzi (aptuveni 200 ml) ūdens. Neieņemiet tableti kopā ne ar ko citu kā tikai ar ūdeni;
- šīs tabletes jānorij veselās. Šīs tabletes nesakošļājiet, nesūkājiet un nesasmalciniet. Neļaujiet šīm tabletēm izšķīst mutē;
- pēc tabletes ieņemšanas nogaidiet vismaz 30 minūtes. Pēc tam Jums ir atļauts pirmo reizi paēst un padzerties, kā arī lietot jebkuras zāles vai uztura bagātinātājus;
- izņemot tableti un nākamās stundas (60 minūšu) laikā Jums jāpaliek vertikālā stāvoklī (sēdus vai stāvus), jo citādi kāda daļa šo zāļu var nonākt atpakaļ barības vadā.

### **Cik daudz lietot**

Parastā Bondronat deva ir katru dienu pa vienai tabletei. Ja Jums ir vidēji smagi nieru darbības traucējumi, Jūsu ārsts devu var samazināt līdz vienai tabletei ik pārdienas. Ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi, Jūsu ārsts devu var samazināt līdz vienai tabletei vienu reizi nedēļā.

### **Ja esat lietojis Bondronat vairāk nekā ieteikts**

Ja esat ieņēmis pārāk daudz tablešu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Pirms tam izdzeriet veselu glāzi piena. Neizraisiet sev vemšanu un neatgulieties.

### **Ja esat aizmirsis lietot Bondronat**

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja katru dienu lietojat pa vienai tabletei, aizmirstā deva pilnīgi jāizlaiž. Pēc tam nākamajā dienā turpiniet lietošanu kā parasti. Ja lietojat pa vienai tabletei ik pārdienas vai vienu reizi nedēļā, lūdziet padomu savam ārstam vai farmaceitam.

### **Ja Jūs pārtraucat lietot Bondronat**

Turpiniet Bondronat lietošanu tik ilgi, cik to noteicis Jūsu ārsts. Tas nepieciešams tādēļ, ka šīs zāles iedarbosies tikai tad, ja tiks lietotas bez pārtraukumiem.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Uzreiz pastāstiet medicīnas māsai vai ārstam, ja pamanāt kādu no turpmāk minētām nopietnām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana:**

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sliktā dūša, grēmas un diskomforta sajūta rīšanas laikā (barības vada iekaisums).

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- stipras sāpes vēderā. Tās var būt asiņojošas kuņģa čūlas, zarnu sākumdaļas (duodenum-divpadsmitpirkstu zarna) vai kuņģa iekaisuma (gastrīta) pazīmes.

**Reti** (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- pastāvīgas acu sāpes un iekaisums;
- jaunas sāpes, vājums vai diskomforta sajūta augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū. Iespējams, ka Jums radušās augšstilba kaula iespējama netipiska lūzuma agrīnas pazīmes.

**Ļoti reti** (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- sāpes vai čūla mutes dobumā vai žoklī. Iespējams, ka Jums radušās smagu žokļa problēmu (žokļa kaula nekroze (kaulaudu atmiršana)) agrīnas pazīmes;
- pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir sāpes ausīs, izdalījumi no auss un/vai ausu infekcija. Tās var būt pazīmes kaula bojājumam ausī;
- nieze, sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu. Iespējams, ka pret šīm zālēm Jums radusies nopietna, iespējams, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija;
- nopietnas ādas blakusparādības.

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- astmas lēkme.

## Citas iespējamās blakusparādības

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vēdersāpes, gremošanas traucējumi,
- zems kalcija līmenis asinīs,
- vājums.

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- sāpes krūtīs,
- ādas nieze vai tirpšana (parestēzijas),
- gripai līdzīgi simptomi, slikta vispārējā pašsajūta vai sāpes,
- mutes sausums, neparasta garša mutē vai apgrūtināta rīšana,
- anēmija (mazasinība),
- augsts urīnvielas vai parathormona līmenis asinīs.

## Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Bondronat

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc EXP/Derīgs līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Bondronat satur

- Aktīvā viela ir ibandronskābe. Viena apvalkotā tablete satur 50 mg ibandronskābes (nātrija monohidrāta veidā).

Citas sastāvdaļas ir:

- tabletes kodols: laktozes monohidrāts, povidons, mikrokristāliska celuloze, krospovidons, attīrīta stearīnskābe un koloidāls bezūdens silīcija dioksīds.
- tabletes apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E 171), talks un makrogols 6000.

### Bondronat ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir iegarenas formas, baltas vai gandrīz baltas, ar iespaidumu L2/IT. Tās ir iepakojumā pa 28 un 84 tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

#### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

## **Ražotājs**

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

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### **Bondronat 6 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai** *Ibandronic acid*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Bondronat un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms saņemat Bondronat
3. Kā saņemsiet Bondronat
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Bondronat
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Bondronat un kādam nolūkam tās lieto**

Bondronat satur aktīvo vielu ibandronskābi. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par bisfosfonātiem.

Bondronat paredzēts pieaugušajiem un Jums nozīmēts tādēļ, ka Jums ir krūts vēzis, kas izplatījies Jūsu kaulos (to sauc par kaulu “metastāzēm”).

- Tas palīdz nepieļaut Jūsu kaulu lūzumus.
- Tas palīdz nepieļaut citas kaulu patoloģijas, kuru dēļ var būt vajadzīga operācija vai staru terapija.

Bondronat Jums var būt nozīmēts arī tādēļ, ka Jūsu asinīs audzēja dēļ ir paaugstināta kalcija jonu koncentrācija.

Bondronat iedarbība samazina kaulu zaudēto kalcija daudzumu. Tas palīdz apturēt Jūsu kaulutrauslumu.

#### **2. Kas Jums jāzina, pirms saņemat Bondronat**

**Jums nav atļauts saņemt Bondronat šādos gadījumos**

- Ja Jums ir alerģija pret ibandronskābi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir zems kalcija līmenis asinīs vai kādreiz tāds bijis.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, Jums nav atļauts saņemt šīs zāles. Ja Jums ir kādas šaubas, pirms Bondronat saņemšanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ļoti retos gadījumos pacientiem, kuri ar vēzi saistītu traucējumu ārstēšanai saņem Bondronat, radusies blakusparādība, ko sauc par žokļa osteonekrozi (ŽON) (žokļa kaula bojājums). ŽON var rasties arī pēc ārstēšanas beigām.

ŽON ir svarīgi censties novērst, jo tā ir sāpīga blakusparādība, kas var būt grūti ārstējama. Žokļa osteonekrozes riska mazināšanai varat ievērot dažus piesardzības pasākumus.

Pirms zāļu ievadīšanas pastāstiet ārstam/medmāsai (veselības aprūpes speciālistam):

- ja Jums ir kādi ar mutes dobumu vai zobiem saistīti traucējumi, piemēram, slikta zobu veselība, smaganu slimība vai plānota zoba izraušana (ekstrakcija);
- ja nesaņemat regulāru stomatoloģisku aprūpi vai Jums sen nav veikta zobu pārbaude;
- ja esat smēķētājs (jo tas var palielināt ar zobiem saistītu traucējumu risku);
- ja iepriekš esat ārstēts ar bisfosfonātu (zāles kaula slimību ārstēšanai vai profilaksei);
- ja lietojat zāles, ko sauc par kortikosteroīdiem (piemēram, prednizolonu vai deksametazonu);
- ja Jums ir vēzis.

Pirms Bondronat lietošanas sākšanas ārsts var lūgt Jums veikt stomatoloģisku izmeklēšanu.

Ārstēšanas laikā Jums jānodrošina laba mutes dobuma higiēna (ieskaitot regulāru zobu tīrīšanu) un regulāri jāveic stomatoloģiskas pārbaudes. Ja Jums ir zobu protēzes, nodrošiniet, ka tās labi nostiprinās. Ja Jums tiek veikta stomatoloģiska procedūra vai ir paredzēta ķirurģiska stomatoloģiska procedūra (piemēram, zoba ekstrakcija), informējiet par to savu ārstu un pastāstiet zobārstam, ka saņemat ārstēšanu ar Bondronat.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu un zobārstu, ja Jums rodas ar mutes dobumu vai zobiem saistītas problēmas, piemēram, vaļīgi zobi, sāpes vai pietūkums, nedzīstošas čūlas vai izdalījumi, jo tie var liecināt par žokļa osteonekrozi.

Saņemti ziņojumi arī par netipiskiem garo kaulu, piemēram, apakšdelma kaula (elkoņa kaula) un stilba kaula (lielā lielakaula) lūzumiem pacientiem, kuri ilgstoši saņem ārstēšanu ar Ibandronate. Šie lūzumi rodas pēc minimālas traumas vai bez tās, un daži pacienti lūzuma zonā izjūt sāpes pirms lūzuma.

Pirms Bondronat saņemšanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir alerģija pret citiem bisfosfonātiem;
- ja Jūsu organismā ir augsts vai zems D vitamīna, kalcija vai kādas citas minerālvielas līmenis.
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir sirds darbības traucējumi un ārsts ieteicis Jums ierobežot ikdienas šķidruma patēriņu.

Ar intravenozi ievadītu ibandronskābi ārstētiem pacientiem aprakstītas nopietnas, dažkārt letālas alerģiskas reakcijas.

Ja Jums ir kāds no turpmāk minētajiem simptomiem, piemēram, elpas trūkums/apgrūtināta elpošana, spiediena sajūta rīklē, mēles tūska, reibonis, ģībšanas sajūta, sejas pietvīkums vai tūska, ādas izsitumi, slikta dūša un vemšana, Jums par to nekavējoties jābrīdina savs ārsts vai medicīnas māsa (skatīt 4. punktu).

### **Bērni un pusaudži**

Bondronat nav atļauts lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un Bondronat**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams tādēļ, ka Bondronat var ietekmēt dažu zāļu iedarbību. Turklāt arī dažas citas zāles var ietekmēt Bondronat iedarbību.

**Ir īpaši svarīgi pastāstīt savam ārstam vai farmaceitam** par to, ka injekciju veidā saņemat tā saukto "aminoglikozīdu" tipa antibiotiskos līdzekļus, piemēram, gentamicīnu. Tas nepieciešams tādēļ, ka gan aminoglikozīdi, gan Bondronat var samazināt kalcija daudzumu Jūsu asinīs.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Jūs nedrīkstat saņemt Bondronat, ja esat grūtniece, ja plānojat grūtniecību vai ja barojat bērnu ar krūti. Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**



Jūs varat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo uzskata, ka Bondronat neietekmē vai nedaudz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja vēlaties vadīt transportlīdzekli, apkalpot iekārtas vai strādāt ar instrumentiem, vispirms konsultējieties ar savu ārstu.

**Bondronat satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) flakonā, t.i., tās praktiski nesatur nātriju.**

### 3. Kā saņemsiet Bondronat

#### Šo zāļu saņemšana

- Parasti Bondronat ievada ārsts vai kāds cits medicīnas darbinieks, kuram ir pieredze vēža ārstēšanā.
- Tas infūzijas veidā jāievada Jūsu vēnā.

Kamēr saņemsiet Bondronat, Jūsu ārsts var regulāri veikt Jums asins analīzes. Tās nepieciešamas tādēļ, lai pārbaudītu, vai Jūs saņemat pareizu šo zāļu daudzumu.

#### Cik daudz šo zāļu jāsaņem

Atkarībā no Jūsu slimības ārsts izlems, cik daudz Bondronat Jums jāsaņem.

Ja Jums ir krūts vēzis, kas izplatījies Jūsu kaulos, ieteicamā deva ir viens flakons (6 mg) ik pēc 3 - 4 nedēļām, ievadot vismaz 15 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā.

Ja audzēja dēļ Jūsu asinīs ir paaugstināts kalcija līmenis, atkarībā no Jūsu slimības smaguma ieteicamā deva ir 2 mg vai 4 mg vienreizējas devas veidā.

Šīs zāles jāievada Jūsu vēnā divas stundas ilgas infūzijas veidā. Nepietiekamas atbildes reakcijas vai Jūsu slimības recidīva gadījumā var apsvērt atkārtotas devas lietošanu.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jūsu ārsts var pielāgot devu vai intravenozās infūzijas ilgumu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Uzreiz pastāstiet medicīnas māsam vai ārstam, ja pamanāt kādu no turpmāk minētām nopietnām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana:**

**Reti** (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- pastāvīgas acu sāpes vai iekaisums;
- jaunas sāpes, vājums vai diskomforta sajūta augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū. Iespējams, ka Jums radušās augšstilba kaula iespējama netipiska lūzuma agrīnas pazīmes.

**Ļoti reti** (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- sāpes vai čūla mutes dobumā vai žoklī. Iespējams, ka Jums radušās smaga žokļa bojājuma (žokļa kaula nekroze (kaulaudu atmiršana)) agrīnas pazīmes;
- pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir sāpes ausīs, izdalījumi no auss un/vai ausu infekcija. Tās var būt pazīmes kaula bojājumam ausī;
- nieze, sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu. Iespējams, ka Jums radusies nopietna, iespējams, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (skatīt 2. punktu);
- nopietnas ādas blakusparādības.

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- astmas lēkme.

**Citas iespējamās blakusparādības**

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- gripai līdzīgi simptomi, tai skaitā drudzis, drebuļi un trīce, diskomforta sajūta un nespēks, kā arī kaulu, muskuļu un locītavu sāpes. Šie simptomi parasti izzūd dažu stundu vai dienu laikā. Ja kāds no šiem simptomiem kļūst traucējošs vai ir ilgāk nekā pāris dienas, konsultējieties ar medmāsu vai ārstu;
- paaugstināta ķermeņa temperatūra;
- vēdera sāpes, gremošanas traucējumi, slikta dūša, vemšana vai caureja;
- zems kalcija vai fosfāta līmenis asinīs,
- asins analīžu rezultātu, piemēram, gamma GT vai kreatinīna līmeņa pārmaiņas,
- sirds ritma traucējumi, kas tiek saukti par “Hisa kūlīša zara blokādi”,
- sāpes kaulos vai muskuļos,
- galvassāpes, reibonis vai vājums,
- slāpju sajūta, rīkles iekaisums vai garšas sajūtas pārmaiņas,
- kāju vai pēdu tūska,
- locītavu sāpes, artrīts vai citas locītavu problēmas,
- epitēlijķermenīšu darbības traucējumi,
- asinsizplūdumi,
- infekcijas,
- acu slimība, ko dēvē par katarktu,
- ādas bojājumi.
- zobu slimības.

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- trīce vai drebuļi,
- ķermeņa temperatūras pārāk izteikta pazemināšanās (hipotermija),
- traucējumi, kas skar galvas smadzeņu asinsvadus un tiek saukti par “cerebrovaskulāriem traucējumiem” (insults vai galvas smadzeņu asiņošana),
- sirdsdarbības un asinsrites traucējumi (tostarp sirdsklauves, sirdslēkme, hipertensija (paaugstināts asinsspiediens) un vēnu varikoze),
- asins šūnu pārmaiņas (anēmija),
- augsts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs,
- šķidrums uzkrāšanās organismā un tūska (“limfātiskā tūska”),
- šķidrums uzkrāšanās plaušās,
- kuņģa darbības traucējumi, piemēram, “gastroenterīts” vai “gastrīts”,
- žultsakmeņi,
- nespēja urinēt, cistīts (urīnpūšļa iekaisums),
- migrēna,
- nervu sāpes, nervu saknīšu bojājumi,
- kurlums,
- pastiprināta skaņas, garšas vai pieskāriena jutība, ožas sajūtas pārmaiņas,
- apgrūtināta rīšana,
- čūlas mutē, lūpu tūska (“heilīts”), piena sēnīte mutē,
- mutes rajona ādas nieze vai tirpšana,
- sāpes iegurnī, izdalījumi no maksts, nieze vai sāpes makstī,
- ādas veidojums, kas tiek saukts par “labdabīgu ādas jaunveidojumu”,
- atmiņas zudums,
- miega traucējumi, trauksmes sajūta, emocionāla nestabilitāte vai noskaņojuma svārstības,
- ādas izsitumi,
- matu izkrišana,
- trauma vai sāpes injekcijas vietā,
- ķermeņa masas samazināšanās,
- nieru cistas (ar šķidrumu pildīti maisiņi nierēs).

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Bondronat**

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz kastītes un etiķetes pēc Derīgs līdz/EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Pēc atšķaidīšanas infūziju šķīdums ir stabils 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā (ledusskapī).
- Nelietojiet šīs zāles, ja ievērojāt, ka šķīdums nav dzidrs vai satur daļiņas.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Bondronat satur**

- Aktīvā viela ir ibandronskābe. Viens flakons ar 6 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 6 mg ibandronskābes (nātrija monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, etiķskābe, nātrija acetāts un ūdens injekcijām.

### **Bondronat ārējais izskats un iepakojums**

Bondronat ir bezkrāsains, caurspīdīgs šķīdums. Bondronat ir pieejams iepakojumā pa 1, 5 un 10 flakoniem (6 ml 1. tipa stikla flakoni) ar bromobutilgumijas aizbāzni. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

#### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

#### **Ražotājs**

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

Or

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>

## Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

### **Deva: Skeleta pārmaiņu profilakse pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos**

Ieteicamā deva skeleta pārmaiņu novēršanai pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos ir 6 mg intravenozi, ievadot ik pēc 3 – 4 nedēļām. Deva jāievada vismaz 15 minūšu ilgas infūzijas veidā.

#### *Pacienti ar nieru bojājumu*

Pacientiem ar vieglu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} \geq 50$  un  $< 80$  ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} \geq 30$  un  $< 50$  ml/min) vai smagu nieru bojājumu ( $Cl_{kr} < 30$  ml/min), kas tiek ārstēti, lai nepieļautu kaulu lūzumus, un kam ir krūts vēzis un metastātiska kaulu slimība, jāievēro šādi ieteikumi par devu lietošanu:

Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Deva	Infūzijas tilpums <sup>1</sup> un laiks <sup>2</sup>
$\geq 50$ $Cl_{kr} < 80$	6 mg (6 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai)	100 ml 15 minūtēs
$\geq 30$ $Cl_{kr} < 50$	4 mg (4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai)	500 ml 1 stundā
$< 30$	2 mg (2 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai)	500 ml 1 stundā

<sup>1</sup> 0,9 % nātrija hlorīda šķīdums vai 5 % glikozes šķīdums

<sup>2</sup> Lietošana ik pēc 3 – 4 nedēļām

15 minūšu infūzijas laiks nav pēfīts vēža slimniekiem ar  $Cl_{kr} < 50$  ml/min.

### **Deva: Audzēja izraisītas hiperkalcēmijas ārstēšana**

Bondronat parasti ievada slimnīcas apstākļos. Devu nosaka ārsts, ņemot vērā tālāk minētos faktorus.

Pirms ārstēšanas ar Bondronat pacientam jābūt pietiekami rehidrētam ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu. Jāņem vērā hiperkalciēmijas smaguma pakāpe un audzēja veids. Vairumam pacientu ar smagu hiperkalciēmiju (pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā\*  $\geq 3$  mmol/l jeb  $\geq 12$  mg/dl) pietiekama vienreizējā deva ir 4 mg. Pacientiem ar vidēji stipru hiperkalciēmiju (pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā  $< 3$  mmol/l jeb  $< 12$  mg/dl) efektīvā deva ir 2 mg. Lielākā klīniskos pētījumos izmantotā deva bijusi 6 mg, taču šāda deva neuzlabo iedarbību.

\* Piezīme: Pēc albumīna koriģētu kalcija koncentrāciju serumā aprēķina šādi:

$$\text{Pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā (mmol/l)} = \text{kalcija līmenis serumā (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumīns (g/l)}] + 0,8$$

**jeb**

$$\text{Pēc albumīna koriģētais kalcija līmenis serumā (mg/dl)} = \text{kalcija līmenis serumā (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumīns (g/dl)}].$$

Lai pārietu no pēc albumīna koriģētā kalcija līmeņa serumā mmol/l uz mg/dl, rezultāts jāreizina ar 4.

Vairumā gadījumu paaugstinātu kalcija līmeni serumā var normalizēt 7 dienās. Vidējais laiks līdz recidīvam (pēc seruma albumīna koriģēta seruma kalcija līmeņa atkārtota paaugstināšanās  $> 3$  mmol/l) ar 2 mg vai 4 mg devām bija 18 – 19 dienas. Ar 6 mg devu vidējais laiks līdz recidīvam bija 26 dienas.

### **Lietošanas metode un ievadišanas veids**

Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai ievada vēnā infūzijas veidā.

Šim nolūkam flakona saturu lieto, kā norādīts turpmāku:

- Skeleta komplikāciju profilakse pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos – to pievieno 100 ml izotoniska nātrija hlorīda šķīduma vai 100 ml 5 % glikozes šķīduma un ievada infūzijas veidā vismaz 15 minūšu laikā. Skatīt arī iepriekšējo apakšpunktu par pacientiem ar nieru bojājumu.
- Audzēja ierosinātas hiperkalcēmijas ārstēšana – flakona saturu pievieno 500 ml izotoniska nātrija hlorīda šķīduma vai 500 ml 5 % glikozes šķīduma un ar infūziju ievada 2 stundu laikā.

**Piezīme:**

Lai izvairītos no iespējamās nesaderības, Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai drīkst jaukt kopā tikai ar nātrija hlorīda izotonisku šķīdumu vai 5 % glikozes šķīdumu. Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai nedrīkst jaukt kopā ar kalciju saturošiem šķīdumiem.

Atšķaidījumi ir domāti vienreizējai lietošanai. Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu bez nogulsniem.

Preparātu ieteicams lietot tūlīt pēc atšķaidīšanas (sk. šīs instrukcijas 5. punktu “Kā uzglabāt Bondronat”).

Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai jāievada intravenozas infūzijas veidā. Jāuzmanās, lai Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai neievadītu intraarteriāli vai paravenozi, jo tas var izraisīt audu bojājumus.

#### **Lietošanas biežums**

Audzēja izraisītas hiperkalcēmijas ārstēšanai Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai parasti ievada vienreizējas infūzijas veidā.

Skeleta pārmaiņu profilaksei pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos Bondronat infūzijas veic atkārtoti ik pēc 3 – 4 nedēļām.

#### **Ārstēšanas ilgums**

Ierobežots pacientu skaits (50 pacientu) hiperkalcēmijas gadījumā ir saņēmuši otru infūziju. Atkārtotu lietošanu var piemērot recidivējošas hiperkalcēmijas vai nepietiekamas efektivitātes gadījumā.

Pacientēm ar krūts vēzi un metastāzēm kaulos Bondronat infūzijas jāveic ik pēc 3 – 4 nedēļām. Klīniskos pētījumos terapija turpināta līdz 96 nedēļām ilgi.

#### **Pārdozēšana**

Līdz šim nav pieredzes par akūtu saindēšanos ar Bondronat koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai. Tā kā preklīniskos pētījumos ar lielām devām konstatēts, ka toksicitātes mērķorgāni ir gan nieres, gan aknas, jākontrolē nieru un aknu darbība.

Klīniski nozīmīga hipokalciēmija (ļoti zems kalcija līmenis serumā) ir jākorģē, intravenozi ievadot kalcija glikonātu.