

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Бондронат[®]

(Bondronat[®])

Склад:

діюча речовина: ibandronic acid;

1 флакон (6 мл) лікарського засобу містить 6 мг ібандронової кислоти у формі натрію ібандронату, моногідрату 6,750 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид; кислота оцтова льодяна; натрію ацетат, тригідрат; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний прозорий розчин.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються для лікування захворювання кісток. Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати. Кислота ібандренова.

Код АТХ M05B A06.

-

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ібандренова кислота – бісфосфонат, який специфічно діє на кісткову тканину. Чинить селективну дію на кісткову тканину завдяки високій афінності до мінеральних компонентів кісткової тканини. Пригнічує активність остеокластів, хоча точний механізм досі невідомий.

In vivo ібандренова кислота попереджає кісткову деструкцію, спричинену експериментально індукованою блокадою функції статевих залоз, ретиноїдами, пухлинами та екстрактами пухлин. Пригнічення ендогенної кісткової резорбції також було задокументовано у кінетичних дослідженнях ⁴⁵Са шляхом вивільнення радіоактивного тетрацикліну, що попередньо був введений у кісткову тканину.

Ібандронова кислота не впливає на мінералізацію кісток у разі призначення доз, які значно перевищують фармакологічно ефективні.

Резорбція кісткової тканини внаслідок злоякісного захворювання характеризується надмірною резорбцією кісткової тканини, яка не збалансована відповідним утворенням кісткової тканини. Ібандронова кислота селективно пригнічує активність остеокластів, знижуючи кісткову резорбцію і таким чином зменшуючи кісткові ускладнення злоякісного захворювання.

Фармакокінетика.

Після інфузії тривалістю 2 години у дозі 2, 4 і 6 мг фармакокінетичні параметри ібандронової кислоти є пропорційними до дози.

Розподіл.

Після первинної системної експозиції ібандронова кислота швидко зв'язується з кістковою тканиною або виділяється з сечею. У людини очевидний кінцевий об'єм розподілу становить щонайменше 90 л і приблизно 40–50 % від кількості препарату, що циркулює у крові, проникає у кісткову тканину і накопичується в ній. З білками плазми зв'язується близько 87 % при застосуванні в терапевтичних концентраціях, отже, через заміщення спостерігається низький потенціал взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Метаболізм.

Немає даних щодо метаболізму ібандронової кислоти у тварин і людини.

Виведення.

Діапазон очевидного періоду напіввиведення широкий і залежить від дози та чутливості методу аналізу. Очевидний термінальний період напіввиведення загалом коливається в межах 10–60 годин. Однак початкові рівні препарату в плазмі крові швидко знижуються і досягають 10 % від пікового значення протягом 3 годин і 8 годин після внутрішньовенного введення або перорального застосування відповідно. При внутрішньовенному введенні ібандронової кислоти з інтервалом 4 тижні протягом 48 тижнів у пацієнтів з метастатичними ураженнями кісток системної кумуляції не відзначалось.

Загальний кліренс ібандронової кислоти низький і в середньому становить 84–160 мл/хв. Нирковий кліренс (приблизно 60 мл/хв у здорових жінок у період постменопаузи) становить 50–60 % від загального і залежить від кліренсу креатиніну. Різниця між очевидним загальним і нирковим кліренсом відображає поглинання препарату кістковою тканиною.

Шляхи секреції, вочевидь, не включають відомі кислотну та основну системи транспортування, залучені у виділення інших діючих речовин. Крім того, ібандронова кислота не пригнічує основні печінкові ізоферменти P450 у людини і не індукує систему цитохрому P450 у щурів.

Стать.

Біодоступність і показники фармакокінетики ібандронової кислоти не залежать від статі.

Раса.

Немає даних про клінічно значущу міжетнічну різницю між пацієнтами монголоїдної і європеїдної рас щодо розподілу ібандронової кислоти. Про пацієнтів негроїдної раси даних недостатньо.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Експозиція ібандронової кислоти у пацієнтів з різною стадією ниркової недостатності пов'язана з кліренсом креатиніну. У осіб з тяжкою нирковою недостатністю (середній розрахований кліренс креатиніну – 21,2 мл/хв) середня площа під кривою $AUC_{0-24\text{год}}$ «концентрація – час», скоригована за дозою, збільшується на 110 % порівняно зі здоровими добровольцями. У дослідженні клінічної фармакології WP18551 після внутрішньовенного введення одноразової дози 6 мг (15-хвилинна інфузія) середня площа під кривою AUC_{0-24} «концентрація-час» збільшувалася на 14 % та 86 % відповідно в осіб з незначною (середній кліренс креатиніну – 68,1 мл/хв) і помірною нирковою недостатністю (середній кліренс креатиніну – 41,2 мл/хв) порівняно зі здоровими добровольцями (середній кліренс креатиніну – 120 мл/хв). Середня C_{max} не зростала у пацієнтів з незначною нирковою недостатністю і зростала на 12 % у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю. Для пацієнтів з незначною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≥ 50 і < 80 мл/хв) корекція дози не потрібна. Для пацієнтів з раком молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини із помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≥ 30 і < 50 мл/хв) чи тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), які отримують лікування з метою профілактики скелетних пошкоджень, рекомендується корекція дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти з печінковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Немає даних щодо фармакокінетики ібандронової кислоти у пацієнтів з печінковою недостатністю. Печінка відіграє незначну роль у кліренсі ібандронової кислоти, яка не метаболізується, а виводиться нирками і шляхом поглинання кістковою тканиною. Таким чином, для хворих із печінковою недостатністю корекція дози препарату не потрібна. Оскільки зв'язування ібандронової кислоти у терапевтичних концентраціях з білками плазми крові незначне (приблизно 87 %), малоймовірно, що гіпопротеїнемія при тяжких захворюваннях печінки призведе до клінічно значущого підвищення концентрації вільного препарату.

Пацієнти літнього віку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

За даними багатовимірної аналізу встановлено, що фармакокінетичні параметри не залежать від віку пацієнта. Оскільки функція нирок зменшується з віком, це єдиний фактор, який слід взяти до уваги (див. розділ «Пацієнти з нирковою недостатністю»).

Діти (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Немає даних щодо застосування препарату Бондронат® дітям (віком до 18 років).

Клінічні характеристики.

Показання.

- Профілактика скелетних пошкоджень (патологічні переломи, ураження кісткової тканини, що потребують променевої терапії чи хірургічного лікування) у хворих на рак молочної залози і метастатичним ураженням кісткової тканини.
- Лікування гіперкальціємії при злоякісних новоутвореннях з або без метастазів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ібандронової кислоти або до будь-якого іншого компонента препарату (див. розділ «Склад»).

Гіпокальціємія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метаболічні взаємодії не вважаються ймовірними, оскільки ібандронова кислота не пригнічує основні печінкові ізоферменти P450 у людини і не індукує систему печінкового цитохрому P450 (див. розділ «Фармакокінетика»). Виводиться ібандронова кислота шляхом ниркової екскреції і не підлягає процесам біотрансформації.

З обережністю застосовувати бісфосфонати з аміноглікозидами, оскільки обидві субстанції можуть знижувати рівень кальцію в сироватці крові протягом тривалого часу. Також при одночасному застосуванні цих препаратів увагу слід звернути на гіпомагніємію.

Особливості застосування.

Пацієнти з порушенням кісткового і мінерального метаболізму

До початку лікування препаратом Бондронат® з приводу метастатичного ураження кісткової тканини потрібно відкоригувати гіпокальціємію та інші порушення метаболізму кісткової тканини та мінерального обміну речовин. Пацієнтам слід вживати достатню кількість кальцію та вітаміну D. Якщо пацієнт отримує з їжею недостатньо кальцію та/або вітаміну D, то слід додатково приймати їх у вигляді харчових добавок.

Анафілактична реакція/шок

Повідомлялося про випадки анафілактичної реакції/шоку, включаючи летальні, у пацієнтів, які отримували лікування ібандроновою кислотою внутрішньовенно. Під час внутрішньовенного введення препарату мають бути швидкодоступними засоби відповідної медичної допомоги і моніторингу. При виникненні анафілактичної або іншої тяжкої реакції гіперчутливості/ алергічної реакції слід негайно припинити ін'єкцію і розпочати відповідне лікування.

Остеонекроз щелепних кісток

Про остеонекроз щелепних кісток повідомляли дуже рідко під час постмаркетингового застосування пацієнтам, які отримували Бондронат® при онкологічних показаннях (див. розділ «Побічні реакції»).

Початок лікування або нового курсу лікування слід відкласти пацієнтам з незагоєними відкритими ушкодженнями м'яких тканин у ротовій порожнині. Перед початком лікування препаратом Бондронат® пацієнтам із супутніми факторами ризику рекомендується стоматологічне обстеження з відповідним профілактичним втручанням та індивідуальною оцінкою співвідношення користі-ризiku.

Оцінюючи ризик виникнення остеонекрозу щелепних кісток у пацієнта, слід брати до уваги такі фактори ризику:

- Активність лікарського засобу, який пригнічує кісткову резорбцію (ризик вищий при застосуванні сполук з високою активністю), спосіб введення (ризик вищий при парентеральному введенні) і кумулятивна доза кістково-резорбційної терапії.
- Злоякісні новоутворення, супутні патологічні стани (зокрема анемія, коагулопатії, інфекція), тютюнопаління.
- Супутнє лікування: кортикостероїди, хіміотерапія, інгібітори ангіогенезу, променева терапія ділянки голови та шиї.
- Неналежна гігієна ротової порожнини, захворювання періодонта, погано підібрані зубні протези, захворювання зубів в анамнезі, інвазивні стоматологічні втручання, наприклад видалення зубів.

У період лікування препаратом Бондронат® усім пацієнтам слід рекомендувати дотримуватися належної гігієни ротової порожнини, проходити регулярні огляди у стоматолога і негайно повідомляти про будь-які симптоми з боку ротової порожнини, такі як рухливість зубів, біль чи набряк або незагойні виразки або виділення. Під час лікування інвазивні стоматологічні втручання мають проводитися лише після ретельного розгляду. Їх слід уникати під час застосування препарату Бондронат®, а також деякий час після закінчення застосування. План ведення пацієнтів, у яких розвинувся остеонекроз щелепних кісток, має бути розроблений в умовах тісної співпраці лікаря зі стоматологом або щелепно-лицьовим хірургом, досвідченим у лікуванні остеонекрозу щелепних кісток. Слід розглянути питання про тимчасове переривання лікування препаратом Бондронат® до покращення стану і, якщо можливо, до зменшення супутніх факторів ризику.

Остеонекроз зовнішнього слухового проходу

При застосуванні бісфосфонатів повідомляли про остеонекроз зовнішнього слухового проходу,

переважно у зв'язку з тривалою терапією. До можливих факторів ризику виникнення остеонекрозу зовнішнього слухового проходу належать застосування стероїдів і хіміотерапії та/або місцеві фактори ризику, такі як інфекція або травма. Імовірність виникнення остеонекрозу зовнішнього слухового проходу слід враховувати у пацієнтів, які отримують бісфосфонати та у яких наявні симптоми з боку вуха, включаючи хронічні інфекції вуха.

Атипові переломи стегна

Атиповий підвертлюжний та діафізарний переломи стегнової кістки відзначалися при лікуванні бісфосфонатами, в першу чергу у пацієнтів, які отримували тривале лікування з приводу остеопорозу. Ці поперечні або скіснопоперечні переломи можуть бути в будь-якому місці вздовж стегна – від дещо нижче малого вертлюга стегнової кістки до дещо вище надвиростка. Ці переломи виникають після мінімальної травми або за відсутності травми, і деякі пацієнти відчують біль у ділянці стегна або паховий біль, що часто асоціюється з характерними рисами стресового перелому, впродовж від кількох тижнів до кількох місяців, перш ніж перелом проявиться у вигляді повного перелому стегнової кістки. Переломи часто бувають двобічними, тому слід також оглянути інше стегно у пацієнтів, які отримують лікування бісфосфонатами і у яких виник діафізарний перелом стегнової кістки. Також повідомлялося про погане зрощення цих переломів. Питання про припинення застосування бісфосфонатів пацієнтам із підозрюваними атиповими переломами стегнової кістки необхідно розглянути до завершення оцінки стану пацієнта, враховуючи індивідуальну оцінку користі та ризику.

Під час лікування бісфосфонатами пацієнтам слід рекомендувати повідомляти про біль у ділянці стегна, кульшового суглоба або про паховий біль; всі пацієнти з такими симптомами повинні бути обстежені щодо неповного перелому стегнової кістки.

Ниркова недостатність

У клінічних дослідженнях не було виявлено ознак порушення функції нирок при довготривалій терапії препаратом Бондронат®. Однак під час лікування препаратом Бондронат®, відповідно до клінічної оцінки кожного пацієнта, рекомендується контролювати функцію нирок, вміст кальцію, фосфору і магнію у сироватці крові (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Печінкова недостатність

У зв'язку з відсутністю клінічних даних рекомендації щодо дозування не можуть бути надані для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Серцева недостатність

Пацієнтам з ризиком розвитку серцевої недостатності слід уникати надмірної гідратації.

Пацієнти з гіперчутливістю до інших бісфосфонатів

Слід виявляти обережність щодо пацієнтів з гіперчутливістю до інших бісфосфонатів.

Допоміжні речовини з відомим ефектом

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності: надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Лікарський засіб не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Немає належних даних щодо застосування ібандренової кислоти вагітним жінкам. У дослідженнях на щурах спостерігалася репродуктивна токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий. Препарат Бондронат® не слід застосовувати під час вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає ібандренова кислота у грудне молоко людини. Дослідження у лактуючих щурів продемонстрували наявність низьких рівнів ібандренової кислоти у молоці після внутрішньовенного введення. Препарат Бондронат® не слід застосовувати під час годування груддю.

Фертильність

Немає даних щодо впливу ібандренової кислоти у людини. У репродуктивних дослідженнях у щурів при пероральному прийомі та при внутрішньовенному введенні у високих добових дозах ібандренова кислота знижувала фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

З огляду на особливості профілю фармакодинаміки та фармакокінетики, а також повідомлених побічних реакцій очікується, що препарат Бондронат® не впливатиме або матиме незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Бондронат® має призначати лише лікар, який має досвід лікування злоякісних новоутворень.

Дозування

Профілактика скелетних пошкоджень у пацієнтів з раком молочної залози і метастатичним ураженням кісток

Рекомендована доза становить 6 мг після попереднього розведення в 100 мл 0,9 % ізотонічного розчину натрію хлориду чи 100 мл 5 % розчину глюкози. Препарат вводиться внутрішньовенно краплинно протягом щонайменше 15 хвилин один раз на 3-4 тижні.

Коротшу (тобто 15 хвилин) тривалість інфузії слід застосовувати лише для пацієнтів з нормальною функцією нирок або з легкою нирковою недостатністю. Немає даних щодо застосування коротшої тривалості інфузії пацієнтам із кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв. Лікарям необхідно дивитися розділ «Особливі групи пацієнтів. Пацієнти з нирковою недостатністю» щодо рекомендацій з дозування та введення для таких груп пацієнтів.

Лікування гіперкальціємії при злоякісних новоутвореннях

Терапію препаратом Бондронат® слід розпочинати тільки після проведення адекватної гідратації 0,9 % розчином натрію хлориду (9 мг/мл). Доза препарату залежить від ступеня тяжкості гіперкальціємії і типу пухлини. Загалом пацієнтам з остеолітичними кістковими метастазами потрібні менші дози, ніж пацієнтам з гуморальним типом гіперкальціємії. Для більшості пацієнтів з тяжкою гіперкальціємією (альбумін-коригований кальцій* сироватки крові ≥ 3 ммоль/л, або ≥ 12 мг/дл) 4 мг є достатньою одноразовою дозою. Пацієнтам із помірною гіперкальціємією (альбумін-коригований кальцій сироватки крові < 3 ммоль/л, або < 12 мг/дл) 2 мг є ефективною дозою. Найвищою дозою, яка застосовувалася в клінічних дослідженнях, була 6 мг, однак застосування цієї дози не призводить до посилення ефекту.

*Концентрація альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові розраховується за формулою:

$$\begin{aligned} \text{альбумін-коригований кальцій} &= \text{кальцій сироватки крові (ммоль/л)} - \\ \text{в сироватці крові (ммоль/л)} &\quad - [0,02 \times \text{альбумін (г/л)}] \times 0,8 \\ \text{або} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{альбумін-коригований кальцій} &= \text{кальцій сироватки крові (мг/дл)} \\ \text{в сироватці крові (мг/дл)} &\quad 0,8 \times [4 - \text{альбумін (г/дл)}]. \end{aligned}$$

Для переведення значення альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові, вираженого в ммоль/л, в мг/дл необхідно помножити на 4.

У більшості випадків підвищений рівень кальцію в сироватці крові знижується до нормального рівня протягом 7 днів. Середній час до рецидиву (повторне збільшення концентрації альбумін-коригованого кальцію сироватки крові до рівня більше 3 ммоль/л) становило 18-19 днів при дозах 2 і 4 мг. Середній час до рецидиву при введенні 6 мг препарату становив 26 днів.

Обмежена кількість пацієнтів (50 пацієнтів) отримали другу інфузію у зв'язку з гіперкальціємією. При рецидиві гіперкальціємії або недостатній ефективності можливе повторне введення препарату.

Препарат Бондронат® слід розводити у 500 мл 0,9 % ізотонічного розчину натрію хлориду чи 500 мл 5 % розчину глюкози та вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 2 годин.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з печінковою недостатністю

Корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Для пацієнтів з легкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≥ 50 і < 80 мл/хв) корекція дози не потрібна.

З метою профілактики скелетних пошкоджень у пацієнтів з раком молочної залози та метастатичними ураженнями кісток і помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≥ 30 і < 50 мл/хв) чи тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) необхідно дотримуватися таких рекомендацій (див. розділ «Фармакокінетика»):

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Доза	Об'єм ¹ та тривалість ² введення інфузії
≥ 50 до < 80	6 мг (6 мл концентрату для розчину для інфузій)	100 мл протягом 15 хвилин
≥ 30 до < 50	4 мг (4 мл концентрату для розчину для інфузій)	500 мл протягом 1 години
< 30	2 мг (2 мл концентрату для розчину для інфузій)	500 мл протягом 1 години

¹0,9 % розчин натрію хлориду або 5 % розчин глюкози.

²Введення 1 раз на 3-4 тижні.

Тривалість введення препарату протягом 15 хвилин не вивчали у пацієнтів зі злоякісними пухлинами з кліренсом креатиніну менше 50 мл/хв.

Пацієнти літнього віку (> 65 років)

Корекція дози для осіб літнього віку не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Особливі вказівки щодо застосування

Концентрат для розчину для інфузій застосовувати одноразово. Слід використовувати лише прозорі розчини без часток. Препарат Бондронат® слід вводити лише у вигляді внутрішньовенної інфузії. Препарат Бондронат® не слід вводити внутрішньоартеріально

чи навколівенозно, оскільки це може призвести до пошкодження тканин.

З мікробіологічної точки зору препарат слід використати негайно. Якщо препарат не використовується одразу, то за час і умови зберігання приготованого розчину відповідає користувач, оскільки зберігати приготований розчин можна не більше 24 годин при температурі 2–8 °C і лише тоді, коли розведення проводилося у контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Бондронат® дітям віком до 18 років не встановлені. Даних немає.

Передозування.

Даних про гостре передозування препаратом Бондронат®, концентратом для розчину для інфузій, немає. Через можливу токсичну дію на печінку та нирки за результатами доклінічних досліджень при застосуванні у високих дозах необхідно контролювати функцію цих органів. У разі розвитку гіпокальціємії потрібно провести лікування внутрішньовенним введенням глюконату кальцію.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Найбільш серйозними побічними реакціями, про які повідомлялось, є анафілактична реакція/шок, атипові переломи стегна, остеонекроз щелепних кісток і запалення ока (див. «Опис окремих побічних реакцій» і розділ «Особливості застосування»).

Лікування гіперкальціємії, спричиненої новоутвореннями, найчастіше асоціювалося із підвищенням температури тіла. Рідше повідомлялося про зниження рівня кальцію в сироватці крові нижче рівня норми (гіпокальціємія). У більшості випадків специфічне лікування не потребувалося, і симптоми зникали через декілька годин/днів.

Застосування з метою профілактики скелетних пошкоджень у пацієнтів з раком молочної залози і кістковими метастазами найчастіше асоціювалося з астеною та супроводжувалося підвищенням температури тіла і головним болем.

Нижче наведено побічні реакції, які спостерігалися в базових клінічних дослідженнях III фази (лікування гіперкальціємії, індукованої новоутворенням: 311 пацієнтів отримували лікування препаратом Бондронат® у дозі 2 або 4 мг; профілактика скелетних пошкоджень у пацієнтів з раком молочної залози і кістковими метастазами: 152 пацієнти, які отримували лікування препаратом Бондронат® у дозі 6 мг), а також побічні реакції, які спостерігалися під час постмаркетингового застосування.

Побічні реакції зазначено нижче згідно з термінологією Медичного словника для нормативно-правової діяльності MedDRA за класами систем органів та категоріями частоти. За частотою побічні реакції поділяють на такі групи: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути розрахована за наявними даними). У кожній групі за частотою побічні реакції зазначено в порядку зменшення серйозності.

Інфекції та інвазії: поширені – інфекції; непоширені – цистит, вагініт, кандидоз ротової порожнини.

Доброякісні, злоякісні новоутворення та новоутворення нез'ясованої етіології: непоширені – доброякісні новоутворення шкіри.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: непоширені – анемія, патологічна зміна крові.

Порушення з боку імунної системи: дуже рідко поширені – гіперчутливість†, бронхоспазм†, ангіоневротичний набряк†, анафілактична реакція/шок†**; частота невідома – загострення астми.

Порушення з боку ендокринної системи: поширені – розлади з боку парашитовидних залоз.

Порушення обміну речовин, метаболізму: поширені – гіпокальціємія**, непоширені – гіпофосфатемія.

Порушення з боку психіки: непоширені – розлади сну, тривожність, лабільність емоційної сфери.

Порушення з боку нервової системи: поширені – головний біль, запаморочення, дисгевзія (спотворення смаку); непоширені – цереброваскулярні розлади, пошкодження нервового корінця, амнезія, мігрень, невралгія, гіпертензія, гіперестезія, навколоротова парестезія, паросмія.

Порушення з боку органів зору: поширені – катаракта; рідко поширені – запалення ока†**.

Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату: непоширені – глухота.

Порушення з боку серцево-судинної системи: поширені – блокада ніжки пучка Гіса; непоширені – ішемія міокарда, серцево-судинні розлади, відчуття серцебиття.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння: поширені – фарингіт; непоширені – набряк легень, стридор.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: поширені – діарея, блювання, диспепсія, шлунково-кишковий біль, розлади з боку зубів; непоширені – гастроентерит, гастрит, виразкування ротової порожнини, дисфагія, хейліт.

Порушення з боку гепатобіліарної системи: непоширені – холелітіаз.

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини: поширені – розлади з боку шкіри, екхімоз; непоширені – висипання, алопеція; дуже рідко поширені – синдром Стівенса – Джонсона†, мультиформна еритема†, бульозний дерматит†.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: поширені – остеоартрит, міалгія, артралгія, порушення з боку суглобів, біль в кістках; рідко поширені – атипові підвертлюжний та діафізарний переломи стегнової кістки†; дуже рідко поширені – остеонекроз щелепних кісток†**. Остеонекроз зовнішнього слухового проходу (побічна реакція, характерна для бісфосфонатів як класу)†.

Порушення з боку нирок та сечовидільної системи: непоширені – затримка сечі, кісти нирок.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз: непоширені – біль у ділянці таза.

Загальні розлади та стан місця введення: поширені – підвищення температури тіла, грипоподібні симптоми**, периферичний набряк, астенія, спрага; непоширені – гіпотермія.

Лабораторні показники: поширені – збільшення рівня гамма-глутамілтрансферази, збільшення рівня креатиніну; непоширені – збільшення рівня лужної фосфатази, зниження маси тіла.

Пошкодження, отруєння та процедурні ускладнення: непоширені – пошкодження, біль у місці ін'єкції.

**Детальну інформацію див. нижче.

†Виявлені під час постмаркетингового застосування.

Опис окремих побічних реакцій

Гіпокальціємія

Зниження екскреції кальцію нирками може супроводжуватися зниженням рівня фосфату у сироватці крові, що не потребує терапевтичних заходів. Рівень кальцію у сироватці крові може зменшитися до гіпокальціємії.

Грипоподібне захворювання

Грипоподібний синдром включав такі симптоми, як гарячка, озноб, біль у кістках та/або м'язах. У більшості випадків специфічне лікування не потребувалося і симптоми зникали через декілька годин/днів.

Остеонекроз щелепних кісток

Повідомлялося про випадки остеонекрозу щелепних кісток, переважно у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, які отримували лікування препаратами, що інгібують кісткову резорбцію, зокрема ібандреновою кислотою (див. розділ «Особливості застосування»). Повідомлялося про випадки остеонекрозу щелепних кісток під час постмаркетингового застосування ібандренової кислоти.

Запалення ока

При застосуванні ібандронової кислоти повідомлялося про запальні порушення з боку очей, такі як увеїт, епісклерит і склерит. У деяких випадках ці запальні порушення зникали лише після відміни ібандронової кислоти.

Анафілактична реакція/шок

У пацієнтів, які отримували лікування ібандроновою кислотою внутрішньовенно, спостерігалися випадки анафілактичної реакції/шоку, включаючи летальні.

Звітність щодо підозрюваних побічних реакцій

Звітність щодо підозрюваних побічних реакцій після затвердження лікарського засобу важлива. Це дає змогу продовжити моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 30 °C.

Готові (розведені) інфузійні розчини Бондронат® стабільні протягом 24 годин при температурі 2–8 °C (у холодильнику) за умови, що його розведення проводилося в асептичних умовах.

Несумісність.

З метою уникнення несумісності Бондронат® слід розводити лише у 0,9 % ізотонічному розчині натрію хлориду або 5 % розчину глюкози.

Бондронат® не слід змішувати з розчинами, що містять кальцій.

Упаковка.

По 6 мл концентрату для розчину для інфузій у флаконі з безбарвного скла об'ємом 6 мл з гумовою пробкою, ламінованою плівкою з фторкаучуку, обтиснутому алюмінієвим ковпачком з відривним пластиковим диском. По 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Рош Діагностикс ГмбХ.

Веймейд ПЛС.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Сандхоферштрассе 116, 68305 Маннхайм, Німеччина.

Соверін Хаус, Майлс Грей Роуд, Базілдон, SS14 3FR, Велика Британія.