

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Bondenza 150 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af íbandrónsýru (sem natríum einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun: Inniheldur 162,75 mg af laktósa einhýdrat (jafngildir 154,6 mg af vatnsfríum laktósa).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Hvítar eða beinhvítar filmuhúðaðar töflur, ílangar að lögun, merktar „BNVA“ öðrum megin og „150“ hinum megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við beinþynningu hjá konum eftir tíðahvörf sem eru í aukinni hættu á beinbrotum (sjá kafla 5.1).

Sýnt hefur verið fram á að hætta á samfallsbrotum í hrygg minnkar, virkni gegn brotum á lærleggshálsi hefur ekki verið staðfest.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er ein 150 mg filmuhúðuð tafla einu sinni í mánuði. Helst á að taka töfluna á sömu dagsetningu hvers mánaðar.

Taka á Bondenza eftir næturföstu (að lágmarki 6 klst.) og 1 klukkustund fyrir fyrsta mat eða drykk (annað en vatn) dagsins (sjá kafla 4.5) eða önnur lyf til inntöku eða fæðubótarefni (að meðtöldu kalki):

Ef gleymist að taka skammt á að gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka eina Bondenza 150 mg töflu næsta morgun eftir að munað er eftir töflunni, nema að næsti áætlaði skammtur sé eftir innan við 7 daga. Sjúklingar eiga síðan að halda áfram að taka skammtinn einu sinni í mánuði samkvæmt upphaflega áætlaðri dagsetningu. Ef næsti skammtur er innan 7 daga á sjúklingurinn að bíða eftir næsta skammti og halda síðan áfram að taka eina töflu í mánuði eins og upphaflega var gert ráð fyrir. Sjúklingar eiga ekki að taka tvær töflur í sömu vikunni.

Sjúklingar eiga að fá viðbótarkalk og/eða D-vítamín ef ekki er nóg af því í fæði (sjá kafla 4.4 og kafla 4.5).

Ekki er þekkt hver ákjósanlegasta lengd meðferðar með bisfosfonötum við beinþynningu er. Reglulega skal endurmeta þörf á áframhaldandi meðferð að teknu tilliti til ávinnings og hugsanlegrar áhættu af meðferð hjá hverjum sjúklingi fyrir sig, sérstaklega eftir að meðferð með Bondenza hefur staðið í 5 ár eða lengur.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með Bondenza fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun undir 30 ml/mín. vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2).

Ekki er þörf fyrir skammtaaðlögun hjá sjúklingum með lítið eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi þar sem kreatínínúthreinsun er 30 ml/mín eða meira.

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Aldraðir (>65 ára)

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Börn

Ábendingar fyrir notkun Bondenza eiga ekki við um börn yngri en 18 ára og var Bondenza ekki rannsakað hjá þessum aldurshópi (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

Til inntöku.

- Gleypa á töflur í heilu lagi með glasi af vatni (180-240 ml) meðan sjúklingur situr eða stendur uppréttur. Ekki á að nota kalsíumríkt vatn. Ef kranavatnið inniheldur mögulega mikið kalsíum er ráðlagt að nota flöskuvatn sem inniheldur lítið magn steinefna.
- Sjúklingar eiga ekki að leggjast næstu 1 klukkustund eftir töku Bondenza.
- Vatn er eini drykkurinn sem taka á með Bondenza.
- Sjúklingar eiga hvorki að tyggja né sjúga töfluna vegna möguleika á sáramyndun í munni og koki.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir íbandrónsýru eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Blóðkalsíumlækkun.
- Frábrigði í vélinda sem seinka vélindatæmingu, svo sem þrengsli eða vélindislokakrampi.
- Vangeta til að standa eða sitja uppréttur í a.m.k. 60 mínútur.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varuávarreglur við notkun

Blóðkalsíumlækkun

Rétta verður blóðkalsíumlækkun sem fyrir er áður en Bondenza meðferð hefst. Einnig þarf að ná árangri við meðhöndlun annarra truflana á umbroti beina og steinefna. Brýnt er að allir sjúklingar fái nóg af kalki og D-vítamini.

Ertung í meltingarfærum

Bisfosfónöt sem gefin eru til inntöku geta valdið staðbundinni ertingu slímhúðar í efri hluta meltingarfæra. Vegna þessara hugsanlegu ertingaráhrifa og mögulegrar versnunar á undirliggjandi sjúkdómi, á að gæta varúðar þegar Bondenza er gefið sjúklingum með virka kvilla í efri hluta meltingarfæra (t.d. þekkt Barretts vélinda, kyngingartregða, aðrir sjúkdómar í vélinda, magabólga, skeifugarnarbólga eða sár).

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með bisfosfónötum til inntöku hefur verið tilkynnt um aukaverkanir svo sem vélindabólgu, vélindasár og vélindafleiður sem eru stundum alvarleg og krefjast sjúkráhuðssinnlagnar, í mjög sjaldgæfum tilvikum með blæðingu eða þar sem vélindabþrenging eða -rof fylgir í kjölfarið. Hættan á alvarlegum aukaverkunum í vélinda virðist vera meiri hjá sjúklingum sem fara ekki eftir skammtaleiðbeiningum og/eða halda áfram að taka bisfosfónöt eftir að fram eru komin einkenni sem benda til vélindaertingar. Sjúklingar eiga að fara að öllu með gát og vera færir um að fylgja skammtaleiðbeiningum (sjá kafla 4.2).

Læknar eiga að vera vakandi fyrir öllum merkjum eða einkennum sem gefa til kynna hugsanleg viðbrögð frá vélinda og leiðbeina á sjúklingum um að hætta að nota Bondenza og leita læknis ef þeir

finna fyrir kyngingartregðu, sársauka við kyngingu, verk aftan brjóstbeins eða ef brjóstsvíði kemur fram eða versnar.

Ekki varð vart við aukna hættu í klínískum samanburðarrannsóknnum, en eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um maga- og skeifugarnarsár við notkun bisfosfónata til inntöku og eru þau stundum alvarleg og með fylgikvillum.

Þar sem bæði bólgueyðandi verkjalyf og bisfosfónöt tengjast ertingu í meltingarvegi, á að gæta varúðar við samtímis notkun.

Beindrep í kjálka

Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka sem yfirleitt tengist tanndrætti og/eða staðbundinni sýkingu (m.a. bein- og mergbólgu (osteomyelitis)) hjá krabbameinssjúklingum í meðferðaráætlunum með bisfosfónötum sem eru aðallega gefin í bláæð. Margir þessara sjúklinga fengu jafnframt krabbameinslyfjameðferð og barkstera. Einnig hefur verið tilkynnt um beindrep í kjálka hjá sjúklingum með beinþynningu sem fengu bisfosfónöt til inntöku.

Íhuga á tannskoðun með viðeigandi forvarnartannlækningum áður en meðferð með bisfosfónötum hefst hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti (t.d. krabbamein, krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð, barkstera, lélega munnhirðu).

Meðan á meðferð stendur eiga þessir sjúklingar að forðast tannaðgerðir ef kostur er. Ef sjúklingar þróa með sér beindrep í kjálka meðan á meðferð með bisfosfónötum stendur, geta skurðaðgerðir á tönnum gert illt verra. Hvað varðar sjúklinga sem þurfa í tannaðgerðir liggja ekki fyrir upplýsingar sem gefa til kynna hvort það dregur úr hættu á beindrepi í kjálka að stöðva meðferð með bisfosfónötum. Taka á mið af klínísku mati meðferðarlæknis við áætlun um hvað gera skuli í hverju tilviki á grundvelli mats á ávinningi/áhættu hjá hverjum og einum.

Afbrigðileg brot á lærlegg

Greint hefur verið frá afbrigðilegum neðanlærhnútbrotum (subtrochanteric fractures) og brotum á lærleggsbol (diaphyseal fractures) í tengslum við meðferð með bisfosfónötum, einkum hjá sjúklingum á langtímameðferð við beinþynningu. Þessi þverbrot eða stuttu skábrot geta komið fram hvar sem er á lærleggnum frá því rétt fyrir neðan minni lærhnútu og að staðnum rétt fyrir ofan ofanhnúfulínu (supracondylar flare). Þessi brot hafa komið fram eftir mjög lítinn áverka eða án áverka og sumir sjúklingar hafa fundið fyrir verk í læri eða nára, oft samhliða því sem líkst hefur álagsbrotum við myndgreiningu, vikum eða mánuðum áður en í ljós komu brot þvert í gegnum lærlegg. Brotin eru oft í báðum lærleggjum og því skal rannsaka lærlegginn í hinum fótleggjum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með bisfosfónötum og hafa fengið brot á lærleggsbol. Einnig hefur verið greint frá því að þessi brot grói illa. Íhuga skal að hætta meðferð með bisfosfónötum ef grunur leikur á að um afbrigðileg lærleggsbrot sé að ræða að teknu tilliti til mats á einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu hjá hverjum og einum sjúklingi.

Ráðleggja skal sjúklingum að greina frá öllum verkjum í læri, mjöðm eða nára meðan á meðferð með bisfosfónötum stendur og leggja skal mat á alla sjúklinga sem hafa slík einkenni með tilliti til hugsanlegra lærleggsbrota.

Skert nýrnastarfsemi

Vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu er ekki mælt með Bondenza fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun undir 30 ml/mín (sjá kafla 5.2).

Galaktósaóþol

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol sem er sérstök tegund arfgengs laktasaskorts (Lapp Lactase Deficiency) eða vanfrásog glúkósa/galaktósa eiga ekki að taka þetta lyf.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf – milliverkanir við fæðu

Aðgengi íbandrónsýru til inntöku er yfirleitt minna þegar fæða er til staðar. Einkum eru fæðutegundir sem innihalda kalk, þar með talin mjólk, og aðrar fjölgildar katjónir (svo sem ál, magnesíum, járn), að

meðtalinni mjólk, líklegar til að trufla frásog Bondenza, en það er í samræmi við niðurstöður úr dýrarannsóknnum. Því eiga sjúklingar að fasta á nóttunni (a.m.k. 6 klst.) áður en þeir taka Bondenza og að fasta áfram í klukkustund eftir töku Bondenza (sjá kafla 4.2).

Milliverkanir við önnur lyf

Umbrotamilliverkanir eru taldar ólíklegar þar sem íbandrónsýra hamlar ekki helstu P450 ísóensímum í lifur manna og sýnt hefur verið fram á að hún örvar ekki cytókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum (sjá kafla 5.2). Íbandrónsýra skilst eingöngu út um nýru og umbrotnar ekki.

Fæðubótarefni með kalki, sýrubindandi efni og ákveðin lyf til inntöku sem innihalda fjölgildar katjónir
Líklegt er að fæðubótarefni með kalki, sýrubindandi efni og ákveðin lyf til inntöku sem innihalda fjölgildar katjónir (svo sem ál, magnesíum, járn) trufla frásog Bondenza. Því eiga sjúklingar ekki að taka önnur lyf til inntöku í a.m.k. 6 klukkustundir áður en Bondenza er tekið og í eina klukkustund eftir töku Bondenza.

Asetýlsalisýlsýra og bólgueyðandi verkjalyf

Í tveggja ára rannsókn hjá konum eftir tíðahvörf sem höfðu beinþynningu (BM 16549) var tíðni aukaverkana í efri hluta meltingarvegar hjá sjúklingum sem tóku samtímis asetýlsalisýlsýru eða bólgueyðandi verkjalyf svipuð hjá sjúklingum sem tóku íbandrónsýru 2,5 mg daglega eða 150 mg einu sinni í mánuði eftir eitt og tvö ár.

H₂ blokkar eða prótónpumpuhamlar

Af meira en 1500 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókn BM 16549 þar sem bornir voru saman mánaðarlegir og daglegir skammtar af íbandrónsýru, notuðu 14% sjúklinganna histamín (H₂) blokkar eða prótónpumpuhamla eftir eitt ár og 18% sjúklinganna eftir tvö ár. Á meðal þessara sjúklinga var tíðni aukaverkana frá efri hluta meltingarvegar hjá sjúklingum sem fengu Bondenza 150 mg einu sinni í mánuði svipuð og hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg einu sinni á dag.

Í heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum og konum eftir tíðahvörf olli ranitídín í æð aukningu á aðgengi íbandrónsýru sem nam um 20 %, sennilega vegna minnkaðrar magasýru. Þar sem þessi aukning er innan eðlilegs breytileika fyrir aðgengi íbandrónsýru, er þó ekki talið nauðsynlegt að aðlaga skammta þegar Bondenza er gefið með H₂-hemlum eða öðrum virkum efnum sem auka sýrustig (pH) í maga.

4.6 Frjósemi, meðgang og brjóstgjöf

Meðgang

Fullnægjandi upplýsingar um notkun íbandrónsýru hjá þunguðum konum eru ekki fyrir hendi. Í rannsóknnum á rottum hafa komið fram nokkur eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er óþekkt. Bondenza á ekki að nota á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort íbandrónsýra berst í brjóstamjólk. Í rannsóknnum á mjólkandi rottum hefur verið sýnt fram á íbandrónsýru í lágrí þéttni í mjólkinni eftir gjöf í æð. Bondenza á ekki að nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru til um áhrif íbandrónsýru á menn. Í rannsókn á áhrifum íbandrónsýru til inntöku á æxlun rotta minnkaði frjósemi. Í rannsóknnum á rottum þar sem lyfið var gefið í bláæð minnkaði íbandrónsýru frjósemi í háum daglegum skömmtum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli upplýsinga um lyfhrif og lyfjahvörf og tilkynnta aukaverkanna er talið að Bondenza hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Öryggisupplýsingar fyrir Bondenza eru fengnar úr klínískum samanburðarrannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu. Aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um eru liðverkir og influensulík einkenni. Þessi einkenni koma yfirleitt fram í tengslum við fyrsta skammt, vara yfirleitt stutt, eru væg eða miðlungs alvarleg og hverfa yfirleitt þegar meðferð er haldið áfram án þess að þörf sé á lækni meðferð (sjá málsgrein „Influensulík einkenni“).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 er kemur fram yfirlit yfir aukaverkanir. Öryggi íbandrónsýru 2,5 mg daglega til inntöku var metið hjá 1251 meðhöndluðum sjúklingi í 4 klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem mikill meirihluti sjúklinga kom úr þriggja ára aðal beinbrotarannsókninni (MF4411).

Í tveggja ára rannsókn hjá konum eftir tíðahvörf með beinþynningu (BM 16549) var heildaröryggi Bondenza 150 mg einu sinni í mánuði og íbandrónsýru 2,5 mg daglega svipað. Heildarhlutfall sjúklinga sem fundu fyrir aukaverkunum var 22,7 % eftir eitt ár og 25,0% eftir tvö ár fyrir Bondenza 150 mg einu sinni í mánuði. Í flestum tilvikum þurfti ekki að stöðva meðferð.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Tafla 1: Aukaverkanir sem komu fram hjá konum eftir tíðahvörf sem fengu Bondenza 150 mg einu sinni í mánuði eða íbandrónsýru 2,5 mg daglega í III. stigs rannsóknunum BM16549 og MF4411 og sem komu fram eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar (>1/10), algengar ($\geq 1/100$ til < 1/10), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til < 1/100), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.				
Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Ónæmiskerfi			Ofnæmisviðbrögð	Bráðaofnæmi/lost*†
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl		
Augu			Augnbólga*†	
Meltingarfæri*	Vélindabólga, magabólga, maga-vélindis-bakflæðissjúkdómur, meltingartruflanir, niðurgangur, kviðverkur, ógleði	Vélindabólga að meðtöldum vélindasárum eða þrengingum og kyngingartregðu, uppköst, vindgangur	Skeifugarnarbólga	
Húð og undirhúð	Útbrot		Ofsalbjúgur, andlitsbjúgur, ofsakláði	
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkur, vöðvaþrautir, verkir í stoðkerfi, vöðvakrampar, stirðleiki í stoðkerfi	Bakverkur	Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol	Beindrep í kjálka*†
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Inflúensulík veikindi*	Þreyta		

*Sjá nánari upplýsingar fyrir neðan.

†Hafa komið fram eftir markaðssetningu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir frá meltingarfærum

Sjúklingar sem hafa sögu um meltingarfærasjúkdóma þar á meðal sjúklingar með magasár án nýlegrar blæðingar eða sjúkrahúsinnlagnar og sjúklingar með meltingartruflanir eða bakflæði sem er meðhöndlað með lyfjum fengu að taka þátt í rannsókninni á skömmun einu sinni í mánuði. Enginn munur var á tíðni aukaverkana frá efri hluta meltingarveggar á milli skömmunarinnar 150 mg gefin einu sinni í mánuði og 2,5 mg gefin daglega fyrir þessa sjúklinga.

Inflúensulík veikindi

Inflúensulík veikindi nær yfir aukaverkanir sem greint er frá sem bráðri bólgusvörun (acute phase reaction) eða einkenni eins og vöðvaverkir, liðverkir, sóthiti, hrollur, þreyta, ógleði, lystarleysi og beinverkir.

Beindrep í kjálka

Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka hjá sjúklingum í meðferð með bisfosfónötum. Meiri hluti tilkynninganna á við um krabbameinssjúklinga, en einnig hefur verið tilkynnt um slíkt hjá sjúklingum í meðferð við beinþynningu. Beindrep í kjálka tengist yfirleitt tanndrætti og/eða staðbundinni sýkingu

(m.a. bein- og mergbólgu (osteomyelitis)). Greining krabbameins, krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð, barksterar og léleg munnhirða eru einnig taldir vera áhættuþættir (sjá kafla 4.4).

Augnbólga

Tilkynnt hefur verið um bólgu í auga, svo sem æðahjúpsbólgu, grunna hvítubólgu eða hvítubólgu í tengslum við notkun íbandrónsýru. Í sumum tilvikum gekk bólgan ekki til baka fyrr en notkun íbandrónsýru var hætt.

Bráðaofnæmi/lost

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð/lost, þar með talin dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í bláæð.

4.9 Ofskömmtnun

Ekki eru fyrirbyggjandi neinar sértækar upplýsingar varðandi meðferð við ofskömmtnun Bondenza. Á grundvelli þekkingar á þessum flokki efnasambanda getur ofskömmtnun í inntöku þó valdið aukaverkunum í efri hluta meltingarvegar (svo sem ólgu í maga, meltingartruflunum, vélindabólgu, magabólgu eða sári) eða blóðkalsíumlækkun. Gefa á mjólk eða sýrubindandi lyf til að binda Bondenza og meðhöndla hverja aukaverkun eftir einkennum. Vegna hættu á ertingu í vélinda á ekki að framkalla uppköst og sjúklingurinn á að vera í uppréttri stöðu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sjúkdómum í beinum, bisfosfónöt, ATC flokkur: M05 B A06

Verkunarháttur

Íbandrónsýra er mjög öflugt bisfosfónat sem tilheyrir þeim flokki bisfosfónata sem innihalda köfnunarefni, sem verka valbundið á beinvef og hamlar sértækt beinætuverknir án þess að hafa bein áhrif á beinmyndun. Það truflar ekki fjölgun beinæta. Íbandrónsýra leiðir til stigvaxandi, hreinnar aukningar í beinmassa og minni tíðni beinbrota með því að draga úr aukinni umsetningu beina þannig að það nálgast gildi fyrir tíðahvörf hjá konum eftir tíðahvörf.

Lyfhrif

Lyfhrif íbandrónsýru felst í hömlun á uppsogi beina. In vivo kemur íbandrónsýra í veg fyrir beineyðingu framkallaðar tíðraunum vegna stöðvunar á starfsemi kynkirtla, retínóíða, æsla eða efna sem ætli gefa frá sér í lungum (hraðvaxtar) rottum eru einnig hömlur á innra uppsogi beina sem veldur aukningu á eðlilegum beinmassa miðað við ómeðhöndluð dýr.

Í dýratíðraunum hefur verið staðfest að íbandrónsýra er mjög öflugur hemill á beinætuverknir. Í rottum í vexti voru engar vísbendingar um skerta steinefnaútfellingu, jafnvel við skammta sem voru meira en 5000 sinnum stærri en skammturinn sem þarf til meðferðar við beinþynningu.

Bæði dagleg og lotubundin (með langvarandi skammtalausum tímabilum) langtímagjöf hjá rottum, hundum og öpum var tengd nýmyndun eðlilegra beina sem voru jafnstærk eða sterkari, jafnvel í skömmtnum á því skammtabili sem eituráhrif koma fram. Hjá mönnum var virkni bæði daglegrar og lotubundinnar lyfjagjafar með 9-10 vikna skammtalausum tímabili íbandrónsýru var staðfest í klínískri rannsókn (MF 4411), þar sem íbandrónsýra sýndi fyrirbyggjandi áhrif á beinbrot.

Í dýralíkönum olli íbandrónsýra lífefnafræðilegum breytingum sem gáfu til kynna skammtaháða hömlun á beinauppsogi, að meðtalinni bælingu á lífefnafræðilegum auðkennum um niðurbrot á kollageni beina í þvagi (svo sem deoxýpýrídínólíni og krosstengdum N-telopeptíðum af I. gerð kollagens (NTX)).

Í I. stigs jafngildisrannsókn sem gerð var hjá 72 konum eftir tíðahvörf sem fengu 150 mg til inntöku á 28 daga fresti, í allt fjóra skammta, kom hömlun á CTX í sermi eftir fyrsta skammtinn fram strax 24 klukkustundum eftir skammtinn (miðgildi hömlunar 28 %), með miðgildi hámarkshömlunar (69 %)

6 dögum síðar. Eftir þriðja og fjórða skammt var miðgildi hámarkshömlunar 6 dögum eftir skammt 74 % sem minnkaði í miðgildi hömlunar sem nam 56 % 28 dögum eftir fjórða skammt. Séu ekki gefnir fleiri skammtar dregur úr hömlun á lífefnafræðilegum auðkennum beineyðingar.

Klínísk virkni

Óháða áhættuþætti, til dæmis lága steinefnabéttni í beinum, aldur, sögu um fyrri brot, fjölskyldusögu um brot, hraða umsetningu beina og lágan líkamsþyngdarstuðull á að hafa í huga til þess að skilgreina konur sem eru í aukinni hættu á beinbrotum vegna beinþynningar.

Bondenza 150 mg einu sinni í mánuði

Steinefnabéttni í beinum (BMD)

Sýnt var fram á að Bondenza 150 mg einu sinni í mánuði var að minnsta kosti jafn virkt og íbandrónsýra 2,5 mg daglega við aukningu á steinefnabéttni í beinum í tveggja ára, tvíblindri, fjölsetra rannsókn (BM 16549) hjá konum eftir tíðahvörf með beinþynningu (BMD T-stig í lendarhrygg undir - 2,5 staðalfrávik við grunnlínu).

Sýnt var fram á þetta í bæði frumgreiningu eftir eitt ár og í staðfestandi greiningu við tveggja ára lokaviðmið (Tafla 2).

Tafla 2: Meðaltal hlutfallslegra breytinga frá grunnlínu á beinþéttni lendarhryggs, mjaðmar í heild, lærleggsháls og lærleggshnútu eftir eins árs (frumgreining) og tveggja ára meðferð (samkvæmt rannsóknaráætlun þýðis) í rannsókn BM 16549.

	Upplýsingar frá einu ári úr BM 16549		Upplýsingar frá tveimur árum úr BM 16549	
Meðaltal hlutfallslegra breytinga frá grunnlínu % [95% CI]	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=318)	Bondenza 150 mg einu sinni í mánuði (N=320)	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=294)	Bondenza 150 mg einu sinni í mánuði (N=291)
Lendarhryggur L2-L4 BMD	3,9 [3,4; 4,3]	4,9 [4,4; 5,3]	5,0 [4,4; 5,5]	6,6 [6,0; 7,1]
Mjöðm í heild BMD	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]
Lærleggsháls BMD	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
Lærleggshnúta BMD	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

Ennfremur var sýnt fram á að Bondenza 150 mg einu sinni í mánuði var betra en íbandrónsýra 2,5 mg daglega hvað varðar aukningu í beinþéttni í lendarhrygg í fyrirfram áætlaðri greiningu eftir eitt ár, $p=0,002$ og eftir tvö ár, $p<0,001$.

Eftir eitt ár (frumgreiningu) varð hjá 91,3% ($p=0,005$) sjúklinga sem fengu Bondenza 150 mg einu sinni í mánuði aukning á beinþéttni í lendarhrygg sem var meiri eða jöfn grunnlínu (sýndu svörun í steinefnabéttni í beinum), borið saman við 84,0% sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg daglega. Eftir tvö ár sýndu 93,5% ($p=0,004$) sjúklinga sem fengu Bondenza 150 mg einu sinni í mánuði og 86,4% sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg daglega svörun.

Fyrir beinþéttni mjaðmar í heild varð hjá 90,0% ($p<0,001$) sjúklinga sem fengu Bondenza 150 mg einu sinni í mánuði og 76,7% sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg daglega aukning í beinþéttni mjaðmar í heild sem var meiri eða jöfn grunnlínu eftir eitt ár. Eftir tvö ár varð hjá 93,4% ($p<0,001$)

sjúklinga sem fengu Bondenza 150 mg einu sinni í mánuði og 78,4% sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg daglega aukning í beinþéttni mjaðmar í heild meiri eða jöfn grunnlínu.

Þegar þrengri viðmiðun er skoðuð, sem sameinar bæði beinþéttni í lendarhrygg og mjöðm í heild, sýndu 83,9% ($p<0,001$) sjúklinga sem fengu Bondenza 150 mg einu sinni í mánuði og 65,7% sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg daglega svörum eftir eitt ár. Eftir tvö ár voru 87,1% ($p<0,001$) sjúklinga í 150 mg einu sinni í mánuði hlutanum og 70,5% sjúklinga í 2,5 mg daglega hlutanum sem féllu undir þessa viðmiðun.

Lífefnafræðileg auðkenni umsetningar beina

Klínískt mikilvæg minnkun á þéttni CTX í sermi kom fram við alla melda tímapunnta, þ.e. eftir 3, 6, 12 og 24 mánuði. Eftir 1 ár (frumgreiningu) var miðgildi viðkomandi breytinga frá grunnlínu -76% fyrir Bondenza 150 mg einu sinni í mánuði og -67% fyrir íbandrónsýru 2,5 mg daglega skömmtun. Eftir tvö ár var miðgildi viðkomandi breytinga -68% fyrir 150 mg einu sinni í mánuði og -62% fyrir 2,5 mg daglega.

Eftir eitt ár var staðfest að 83,5 % ($p=0,006$) sjúklinga sem fengu Bondenza 150 mg einu sinni í mánuði og 73,9 % sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg daglega ($p=0,006$) sýndu svörum (skilgreint sem minnkun $\geq 50\%$ frá grunnlínu). Eftir tvö ár var staðfest að 78,7 % ($p=0,002$) sjúklinga sem fengu 150 mg einu sinni í mánuði og 65,6 % sjúklinga sem fengu 2,5 mg daglega sýndu svörum.

Byggt á niðurstöðum rannsóknar BM 16549 er vænst að Bondenza 150 mg einu sinni í mánuði sé að minnsta kosti jafn áhrifaríkt og íbandrónsýra 2,5 mg daglega við að tryggja beinbrot.

Íbandrónsýra 2,5 mg daglega

Í upphaflegu þriggja ára, slembiröðuðu, tvíblindu, samanburðarrannsókninni við lyfleysu á beinbrotum (MF 4411) var sýnt fram á tölfræðilega marktæka lækkun í tíðni nýrra röntgenmyndastaðfesta, formmældra og klínískra samfallsbrota í hrygg sem skipti læknisfræðilegu máli (tafla 3). Í þessari rannsókn var íbandrónsýra metin við skammta til inntöku sem námu 2,5 mg á dag og 20 mg lotubundið sem rannsóknarskammt. Íbandrónsýra var tekin 60 mínútum áður en fyrsta matar eða drykkjar dagsins var neytt (fasta eftir skammt). Í rannsókninni tóku þátt konur á aldrinum 55 til 80 ára a.m.k. 5 árum eftir tíðahvörf þeirra, sem höfðu steinefnaþéttni í beinum (BMD, bone mineral density) í lendarhrygg sem var 2 til 5 staðalfrávikum undir meðaltali fyrir konur fyrir tíðahvörf (T-stig) í a.m.k. einum hryggjarlið [L1-L4] og sem höfðu orðið fyrir einu til fjórum samfallsbrotum í hrygg. Allir sjúklingarnir fengu 500 mg af kalíum og 400 a.e. af D-vítamíni á dag. Virkni var metin hjá 2.928 sjúklingum. Með íbandrónsýru 2,5 mg gefin daglega var sýnt fram á tölfræðilega marktæka og læknisfræðilega mikilvæga lækkun á tíðni nýrra samfallsbrota í hrygg. Meðferðin dró úr tíðni nýrra, röntgenmyndastaðfesta samfallsbrota í hrygg um sem svaraði 62 % ($p=0,0001$) á þeim þremur árum sem rannsóknin stóð. Vart varð við hlutfallslega minnkun á hættu sem svaraði 61 % eftir 2 ár ($p=0,0006$). Engin tölfræðilega marktækur munur kom fram eftir 1 ár meðferðar ($p=0,056$). Brotahindrandi áhrif héldust stöðug á rannsóknartímanum. Ekkert benti til að áhrifin minnkuðu eftir því sem á tímann leið.

Einnig dró marktækt úr tíðni klínískra samfallsbrota í hrygg um 49 % ($p=0,011$). Öflug áhrif á samfallsbrot endurspeglast enn fremur í að tölfræðilega marktækt dró úr lækkun líkamshæðar hjá sjúklingum samanborið við lyfleysu ($p<0,0001$).

Tafla 3: Niðurstöður úr 3 ára beinbrotarannsókninni MF 4411 (%; 95 % CI)

	Lyfleysa (N=974)	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=977)
Hlutfallsleg minnkun áhættu Ný, formmæld samfallsbrot		62 % (40,9; 75,1)
Tíðni nýrra formmældra samfallsbrota	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Hlutfallsleg minnkun áhættu klínískra samfallsbrota		49 % (14,03; 69,49)
Tíðni klínískra samfallsbrota	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu lendarhryggjarliða á 3. ári	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu mjaðmar í heild á 3. ári	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Meðferðaráhrif íbandrónsýru voru metin frekar í greiningu á undirhópi sjúklinga sem höfðu við grunnlínu T-gildi steinefnaþéttni lendarhryggjarliða undir -2,5. Minnkun áhættu á samfallsbrotum var í samræmi við það sem kemur fram hjá heildarhópnum.

Tafla 4: Niðurstöður úr 3 ára beinbrotarannsókninni MF 4411 (%; 95 % CI) fyrir sjúklinga með T-gildi steinefnaþéttni lendarhryggjarliða undir -2,5 við grunnlínu.

	Lyfleysa (N=587)	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=575)
Hlutfallsleg minnkun áhættu Ný, formmæld samfallsbrot		59 % (34,5; 74,3)
Tíðni nýrra formmældra samfallsbrota	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Hlutfallsleg minnkun áhættu klínískra samfallsbrota		50 % (9,49; 71,91)
Tíðni klínískra samfallsbrota	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu lendarhryggjarliða á 3. ári	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu mjaðmar í heild á 3. ári	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

Í heildarþýði sjúklinga í rannsókninni MF4411 kom ekki fram fækkun á fjölda brota utan hryggs, hins vegar virtist dagleg gjöf íbandrónsýru vera áhrifarík hjá undirhópi í mikilli áhættu (BMD T-stig í lærlegghálsi < -3,0), þar sem fram kom að hætta á broti utan hryggjar minnkaði um 69%.

Dagleg meðferð með 2,5 mg olli stigvaxandi aukningu á beinasteinefnaþéttni hryggjarliða og annarra beina.

Aukning á steinefnaþéttni í lendarhrygg á þriggja ára tímabili samanborið við lyfleysu var 5,3 % og 6,5 % samanborið við grunnlínu. Aukning á mjaðmarsvæði samanborið við grunnlínu var 2,8 % í lærlegghálsi, 3,4 % í mjöðm og 5,5 % í lærhnútu.

Eins og gert var ráð fyrir varð bæling á lífefnafræðilegum auðkennum um umsetningu beina (svo sem CTX í þvagi og osteókalín í sermi) niður í þau gildi sem voru fyrir tíðahvörf og náði bælingin hámarki innan 3-6 mánaða tímabils.

Klínískt mikilvæg lækun á lífefnafræðilegum auðkennum um umsetningu beina sem nam 50 % kom fram strax einum mánuði eftir að meðferð með íbandrónsýru 2,5 mg hófst.

Þegar meðferð er hætt verður afturhvarf til sjúklegra gilda eins og þau voru fyrir meðferð hvað varðar hækkað beinauppsog í tengslum við beinþynningu eftir tíðahvörf.

Í vefjagreiningu á beinasýnum eftir tvö og þrjú ár í meðferð kvenna eftir tíðahvörf var sýnt fram á eðlileg bein án nokkurrar vísbendingar um galla á steinefnaútfellingu.

Börn (sjá kafla 4.2 og 5.2)

Engar rannsóknir voru gerðar á Bondenza hjá börnum, því eru engar upplýsingar til varðandi verkun eða öryggi hjá þessum sjúklingahópi.

5.2 Lyfjahvörf

Helstu lyfjafræðilegu áhrif íbandrónsýru á bein eru ekki í beinum tengslum við raunverulega plasmabéttni, eins og sýnt hefur verið fram á í ýmsum rannsóknum á dýrum og mönnum.

Frásog

Frásog íbandrónsýru í efri hluta meltingarvegjar er hratt eftir gjöf til inntöku og plasmabéttni eykst skammtaháð upp að 50 mg gjöf til inntöku, en við stærri skammta er aukning meiri en í réttu hlutfalli við skammta. Hámarks plasmabéttni sem vart varð við náðist innan 0,5 til 2 klukkustunda (miðgildi 1 klst.) á fastandi maga og heildaraðgengi var um 0,6 %. Umfang frásogs er skert þegar lyfið er tekið með mat eða drykk (að undanskildu vatni). Aðgengi minnkar um u.þ.b. 90 % þegar íbandrónsýra er gefin með hefðbundnum morgunmat samanborið við það aðgengi sem sést hefur hjá fastandi einstaklingum. Ekki er um að ræða minnkun á aðgengi sem máli skiptir, svo framarlega sem íbandrónsýra er tekin 60 mínútum fyrir fyrstu fæðuneytlu dagsins. Það dregur bæði úr aðgengi og aukningu á steinefnabéttni beina ef matar eða drykkjar er neytt innan 60 mínútna frá því að íbandrónsýra er tekin.

Dreifing

Eftir almenna útsetningu í upphafi binst íbandrónsýra hratt við bein eða er skilin út í þvagi. Í mönnum er sýnilegt endanlegt dreifingarrúm um á.m.k. 90 l og það magn skammts sem kemst í bein er áætlað 40-50 % af skammti í blóðrás. Proteínbinding í plasma manna er um 85 % - 87 % (ákvarðað in vitro við þéttni meðferðarskammta) og því eru ekki miklir möguleikar á milliverkunum við önnur lyf af völdum tilfærslu.

Umbrot

Engar vísbendingar eru um að íbandrónsýra umbrotni í dýrum eða mönnum.

Útskilnaður

Frásogaður hluti íbandrónsýru færast úr blóðrásinni með beinafrásogi (áætlað um 40-50 % hjá konum eftir tíðahvörf) og afgangurinn útskilst óbreyttur um nýru. Sá hluti íbandrónsýru sem frásogast ekki skilst óbreyttur út í saur.

Þeir helmingunartímar sem vart hefur orðið við spanna vítt bil, sýnilegur helmingunartími er yfirleitt á bilinu 10-72 klukkustundir. Þar sem reiknuð gildi eru að stórum hluta afleiðing af lengd rannsóknar, skammti sem er notaður og næmi greiningaraðferða er líklegt að raunverulegur helmingunartími sé verulega lengri, í samræmi við önnur bisfosfónöt. Fyrstu plasmagildi falla fljótt og ná 10 % af hámarksgildum á 3 og 8 klukkustundum, eftir því hvort lyfið er gefið í æð eða til inntöku. Heildarúthreinsun íbandrónsýru er lág og eru meðalgildi á bilinu 84-160 ml/mín. Nýrnaúthreinsun (um 60 ml/mín. hjá heilbrigðum konum eftir tíðahvörf) nemur 50-60 % af heildarúthreinsun og er tengd kreatínínúthreinsun. Munurinn á sýnilegri heildarúthreinsun og nýrnaúthreinsun er talinn endurspegla upptöku í bein.

Seytingarferlið virðist ekki fela í sér þekkt flutningskerfi fyrir sýrur eða basa sem taka þátt í útskilnaði annarra virkra efna. Að auki hindrar íbandrónsýra ekki helstu P450 ísóensím í lifur manna og hún örvar ekki cýtókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum.

Lyfjahlvörf við sérstakar klínískar aðstæður

Kyn

Aðgengi og lyfjahlvörf íbandrónsýru eru svipuð hjá körlum og konum.

Kynþættir

Engin vísbending er um mun milli kynþátta sem skiptir klínísku máli milli einstaklinga af asískum uppruna og af hvítum kynþætti hvað varðar íbandrónsýru. Lítið er fyrirbyggjandi af upplýsingum um sjúklinga af afrískum uppruna.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Nýrnaúthreinsun íbandrónsýru hjá sjúklingum með mismunandi mikla skerðingu í nýrnastarfsemi er línulega tengd kreatínínúthreinsun (Cl_{cr}).

Ekki er nauðsynlegt að stilla skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi (Cl_{cr} ≥ 30 ml/mín.), eins og sýnt í rannsókn BM 16549 þar sem meirihluti sjúklinga hafði væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi.

Einstaklingar með alvarlega nýrnabilun (Cl_{cr} minna en 30 ml/mín.) sem fengu daglega 10 mg af íbandrónsýru til inntöku í 21 dag voru með tvisvar til þrisvar sinnum hætti plasmabéttni en einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi og heildarúthreinsun íbandrónsýru var 44 ml/mín. Eftir að 0,5 mg höfðu verið gefin í æð, lækkaði heildarúthreinsun, nýrnaúthreinsun og úthreinsun utan nýrna um 67 %, 77 % og 50 %, hver um sig, hjá sjúklingum með alvarlega nýrnabilun, en lyfið þoldist ekki verr þótt aukning væri á útsetningu. Vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu er ekki mælt með Bondenza fyrir einstaklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og kafla 4.4). Lyfjahlvörf íbandrónsýru voru ekki metin hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem meðhöndlaður var með öðrum hætti en blóðskilun. Lyfjahlvörf íbandrónsýru hjá þessum sjúklingum eru óþekkt og á ekki að nota íbandrónsýru við þessar aðstæður.

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2)

Engar upplýsingar um lyfjahlvörf liggja fyrir varðandi íbandrónsýru hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Lifrinn gegnir ekki miklu hlutverki við úthreinsun íbandrónsýru sem umbrottnar ekki, heldur hreinsast út með útskilnaði um nýru og upptöku í bein. Því er ekki nauðsynlegt að stilla skammta hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Aldraðir (sjá kafla 4.2)

Í greiningu með margar breytistærðir reyndist aldur ekki vera sjálfstæður þáttur þeirra lyfjahvarfagilda sem rannsökuð voru þar sem nýrnastarfsemi minnkar með aldri er hún eini þátturinn sem taka þarf tillit til (sjá kaflann um skerta nýrnastarfsemi).

Börn (sjá kafla 4.2 og 5.1)

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Bondenza hjá þessum aldurshópi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eituráhrif, t.d. merki um nýrnaskemmdir, sáust aðeins hjá hundum við skammta sem er taldir eru vera það miklu stærri en en hámarksskammtar fyrir menn, að litlu skipti fyrir klíníska notkun.

Stökkbreytingarvaldar/Krabbameinsvaldar:

Ekki varð vart við vísbendingu um hugsanlega krabbameinsvalda. Prófanir á eituráhrifum á erfðaeefni leiddu ekki í ljós neinar vísbendingar um verkun íbandrónsýru á erfðaeefni.

Eituráhrif á æxlun:

Engin vísbending var um bein eituráhrif á fóstur eða vansköpunaráhrif hjá rottum og kaninum sem fengu íbandrónsýru til inntöku og engar aukaverkanir komu fram á þroska F₁ afkvæma rotta við

áætlaða útsetningu sem var a.m.k. 35 sinnum meiri en sú sem verður hjá mönnum. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf um munn voru áhrif á frjósemi þau að fengmissir fyrir hreiðrun jókst við skammta 1 mg/kg/dag og hærrí. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf í bláæð, minnkaði íbandrónsýru sæðistölu við skammtana 0,3 og 1 mg/kg/dag og minnkaði frjósemi hjá karlkyns rottum við 1 mg/kg/dag og hjá kvenkyns rottum við 1,2 mg/kg/dag. Aukaverkanir íbandrónsýru í rannsóknum á eitursáhrifum á æxlun í rottum voru þær sömu og eiga við bisfosfónöt almennt. Þær taka til færri bólfestustaða, truflana á eðlilegum burði (erfið fæðing) og aukinna breytinga á innnyflum (nýrna grindarhols þvagpípu heilkenni/renal pelvis ureter syndrome).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósa einhýdrat

Póvídón

Örkristallaður sellulósi

Krospóvídón

Sterínsýra

Vatnsfrí kísilkvoða

Töfluhúð

Hýprómellósi

Títan tvíoxíð (E 171)

Talkúm

Makrógól 6000

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Bondenza 150 mg filmuhúðaðar töflur fást í þynnupakkningum (PVC/PVDC, innsiglaðar með álfilmu) sem innihalda 1 eða 3 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Halda skal losun lyfjaefna í umhverfið í lágmarki.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/266/003
EU/1/03/266/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. febrúar 2004
Nýjasta dasetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. febrúar 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimsíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Bondenza 3 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Ein áfyllt sprauta með 3 ml af lausn inniheldur 3 mg íbandrónsýru (sem natríum einhýdrat).
Styrkleiki íbandrónsýru í stungulyfslausninni er 1 mg í ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn, áfyllt sprauta.
Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við beinþynningu hjá konum eftir tíðahvörf sem eru í aukinni hættu á beinbrotum (sjá kafla 5.1).

Sýnt hefur verið fram á að hætta á samfallsbrotum í hrygginnar, virkni gegn brotum á lærleggshálsi hefur ekki verið staðfest.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af íbandrónsýru er 3 mg, gefið sem inndæling í bláæð á 15 - 30 sekúndum, á þriggja mánaða fresti.

Sjúklingar verða að fá viðbótarkalk og D-vítamín (sjá kafla 4.4 og kafla 4.5).

Ef gleymist að gefa skammta inndæling að fara fram eins fljótt og mögulegt er. Síðan á að áætla inndælingar á þriggja mánaða fresti frá dagsetningu síðustu inndælingar.

Ekki er þekkt hver áhæðanlegasta lengd meðferðar með bisfosfonötum við beinþynningu er. Reglulega skal endurmeta þörf á áframhaldandi meðferð að teknu tilliti til ávinnings og hugsanlegrar áhættu af meðferð hjá hverjum sjúklingi fyrir sig, sérstaklega eftir að meðferð með Bondenza hefur staðið í 5 ár eða lengur.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Bondenza innrennsli er ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með kreatín gildi í blóði yfir 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) eða sem eru með kreatínínúthreinsun (mæld eða áætluð) undir 30 ml/mín vegna takmarkaðra klínískra gagna úr rannsóknunum á þessum sjúklingahóp (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Ekki er þörf fyrir skammtaaðlögun hjá sjúklingum með lítið eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi þar sem kreatínín í sermi er 200 míkromól/l (2,3 mg/dl) eða minna eða þar sem kreatínínúthreinsun (mæld eða áætluð) er 30 ml/mín eða meira.

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Aldraðir (>65 ára)

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Börn

Ábendingar fyrir notkun Bondenza eiga ekki við um börn yngri en 18 ára og var Bondenza ekki rannsakað hjá þessum aldurshópi (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Eingöngu má gefa lyfið í bláæð (sjá kafla 4.4.).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir íbandrónsýru eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Blóðkalsíumlækkun.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mistök við lyfjagjöf

Gæta verður þess að gefa ekki Bondenza stungulyf í slagæð eða utan æðar þar sem þetta getur leitt til vefjaskemmda.

Blóðkalsíumlækkun

Bondenza getur líkt og önnur bisfosfónöt gefin í bláæð valdið umræddri lækkun kalsíumgilda í sermi.

Rétta verður blóðkalsíumlækkun sem fyrir er áður en meðferð með Bondenza stungulyfi hefst. Einnig þarf að ná árangri við meðhöndlun annarra truflana á mörðroti beina og steinefna áður en meðferð með Bondenza stungulyfi hefst.

Allir sjúklingar þurfa að fá nægilega uppbót af kalki og D-vítamíni.

Bráðaofnæmi/lost

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð/lost, þar með talin dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í bláæð.

Viðeigandi lækni- og eftirlitsbúnaður á að vera tiltækur þegar Bondenza er gefið í bláæð. Ef bráðaofnæmi eða önnur alvarleg ofnæmiseinkenni koma fram skal hætta inndælingu samstundis og hefja viðeigandi meðferð.

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklinga með aðra sjúkdóma eða sem nota lyf, þar sem aukaverkanir á nýru eru mögulegar, á að hafa í reglulegu eftirliti í samræmi við staðlaðar venjur á meðan á meðferð stendur.

Vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu er ekki mælt með Bondenza stungulyfi fyrir sjúklinga með kreatínín í sermi yfir 200 míkroíl/l (2,3 mg/dl) eða með kreatínínúthreinsun undir 30 ml/mín (sjá kafla 4.2 og kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta hjartastarfsemi

Forðast á of mikla vökvainntöku hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá hjartabilun.

Beindrep í kjálka

Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka sem yfirleitt tengist tanndrætti og/eða staðbundinni sýkingu (m.a. bein- og mergbólgu (osteomyelitis)) hjá krabbameinssjúklingum í meðferðaráætlunum með bisfosfónötum sem eru aðallega gefin í bláæð. Margir þessara sjúklinga fengu jafnframt krabbameinslyfjameðferð og barkstera. Einnig hefur verið tilkynnt um beindrep í kjálka hjá sjúklingum með beinþynningu sem fengu bisfosfónöt til inntöku.

Íhuga á tannskoðun með viðeigandi forvarnartannlækningum áður en meðferð með bisfosfónötum hefst hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti (t.d. krabbamein, krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð, barkstera, lélega munnhirðu).

Meðan á meðferð stendur eiga þessir sjúklingar að forðast tannaðgerðir ef kostur er. Ef sjúklingar þróa með sér beindrep í kjálka meðan á meðferð með bisfosfónötum stendur, geta skurðaðgerðir á tönnum gert illt verr. Hvað varðar sjúklinga sem þurfa í tannaðgerðir liggja ekki fyrir upplýsingar sem gefa til kynna hvort það dregur úr hættu á beindrepi í kjálka að stöðva meðferð með bisfosfónötum. Taka á mið af klínísku mati meðferðarlæknis við áætlun um hvað gera skuli í hverju tilviki á grundvelli mats á ávinningi/áhættu hjá hverjum og einum.

Afbrigðileg brot á lærlegg

Greint hefur verið frá afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum (subtrochanteric fractures) og brotum á lærleggsbol (diaphyseal fractures) í tengslum við meðferð með bisfosfónötum, einkum hjá sjúklingum á langtímameðferð við beinþynningu. Þessi þverbrot eða stuttu skábrot geta komið fram hvar sem er á lærleggnum frá því rétt fyrir neðan minni lærhnútu og að staðnum rétt fyrir ofan ofanhnúfulínu (supracondylar flare). Þessi brot hafa komið fram eftir mjög lítinn áverka eða án áverka og sumir sjúklingar hafa fundið fyrir verk í læri eða nára, oft samhliða því sem líkst hefur viðlagsbrotum við myndgreiningu, vikum eða mánuðum áður en í ljós komu brot þvert í gegnum lærlegg. Brotin eru oft í báðum lærleggjum og því skal rannsaka lærlegginn í hinum fótleggnum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með bisfosfónötum og hafa fengið brot á lærleggsbol. Einnig hefur verið greint frá því að þessi brot grói illa. Íhuga skal að hætta meðferð með bisfosfónötum ef grunur leikur á að um afbrigðileg lærleggsbrot sé að ræða að teknu tilliti til mats á einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu hjá hverjum og einum sjúklingi.

Ráðleggja skal sjúklingum að greina frá öllum verkjum í læri, mjöðm eða nára meðan á meðferð með bisfosfónötum stendur og leggja skal mat á alla sjúklinga sem hafa slík einkenni með tilliti til hugsanlegra lærleggsbrota.

Bondenza er nánast natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Umbrotamilliverkanir eru taldar ólíklegar þar sem íbandrónsýra hamlar ekki helstu P450 ísóensímum í lifur manna og sýnt hefur verið fram á að hún örvar ekki cytókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum (sjá kafla 5.2). Íbandrónsýra skilst eingöngu út um nýru og verður ekki fyrir neinum umbrotum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Fullnægjandi upplýsingar um notkun íbandrónsýru hjá þunguðum konum eru ekki fyrir hendi. Í rannsóknum á rottum hafa komið fram nokkur eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er óþekkt.

Bondenza á ekki að nota á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er vítað hvort íbandrónsýra berst í brjóstamjólk. Í rannsóknum á mjólkandi rottum hefur verið sýnt fram á íbandrónsýru í lágri þéttni í mjólkinni eftir gjöf í æð.

Bondenza á ekki að nota meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru til um áhrif íbandrónsýru á menn. Í rannsókn á áhrifum íbandrónsýru til inntöku á æxlun rotta minnkaði frjósemi. Í rannsóknum á rottum þar sem lyfið var gefið í bláæð minnkaði íbandrónsýra frjósemi í háum daglegum skömmtum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli upplýsinga um lyfhrif og lyfjahvörf og tilkynnta aukaverkanna er talið að Bondenza hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Öryggisupplýsingar fyrir Bondenza eru fengnar úr klínískum samanburðarrannsóknnum og með reynslu eftir markaðssetningu. Aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um eru liðverkir og Inflúensulík einkenni. Þessi einkenni koma yfirleitt fram í tengslum við fyrsta skammt, vara yfirleitt stutt, eru væg eða miðlungs alvarleg og hverfa yfirleitt þegar meðferð er haldið áfram án þess að þörf sé á lækni meðferð (sjá málsgrein „Inflúensulík einkenni“).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 kemur fram yfirlit yfir aukaverkanir. Öryggi íbandrónsýru 2,5 mg daglega til inntöku var metið hjá 1251 sjúklingi meðhöndluðum í 4 klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu þar sem mikill meirihluti sjúklinga kom úr þriggja ára aðal beinbrotarrannsókninni (MF4411).

Í tveggja ára lykilarannsókn hjá konum eftir tíðahvörf með beinþynningu (BM16550), var sýnt fram á að heildaröryggi Bondenza 3 mg dælt í bláæð á þriggja mánaða fresti og íbandrónsýru 2,5 mg til inntöku daglega var svipað. Heildarhlutfall sjúklinga sem fengu aukaverkanir, var 26,0 % eftir eitt ár og 28,6 % eftir tvö ár fyrir Bondenza 3 mg stungulyf á þriggja mánaða fresti. Í flestum tilvikum leiddu aukaverkanir ekki til þess að meðferð var hætt.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Tafla 1: Aukaverkanir sem komu fram hjá konum eftir tíðahvörf sem fengu Bondenza 3 mg gefið í bláæð á þriggja mánaða fresti eða íbandrónsýru 2,5 mg daglega í III. stigs rannsóknunum BM16550 og MF4411 og sem komu fram eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($>1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($<1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.				
Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Ónæmiskerfi			Ofnæmisviðbrögð	Bráðaofnæmi/lost *†
Taugakerfi	Höfuðverkur			
Augu			Augnbólga*†	
Æðar		Æðabólga/bláæða bólga		
Meltingarfæri	Magabólga, meltingartruflanir, niðurgangur, kviðverkur, ógleði, hægðatregða			
Húð og undirhúð	Útbrot		Ofsabjúgur, andlitsbjúgur/-bólga, ofsakláði	
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkur, vöðvaþrautir, verkir í stoðkerfi, bakverkur	Beinverkur	Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol	Beindrep í kjálka*†
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Inflúensulík veikindi *, þreyta	Viðbrögð á stungustað, þróttleysi		

*Sjá nánari upplýsingar fyrir neðan.

†Hafa komið fram eftir markaðssetningu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Inflúensulík veikindi

Inflúensulík veikindi fela í sér tilkynningar um bráðatilfelli eða einkenni, þar á meðal eru vöðvaverkir, liðverkir, hiti, hrollur, þreyta, ógleði, lystarleysi og beinverkir.

Beindrep í kjálka

Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka hjá sjúklingum í meðferð með bisfosfónötum. Meirihluti tilkynninganna á við um krabbameinssjúklinga, en einnig hefur verið tilkynnt um slíkt hjá sjúklingum í meðferð við beinþynningu. Beindrep í kjálka tengist yfirleitt tanndrætti og/eða staðbundinni sýkingu (m.a. bein- og mergbólgu (osteomyelitis)). Greining krabbameins, krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð, barksterar og léleg munnhirða eru einnig taldir vera áhættuþættir (sjá kafla 4.4).

Augnbólga

Tilkynnt hefur verið um bólgu í auga, svo sem æðahjúpsbólgu, grunna hvítubólgu eða hvítubólgu í tengslum við notkun íbandrónsýru. Í sumum tilvikum gekki bólgan ekki til baka fyrr en notkun íbandrónsýru var hætt.

Bráðaofnæmi/lost

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð/lost, þar með talin dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í bláæð.

4.9 Ofskömmtun

Ekki eru fyrirbyggjandi neinar sértækar upplýsingar varðandi meðferð við ofskömmtun Bondenza.

Á grundvelli þekkingar á þessum flokki efnasambanda getur ofskömmtun stungulyfs valdið blóðkalsíumlækkun, blóðfosfatlækkun og blóðmagnesiúmlækkun. Lækkun á gildum kalsíums, fosfats og magnesiúms í sermi sem hafa klíníska þýðingu á að leiðrétta með gjöf kalsíumglúkónats, kalíums eða natríumfosfats og magnesiúmsúlfats í bláæð, hvert um sig.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sjúkdómum í beinum, bisfosfónöt, ATC flokkur: M05BA06

Verkunarháttur

Íbandrónsýra er mjög öflugt bisfosfónat sem tilheyrir þeim flokki bifosfónata sem innihalda köfnunarefni, sem verka valbundið á beinvef og hamla sértækt beinætuvirkni. Þess að hafa bein áhrif á beinmyndun. Það truflar ekki fjölgun beinæta. Íbandrónsýra leiðir til stöðvaxandi, hreinnar aukningar í beinmassa og minni tíðni beinbrota með því að draga úr aukinni umsetningu beina þannig að það nálgast gildi fyrir tíðahvörf hjá konum eftir tíðahvörf.

Lyfhrif

Lyfhrif íbandrónsýru felst í hömlun á uppsogi beina. In vivo kemur íbandrónsýra í veg fyrir beineyðingu framkallaða í tilraunum vegna stöðvunar á stanssemi kynkirtla, retúnóíða, æsla eða efna sem æxli gefa frá sér. Í ungum (hraðvaxtar) rottum er einnig hömlur á innra uppsogi beina sem veldur aukningu á eðlilegum beinmassa miðað við ómeðhöndluð dýr.

Í dýratilraunum hefur verið staðfest að íbandrónsýra er mjög öflugur hemill á beinætuvirkni. Í rottum í vexti voru engar vísbendingar um skerta stöðfærni, jafnvel við skammta sem voru meira en 5000 sinnum stærri en skammturinn sem þarf til meðferðar við beinþynningu.

Bæði dagleg og ósamfelld (með litlum skammtalausum tímabilum) langtímagjöf hjá rottum, hundum og öpum var tengd nýmyndun eðlilegra beina sem voru jafnstærk eða sterkari, jafnvel í skömmum á því skammtabili sem eitiráhrif koma fram. Hjá mönnum var virkni bæði daglegra og ósamfelldrar lyfjagjafar með skammtalausum tímabilum sem nema 9-10 vikum af íbandrónsýru staðfest í klínískri rannsókn (MF 4411) þar sem sýnt var fram á virkni íbandrónsýru gegn beinbrotum.

Í dýratilraunum ölli íbandrónsýra lífefnafræðilegum breytingum sem gáfu til kynna skammtaháða hömlun á beinauppsogi, að meðtalinni bælingu á lífefnafræðilegum merkjum um niðurbrot á kollageni beina (svo sem deoxýpýridínólíni og krossstengdum N-telopeptíðum af I. gerð kollagens (NTX)) í þvagi.

Bæði daglegir, ósamfelldir (með skammtalausum tímabili sem nemur 9 - 10 vikum á hverjum fjórðungi) skammtar til inntöku sem og skammtar í bláæð af íbandrónsýru hjá konum eftir tíðahvörf leiddu til lífefnafræðilegra breytinga sem benda til skammtaháðrar hömlunar á beinauppsogi.

Bondenza stungulyf í bláæð lækkaði gildi C-telopeptíðs í sermi í alfakeðju af I. gerð kollagens (CTX) innan 3 - 7 daga frá því að meðferð hefst og lækkaði gildi osteokalsíns innan þriggja mánaða.

Eftir að meðferð er hætt verður afturhvarf til þeirra meinafræðilegu gilda fyrir meðferð á hækkan beinauppsogs tengdu beinþynningu eftir tíðahvörf.

Vefjafræðileg greining beinasýna eftir tveggja og þriggja ára meðferð kvenna eftir tíðahvörf með skammta af íbandrónsýru 2,5 mg til inntöku og ósamfelldra skammta í bláæð sem nema allt að 1 mg á

þriggja mánaða fresti sýndu bein af venjulegum gæðum og engar vísbendingar um galla í steinefnaútfellingu. Minnkun í umsetningu beina sem er vænst, eðlileg gæði beins og það að galli í steinefnaútfellingu er ekki fyrir hendi kom einnig fram eftir tveggja ára meðferð með Bondenza 3 mg stungulyfi.

Klínísk virkni

Óháða áhættuþætti, til dæmis lága steinefnaþéttni í beinum, aldur, sögu um fyrri brot, fjölskyldusögu um brot, hraða umsetningu beina og lágan líkamsþyngdarstuðull á að hafa í huga til þess að skilgreina konur sem eru í aukinni hættu á beinbrotum vegna beinþynningar.

Bondenza 3 mg stungulyf á þriggja mánaða fresti

Steinefnaþéttni í beinum (BMD)

Bondenza 3 mg stungulyf í bláæð gefið á þriggja mánaða fresti var sýnt vera að minnsta kosti jafn áhrifaríkt og íbandrónsýra 2,5 mg til inntöku daglega í 2 ár í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra, „non-inferiority“ rannsókn (BM16550) hjá konum eftir tíðahvörf (1386 konur á aldrinum 55 - 80) með beinþynningu (BMD T-stig í lendarhrygg undir -2,5 SD við grunnlínu). Sýnt var fram á þetta í bæði frumgreiningu eftir eitt ár og í staðfestandi greiningu við tveggja ára endapunkt (tafla 2).

Frumgreining upplýsinga úr rannsókn BM16550 eftir eitt ár og staðfestandi greining eftir 2 ár sýndi fram á að ekki er munur á skömmtun 3 mg af stungulyfi á þriggja mánaða fresti borið saman við 2,5 mg daglega til inntöku, hvað varðar meðalaukningu á BMD í lendarhrygg, mjöðm í heild, lærleggshálsi eða lærhnútu (tafla 2).

Tafla 2: Meðal hlutfallsleg breyting frá grunnlínu á BMD í lendarhrygg, mjöðm í heild, lærleggshálsi og lærhnútu eftir eins árs (frumgreining) og tveggja ára meðferð (Per-Protocol Population) í rannsókn BM 16550.

	Upplýsingar eftir eitt ár í rannsókn BM 16550		Upplýsingar eftir 2 ár í rannsókn BM 16550	
Meðaltal hlutfallslegra breytinga frá grunnlínu % [95 % CI]	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=377)	Bondenza 3 mg stungulyf á 3 mánaða fresti (N=365)	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=334)	Bondenza 3 mg stungulyf á 3 mánaða fresti (N=334)
Steinefnaþéttni í lendarhrygg L2-L4	3,8 [3,4; 4,2]	4,8 [4,5; 5,2]	4,8 [4,3; 5,4]	6,3 [5,7; 6,8]
Steinefnaþéttni mjaðmar í heild	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
Steinefnaþéttni í lærleggshálsi	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
Steinefnaþéttni í lærhnútu	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Ennfremur reyndist Bondenza 3 mg stungulyf á þriggja mánaðafresti betra en íbandrónsýra 2,5 mg til inntöku daglega fyrir aukningu á steinefnaþéttni í lendarhrygg við fyrirfram ákveðna greiningu eftir eitt ár, $p < 0,001$ og eftir tvö ár, $p < 0,001$.

Hjá 92,1 % sjúklinga sem fengu 3 mg stungulyf á þriggja mánaða fresti jókst eða hélst steinefnaþéttni í lendarhrygg eftir eins árs meðferð (þ.e. sýndu svörum) borið saman við 84,9 % sjúklinga sem fengu 2,5 mg daglega til inntöku ($p = 0,002$). Eftir tveggja ára meðferð höfðu 92,8 % sjúklinga sem fengu

3 mg stungulyf og 84,7 % sjúklinga sem fengu 2,5 mg til inntöku aukið eða viðhaldið steinefnabéttni í lendarhrygg ($p=0,001$).

Fyrir steinefnabéttni í mjöðm í heild sýndu 82,3 % sjúklinga sem fengu 3 mg stungulyf á þriggja mánaða fresti svörun eftir eitt ár, borið saman við 75,1 % sjúklinga sem fengu 2,5 mg daglega til inntöku ($p=0,02$). Eftir tveggja ára meðferð höfðu 85,6 % sjúklinga sem fengu 3 mg stungulyf og 77,0 % sjúklinga sem fengu 2,5 mg til inntöku aukið eða viðhaldið steinefnabéttni í mjöðm ($p=0,004$).

Hlutfall sjúklinga sem juku eða héldu steinefnabéttni eftir eitt ár bæði fyrir lendarhrygg og mjöðm í heild var 76,2 % fyrir hópinn sem fékk 3 mg stungulyf á þriggja mánaða fresti og 67,2 % fyrir hópinn sem fékk 2,5 mg til inntöku daglega ($p=0,007$). Að tveimur árum liðnum uppfylltu 80,1 % sjúklinga í hópnum sem fékk 3 mg stungulyf á þriggja mánaða fresti þessa skilgreiningu og 68,8 % í hópnum sem fékk 2,5 mg daglega ($p=0,001$).

Lífefnafræðileg merki umsetningar beina

Klínískt mikilvæg minnkun á CTX gildum í sermi kom fram við öll tímastig mælingar. Eftir 12 mánuði var miðgildi hlutfallslegra breytinga frá grunnlínu -58,6 % fyrir 3 mg inndælingu í bláæð á þriggja mánaða fresti og -62,6 % fyrir 2,5 mg til inntöku daglega. Auk þess sýndu 64,8 % sjúklinga sem fengu 3 mg inndælingu á þriggja mánaða fresti svörun (skilgreint sem minnkun ≥ 50 % frá grunnlínu) borið saman við 64,9 % sjúklinga sem fengu 2,5 mg daglega til inntöku. Minnkun CTX í sermi var viðhaldið á tveimur árum þar sem meira en helmingur sjúklinga sýndi svörun í báðum meðferðarhópnum.

Byggt á niðurstöðum rannsóknar BM 16550 er gert ráð fyrir að Bonanza 3 mg inndæling í bláæð á þriggja mánaða fresti sé að minnsta kosti jafn áhrifarík við inndrun á beinbrotum og skömmun íbandrónsýru í 2,5 mg til inntöku daglega.

Íbandrónsýra 2,5 mg töflur daglega

Í upphaflegri þriggja ára, slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu á beinbrotum (MF 4411), var sýnt fram á tölfræðilega marktæka lækkun í tíðni nýrra röntgenmyndastaðfesta, formældra og klínískra samfallsbrota í hrygg sem skipti lækisfræðilegu máli (Tafla 3). Í þessari rannsókn var íbandrónsýra metin við skammta til inntöku sem námu 2,5 mg á dag og 20 mg öðru hvoru sem rannsóknarskammt. Íbandrónsýra var tekin 60 mínútum áður en fyrsta matar eða drykkjar dagsins var neytt (fasta eftir skammt). Í rannsókninni tóku þátt konur frá 55 til 80 ára aldri a.m.k. 5 árum eftir tíðahvörf þeirra, sem höfðu steinefnabéttni (BMD) í lendarhrygg sem var -2 til -5 staðalfrávikum undir meðaltali fyrir konur fyrir tíðahvörf (T-stig) í a.m.k. einum hryggjarlið [L1-L4] og sem höfðu orðið fyrir einu til fjórum samfallsbrotum í hrygg. Allir sjúklingarnir fengu 500 mg af kalki og 400 a.e. af D-vítamíni á dag. Virkni var metin hjá 2928 sjúklingum. Með íbandrónsýru 2,5 mg gefin daglega var sýnt fram á tölfræðilega marktæka og lækisfræðilega mikilvæga lækkun á tíðni nýrra samfallsbrota í hrygg. Meðferðin dró úr tíðni nýrra, röntgenmyndastaðfesta samfallsbrota í hrygg um sem svaraði 62 % ($p=0,0001$) á þeim þremur árum sem rannsóknin stóð. Vart varð við hlutfallslega minnkun á hættu sem svaraði 61 % eftir 2 ár ($p=0,0006$). Enginn tölfræðilega marktækur munur kom fram eftir 1 ár meðferðar ($p=0,056$). Brotahindrandi áhrif héldust stöðug á rannsóknartímanum. Ekkert benti til að áhrifin minnkuðu eftir því sem á tímann leið.

Einnig dró marktækt úr tíðni klínískra samfallsbrota í hrygg um 49 % eftir 3 ár ($p=0,011$). Öflug áhrif á samfallsbrot endurspeglast enn fremur í að tölfræðilega marktækt dró úr lækkun líkamshæðar hjá sjúklingum samanborið við lyfleysu ($p<0,0001$).

Tafla 3: Niðurstöður úr 3 ára beinbrotarannsókninni MF 4411 (%; 95 % CI)

	Lyfleysa (N=974)	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=977)
Hlutfallsleg minnkun áhættu Ný, formmæld samfallsbrot		62 % (40,9; 75,1)
Tíðni nýrra formmældra samfallsbrota	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Hlutfallsleg minnkun áhættu klínískra samfallsbrota		49 % (14,03; 69,49)
Tíðni klínískra samfallsbrota	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu lendarhryggjarliða á 3. ári	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu mjaðmar í heild á 3. ári	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Meðferðaráhrif íbandrónsýru voru metin frekar í greiningu á undirhópi sjúklinga sem höfðu við grunnlínu T-gildi steinefnaþéttni lendarhryggjarliða undir -2,5 (tafla 4). Minnkun í hættu á samfallsbrotum var í samræmi við það sem kemur fram hjá heildarhópnun.

Tafla 4: Niðurstöður úr 3 ára beinbrotarannsókninni MF 4411 (%; 95 % CI) fyrir sjúklinga með T-gildi steinefnaþéttni lendarhryggjarliða undir -2,5 við grunnlínu.

	Lyfleysa (N=587)	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=575)
Hlutfallsleg minnkun áhættu Ný, formmæld samfallsbrot		59 % (34,5; 74,3)
Tíðni nýrra formmældra samfallsbrota	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Hlutfallsleg minnkun áhættu klínískra samfallsbrota		50 % (9,49; 71,91)
Tíðni klínískra samfallsbrota	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu lendarhryggjarliða á 3. ári	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu mjaðmar í heild á 3. ári	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

Í heildarþýði sjúklinga í rannsókninni MF4411 kom ekki fram fækkun á fjölda brota utan hryggs, hins vegar virtist dagleg gjöf íbandrónsýru vera áhrifarík hjá undirhópi í mikilli áhættu (BMD T-stig í lærlegghálsi < -3,0), þar sem fram kom að hætta á broti utan hryggjar minnkaði um 69%.

Dagleg meðferð með íbandrónsýru 2,5 mg töflum til inntöku olli stigvaxandi aukningu á beinasteinefnaþéttni hryggjarliða og annarra beina.

Aukning á steinefnaþéttni í lendarhrygg á þriggja ára tímabili samanborið við lyfleysu var 5,3 % og 6,5 % samanborið við grunnlínu. Aukning á mjaðmarsvæði samanborið við grunnlínu var 2,8 % í lærlegghálsi, 3,4 % í mjöðm og 5,5 % í lærhnútu.

Eins og gert var ráð fyrir varð bæling á lífefnafræðilegum merkjum um umsetningu beina (svo sem CTX í þvagi og osteókalín í sermi) niður í þau gildi sem voru fyrir tíðahvörf og náði bælingin hámarki innan 3 - 6 mánaða tímabils við notkun íbandrónsýru 2,5 mg daglega.

Klínískt mikilvæg lækkun á lífefnafræðilegum merkjum um umsetningu beina sem nam 50 % kom fram strax einum mánuði eftir að meðferð með íbandrónsýru 2,5 mg hófst.

Börn

Engar rannsóknir voru gerðar á Bondenza hjá börnum, því eru engar upplýsingar til varðandi verkun eða öryggi hjá þessum sjúklingahópi.

5.2 Lyfjahvörf

Helstu lyfjafræðilegu áhrif íbandrónsýru á bein eru ekki í beinum tengslum við raunverulega plasmaþéttni, eins og sýnt hefur verið fram á í ýmsum rannsóknum á dýrum og mönnum.

Plasmaþéttni íbandrónsýru eykst í réttu hlutfalli við skammt eftir gjöf 0,5 mg til 6 mg í bláæð.

Frásog

Á ekki við.

Dreifing

Eftir almenna útsetningu í upphafi binst íbandrónsýra hratt við bein eða er skilin út í þvagi. Í mönnum er sýnilegt endanlegt dreifingarrúmmál a.m.k. 90 l og það magn skammts sem kemst í bein er áætlað 40 - 50 % af skammti í blóðrás. Próteinbinding í plasma manna er um 85 % - 87 % (ákvarðað in vitro við þéttni meðferðarskammta íbandrónsýru) og því eru ekki miklir möguleikar á milliverkunum við önnur lyf af völdum tilfærslu.

Umbrot

Engar vísbendingar eru um að íbandrónsýra umbroti í dýrum eða mönnum.

Útskilnaður

Íbandrónsýra er fjarlægð úr blóðrásinni með beinafrásogi (áætlað um 40 - 50% hjá konum eftir tíðahvörf) og afgangurinn útskilst óbreyttur um nýru.

Þeir helmingunartímar sem vart hefur orðið við spanna vítt bil, sýnilegur helmingunartími er yfirleitt á bilinu 10 - 72 klukkustundir. Þar sem reiknuð gildi eru að mestu leyti fall af tímalengd rannsóknar, skammts sem er notaður og nákvæmni prófana er raunverulegur helmingunartími líklega talsvert lengri, eins og fyrir önnur bisfosfónöt. Fyrstu plasmagildi falla fljótt og ná 10 % af hámarksgildunum á 3 og 8 klukkustundum, eftir því hvort lyfið er gefið í æð eða til inntöku.

Heildarúthreinsun íbandrónsýru er lág og eru meðalgildi á bilinu 84 - 160 ml/mín. Nýrnaúthreinsun (um 60 ml/mín. hjá heilbrigðum konum eftir tíðahvörf) nemur 50 - 60 % af heildarúthreinsun og er háð kreatínínúthreinsun. Munurinn á sýnilegri heildarúthreinsun og nýrnaúthreinsun er talinn endurspegla upptöku í bein.

Seytingarferlið fyrir brotthvarf um nýru virðist ekki fela í sér þekkt flutningskerfi fyrir sýrur eða basa sem taka þátt í útskilnaði annarra virkra efna. Að auki hindrar íbandrónsýra ekki helstu P450 ísóensím í lifur manna og hún örvar ekki cytókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum.

Lyfjahvörf við sérstakar klínískar aðstæður

Kyn

Lyfjahvörf íbandrónsýru eru svipuð hjá körlum og konum.

Kynþættir

Engin vísbending er um mun milli kynþátta sem skiptir klínísku máli milli einstaklinga af asískum uppruna og af hvítum kynþætti hvað varðar íbandrónsýru. Fyrirliggjandi upplýsingar um sjúklinga af afrískum uppruna eru takmarkaðar.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Nýrnaúthreinsun íbandrónsýru hjá sjúklingum með mismunandi mikla skerðingu í nýrnastarfsemi er línulega tengd kreatínínúthreinsun (CLcr).

Ekki er nauðsynlegt að stilla skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi (CLcr $\geq$ 30 ml/mín.).

Einstaklingar með alvarlega nýrnabilun (CLcr minna en 30 ml/mín.) sem fengu daglega 10 mg af íbandrónsýru til inntöku í 21 dag voru með tvisvar til þrisvar sinnum hærri plasmabéttni en einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi og heildarúthreinsun íbandrónsýru var 44 ml/mín. Eftir að 0,5 mg af íbandrónsýru höfðu verið gefin í æð, lækkaði heildarúthreinsun, nýrnaúthreinsun og úthreinsun utan nýrna um 67 %, 77 % og 50 %, hver um sig, hjá sjúklingum með alvarlega nýrnabilun, en lyfið þoldist ekki verr þótt aukning væri á útsetningu. Vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu er ekki mælt með Bondenza fyrir einstaklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og kafla 4.4). Lyfjahlvörf íbandrónsýru voru aðeins metin hjá fáum sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem meðhöndlaður var með blóðskilun, því eru lyfjahlvörf íbandrónsýru hjá sjúklingum sem ekki fara í blóðskilun ekki þekkt. Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir á ekki að nota íbandrónsýru hjá öllum sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2)

Engar upplýsingar um lyfjahlvörf liggja fyrir varðandi íbandrónsýru hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Lifrin gegnir ekki marktæku hlutverki við úthreinsun íbandrónsýru sem umbrotnar ekki, heldur hreinsast út með útskilnaði um nýru og upptöku í bein. Því er ekki nauðsynlegt að stilla skammta hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Aldraðir (sjá kafla 4.2)

Í fjölbreytugreiningu reyndist aldur ekki vera sjálfstæður þáttur þeirra lyfjahvarfagilda sem rannsökuð voru. Þar sem nýrnastarfsemi minnkar með aldri er nýrnastarfsemi eini þátturinn sem taka þarf tillit til (sjá kaflann um skerta nýrnastarfsemi).

Börn (sjá kafla 4.2 og 5.1)

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Bondenza hjá þessum aldurshópi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eitúráhrif, t.d. merki um nýrnaskemmdir, sáust aðeins hjá hundum við skammta sem er taldir eru vera það miklu stærri en hámarksskammtar fyrir menn, að litlu skipti fyrir klíníska notkun.

Stökkbreytingarvaldar/Krabbameinsvaldar:

Ekki varð vart við vísbendingu um hugsanlega krabbameinsvalda. Prófanir á eitúráhrifum á erfðaeefni leiddu ekki í ljós neinar vísbendingar um verkun íbandrónsýru á erfðaeefni.

Eitúráhrif á æxlun:

Sértækar rannsóknir á þriggja mánaða skammtaáætlun hafa ekki verið gerðar. Í rannsóknum á daglegri skömmtun í bláæð voru engar vísbendingar um bein eitúráhrif á fóstur eða vansköpunaráhrif hjá rottum og kaninum sem fengu íbandrónsýru. Það dró úr aukningu líkamsþyngdar hjá F₁ afkvæmum rotta. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf um munn voru áhrif á frjósemi þau að fengmissir fyrir hreiðrun jókst við skammta 1 mg/kg/dag og hærri. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf í bláæð, minnkaði íbandrónatsýra sæðistölu við skammtana 0,3 og 1 mg/kg/dag og minnkaði frjósemi hjá karlkyns rottum við 1 mg/kg/dag og hjá kvenkyns rottum við 1,2 mg/kg/dag. Aðrar aukaverkanir íbandrónsýru í rannsóknum á eitúráhrifum á æxlun í rottum voru þær sömu og eiga við bisfosfónöt

almennt. Þær taka til færri bólfestustaða, truflana á eðlilegum burði (erfið fæðing) og aukinna breytinga á innnyflum (nýrnaskjóðu þvagpípu heilkenni/renal pelvis ureter syndrome).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Ísediksýra
Natríumacetat þríhýdrat
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Bondenza stungulyf, lausn, má ekki blanda með lausnum sem innihalda kalsíum eða öðrum lyfjum til lyfjagjafar í bláæð.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfylltar sprautur (5 ml) gerðar úr litlausu gleri af tegund I, grái gúmmítappinn á stimplinum og lokið eru úr flúororesínhúðuðu bútýl gúmmí, sem innihalda 3 ml af stungulyfi, lausn. Pakkar sem innihalda 1 áfyllta sprautu og 1 nál eða 4 áfylltar sprautur og 4 nálar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Þegar lyfið er gefið í fyrirliggjandi innrennslislínu í bláæð, á innrennslislausnin að vera annað hvort jafnþrýstin saltlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn. Þetta á einnig við um lausnir sem notaðar eru til þess að skola fiðrillið og önnur áhöld.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Halda skal losun lyfjaefna í umhverfið í lágmarki.

Fylgja á eftirfarandi leiðbeiningum ítarlega við notkun og förgun sprautunála og annarra beittra hluta sem notaðir eru við lækningar eða lyfjagjöf:

- Aldrei skal nota sprautur og nálar aftur.
- Setjið allar notaðar nálar og sprautur í nálabox (einnota stunguhelt ílát).
- Geymið boxið þar sem börn ná ekki til.
- Setjið ekki nálabox í heimilissorp.
- Fargið fullum nálaboxum í samræmi við gildandi reglur eða samkvæmt leiðbeiningum frá heilbrigðisstarfsmanni.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/266/005
EU/1/03/266/006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. febrúar 2004
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. febrúar 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimsíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TÁKMARKANIR Á
AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Filmuhúðaðar töflur:

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

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu:

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát, sem er í kafla 1.8.1 í markaðsleyfinu, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem tilgreindar eru í lyfjagátaráætlun og áætlun um eftirlit með verkun eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2. í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) samþykkir.

Í samræmi við „CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use“ skal leggja sérhverja uppfærslu á áætlun um áhættustjórnun fram samtímis næstu samantekt um öryggi lyfsins (PSUR).

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Þegar nýjar upplýsingar berast sem geta haft áhrif á þekkt öryggi við notkun lyfsins, áætlun um lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu
- Innan 60 daga frá því að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við þær kröfur sem koma fram á lista EURD (Union reference dates) í grein nr. 107c(7) í tilskipun nr. 2001/83/EC sem finna má á heimasíðu EMA.

- **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Á ekki við.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Bondenza 150 mg filmuhúðaðar töflur
Íbandrónsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af íbandrónsýru (sem natríum mónóhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Töflurnar innihalda líka laktósa. Sjá fekari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
1 filmuhúðuð tafla
3 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki sjúga, tyggja eða mylja töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Mánaðarleg tafla
Til inntöku

1. mánuður _/_/_ 3 filmuhúðaðar töflur
2. mánuður _/_/_ 6 filmuhúðaðar töflur
3. mánuður _/_/_ 9 filmuhúðaðar töflur

Skráðu hjá þér dagsetninguna þegar þú tekur töfluna

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/266/003 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/03/266/004 3 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEIÐINGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Bondenza 150 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUPAKKNINGUM EÐA STRIMLUM

Þynna

1. HEITI LYFS

Bondenza 150 mg filmhúðaðar töflur
Íbandrónsýra

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration Ltd.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Bondenza 3 mg stungulyf, lausn
Íbandrónsýra

2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta með 3 ml af lausn inniheldur 3 mg af íbandrónsýru (sem 3,375 mg natríum einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig natríumklóríð, ísediksýru, natríumacetate þríhýdrat, vatni fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta + 1 nál

4 áfylltar sprautur + 4 nálar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG KOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Eingöngu til notkunar í bláæð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/266/005 1 áfyllt sprauta
EU/1/03/266/006 4 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

[Fallist hefur verið á rök fyrirundanþágu frá kröfu um blindraletur.]

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLTAR SPRAUTUR

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Bondenza 3 mg stungulyf, lausn
Íbandrónsýra
Einungis til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3 mg/3 ml

6. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Bondenza

150 mg filmuhúðaðar töflur
Íbandrónsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

Hvernig skipuleggja má töku Bondenza

með afrífanlegum límmiðum til þess að merkja á dagatalið

1. Upplýsingar um Bondenza og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Bondenza
3. Hvernig nota á Bondenza
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Bondenza
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Bondenza og við hverju það er notað

Bondenza tilheyrir flokki lyfja sem kallast bishfosfónöt. Það inniheldur virka innihaldsefnið íbandrónsýru.

Bondenza getur snúið við beintapi með því að stöðva meira beintap og auka beinmassa hjá flestum konum sem taka það, jafnvel þó að þær sjái ekki eða finni muninn þar á. Bondenza getur minnkað líkur á beinbrotum (sprungum). Svín hefur verið fram á að hætta á brotum í hrygg minnkar en ekki hætta á mjaðmarbrotum.

Bondenza er ávísað til að meðhöndla beinþynningu eftir tíðahvörf vegna aukinnar hættu á beinbrotum. Við beinþynningu gisna beinin og verða veikbygðari, en það er algengt hjá konum eftir tíðahvörf. Við tíðahvörf hætta eggjastokkar konunnar að framleiða kvenhormónið, östrógen, sem stuðlar að heilbrigði beinagrindarinnar.

Því fyrr sem tíðahvörf verða hjá konunni, því meiri hætta er á beinbrotum vegna beinþynningar. Aðrir þættir sem aukið geta hættuna á beinbrotum eru:

- skortur á kalki og D-vítamíni í fæðu
- reykingar eða óhófleg áfengisneysla
- of lítið af gönguferðum eða annarri líkamlegri áreynslu
- fjölskyldusaga um beinþynningu

Heilbriggt líferni stuðlar einnig að því að ávinningur verði sem mestur af meðferðinni. Með þessu er átt við

- neyslu alhliða kalk- og D-vítamínríkrar fæðu
- gönguferðir eða aðra líkamlega áreynslu
- að reykja ekki og halda áfengisneyslu í hófi.

2. Áður en byrjað er að nota Bondenza

Ekki má taka Bondenza

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir íbandrónsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ákveðin vandamál í vélinda svo sem þrengsli eða kyngingarerfiðleika.
- ef þú getur ekki staðið eða setið upprétt(ur) í að minnsta kosti eina klukkustund (60 mínútur) í einu.
- **ef þú ert með eða hefur verið með lágt kalsíum í blóði.** Vinsamlega hafið samband við lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Sumir þurfa að gæta sérstakrar varúðar við notkun Bondenza. Leitaðu ráða hjá læknum áður en Bondenza er notað:

- ef um er að ræða nokkrar truflanir á efnaskiptum steinefna (svo sem D-vítamínskort).
- ef nýrnastarfsemi er ekki eðlileg.
- ef þú ert með kyngingarörðuleika eða meltingarópægindi.
- Ef þú ert í meðferð hjá tannlækni eða átt að fara í tannaðgerð áttu að segja tannlæknum að þú sért á meðferð með Bondenza.

Erting, bólga eða sáramyndun í vélinda, oft með einkennum um mikinn verk fyrir brjósti, mikinn verk eftir að hafa kyngt mat og/eða drykk, mikil ógleði eða uppköst geta komið fram, einkum ef þú drekkur ekki fullt glas af vatni og/eða ef þú leggst niður innan klukkustundar frá töku Bondenza. Ef þessi einkenni koma fram, áttu að hætta að taka Bondenza og láta læknið strax vita (sjá kafla 3).

Börn og unglingar

Bondenza er ekki ætlað til notkunar fyrir börn eða unglinga yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Bondenza

Látið læknið eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sérstaklega:

- **Fæðubótarefni sem innihalda kalk, magnesíum, járn eða ál**, þar sem þau geta mögulega haft áhrif á verkun Bondenza.
- Asetýlsalisýlsýru og önnur bólgueyðandi verkjalyf (NSAIDs) (að meðtöldu íbúprófeni, díklófenak natrium og naproxeni) geta ert maga og þarma. Bisfosfónöt (eins og Bondenza) geta einnig gert það. Því þarf að gæta sérstakrar varúðar ef verkjalyf eða bólgueyðandi lyf eru tekin samhliða Bondenza.

Eftir að búið er að gleypa mánaðarlegu Bondenza töfluna á að **bíða í eina klukkustund með að taka önnur lyf**, þar með talda töflur eða lyf við meltingartruflunum, fæðubótarefni með kalki eða vítamín.

Notkun Bondenza með mat eða drykk

Ekki skal taka Bondenza með mat. Bondenza hefur minni áhrif ef það er tekið með mat.

Drekka má venjulegt vatn en enga aðra drykki (sjá 3. Hvernig nota á Bondenza).

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki skal taka Bondenza á meðgöngu eða meðan á brjóstgjöf stendur. Konur með barn á brjósti geta þurft að hætta því til að taka Bondenza.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Það má aka og nota vélar þar sem búið er við að Bondenza hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla.

Bondenza inniheldur mjólkursykur.

Ef lækinn hefur sagt þér að þú þolir ekki eða getir ekki melt ákveðnar sykrur (þ.e. ef þú hefur galaktósa óþol, Lapp laktasa skort eða ert með glúkósa-galaktósa vanfrásog), talaðu við lækinn áður en þú tekur lyfið.

3. Hvernig nota á Bondenza

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur af Bondenza er ein tafla í mánuði.

Taka mánaðarlegrar töflu

Áríðandi er að fylgja eftirfarandi leiðbeiningum vandlega. Þær eru til þess gerðar að stuðla að því að Bondenza taflan komist hratt niður í maga svo minni líkur séu á að hún valdi ertingu.

- **Taka skal eina Bondenza 150 mg töflu einu sinni í mánuði.**
- **Velja skal dag í mánuðinum** sem auðvelt er að muna. Þú getur valið annaðhyort sömu dagsetninguna (t.d. fyrsta dag hvers mánaðar) eða sama dag (t.d. fyrsta sunnudag í hverjum mánuði) til þess að taka Bondenza töfluna. Velja á dagsetningu sem heitast þínum venjum.
- Taka skal Bondenza töfluna **a.m.k. 6 klukkustundum eftir síðustu neyslu matar** eða drykkjar, að undanskildu vatni.
- Taka skal Bondenza töfluna
 - **eftir að farið er á fætur á morgnana** og
 - **áður en nokkuð annað er borðað eða drukkið** (á fastandi maga)
- **Gleypa skal töfluna með fullu glasi af vatni** (a.m.k. 180 ml)

Ekki má taka töfluna með kalsíumríkuvatni, ávatasafa eða neinum öðrum drykkjum.

Ef mikið magn kalsíums í kranavatni er talið vera áhyggjuefni er ráðlagt að nota vatn á flöskum sem inniheldur lítið magn steinefna.

- **Gleypa skal töfluna í heilu lagi** - ekki á að tyggja hana, mylja eða láta hana leysast upp í munninum.
- **Næstu klukkustund (60 mínútur)** eftir að taflan hefur verið tekin
 - **á ekki að leggjast**; ef ekki er verið í uppréttri stöðu (standandi eða sitjandi) gæti hluti lyfsins minnið aftur upp í vélindað



- **á ekki að borða neitt**



- **á ekki að drekka neitt** (nema venjulegt vatn ef þörf er á)
- **á ekki að taka önnur lyf**

- Þegar klukkustund er liðin, má neyta fyrsta matar og drykkjar dagsins. Þegar búið er að borða er í lagi að leggjast ef þess er óskað og taka þau lyf önnur sem taka þarf.

Ekki á að taka töfluna fyrir svefn eða áður en farið er á fætur á morgnana.

Áframhaldandi taka Bondenza

Áríðandi er að halda áfram að taka Bondenza í hverjum mánuði, eins lengi og lyfjaávisunin frá læknum segir fyrir um. Einungis er hægt að meðhöndla beinþynningu með Bondenza meðan lyfið er tekið.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef fleiri en ein tafla hafa óvart verið teknar, **skal drekka fullt glas af mjólk og hafa strax samband við lækinn.**

Ekki á að framkalla uppköst eða leggjast fyrir; það gæti valdið því að Bondenza erti vélindað.

Ef gleymist að taka Bondenza

Ef gleymist að taka töflu að morgni þess dags sem hefur verið valinn **á ekki að taka töflu síðar um daginn.** Þess í stað á að fletta upp í dagatalinu til að finna út hvenær næsti áætlaði skammtur er:

Ef næsti áætlaði skammtur er innan 1 til 7 daga...

Bíða á þar til næsti skammtur er áætlaður og taka hann eins og venjulega. Síðan á að halda áfram að taka eina töflu einu sinni í mánuði á áætluðum dögum sem merktar hafa verið á dagatalið.

Ef næsti áætlaði skammtur er eftir meira en 7 daga...

Taka á eina töflu að morgni næsta dags eftir að munað er eftir því; síðan á að halda áfram að taka eina töflu einu sinni í mánuði á áætluðum dögum sem merktar hafa verið á dagatalið.

Aldrei á að taka tvær töflur af Bondenza innan sömu viku.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ræddu tafarlaust við hjúkrunarfræðing eða lækni ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana - þú gætir þurft á bráðri lækniáðstoð að halda:

Algengar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- flensulík einkenni, þar með talin hiti, titringur og skjálfti, vanlíðan, beinverkur og verkir í vöðvum og liðum. Talaðu við hjúkrunarfræðing eða lækni ef einhver einkenni verða alvarleg eða vara lengur en tvo daga.
- útbrot. Þetta gætu verið ofnæmisviðbrögð við lyfinu.

Sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- mikill verkur í fyrir brjósti, mikill verkur eftir að hafa kyngt mat eða drykk, mikil ógleði eða uppköst, erfiðleikar við að kyngja. Þú gætir haft alvarlega bólgu í vélinda, hugsanlega með sárum eða hindrun í vélinda.

Mjög sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- kláði, þroti í andliti, vörum, tungu og hálsi, ásamt öndunarerfiðleikum.
- viðvarandi sársauki og bólga í auga.
- nýr verkur, máttleysi eða óþægindi í læri, mjöðm eða nára. Þetta geta verið snemmbúnar vísbendingar um hugsanlegt óvenjulegt brot á lærleggnum.

Koma örsjaldan fyrir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- verkur eða sárindi í munni eða kjálka. Þú gætir verið með snemmbúin einkenni alvarlegs sjúkdóms í kjálka (beindrep í kjálka).
- alvarleg, hugsanlega lífshættuleg ofnæmisviðbrögð

Aðrar mögulegar aukaverkanir

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- höfuðverkur
- brjóstsviði, óþægindi við að kyngja, magaverkur (mögulega vegna bólgu í maga), meltingartregða, ógleði, niðurgangur
- magakrampar, stirðleiki í liðum og útlimum

Sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- sundl
- vindgangur (fret, uppþemba)
- bakverkur
- þreyta, uppgefinn

Mjög sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- bólga í skeifugörn (fyrsti hluti þarma) sem veldur kviðverk
- ofsakláði

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

5. Hvernig geyma á Bondenza

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Engin sérstök fyrirbætur eru um geymsluástæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir Fyrnist/EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig best er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Bondenza inniheldur

- Virka innihaldsefnið er íbandrónsýra. Ein tafla inniheldur 150 mg af íbandrónsýru (sem natríum einhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni: Laktósa, einhýdrat, póvídón, örkristallaður sellulósi, krosþóvídón, sterínsýra hreinsuð, vatnsfrí kísilkvoða.

Töfluhúð: Hýprómellósi, títaníum tvíoxíð (E 171), talkúm, makrógól 6000

Lýsing á útliti og pakkningastærðir

Bondenza töflur eru hvítar eða beinhvítar, aflangar og merktar „BNVA“ á annarri hliðinni og „150“ á hinn hliðinni. Töflurnar fást í þynnum sem innihalda 1 eða 3 töflur. Ekki er víst að allar pakkningar séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 112 401

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Faes Farma, S.A.
Tel: +34 - 94 481 83 00

Portugal

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

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Tel: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

G.A Stamatis & Co.(Cyprus) Ltd

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 – 6 7039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”

Tel: +370 5 2546799

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/AAAA}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

TEXTI FYRIR MINNISLÍMMIÐA

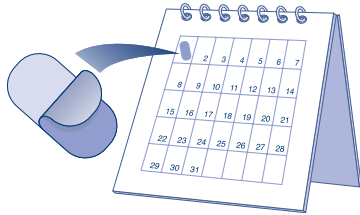
HVERNIG SKIPULEGGJA MÁ TÖKU BONDENZA

Skammtur af Bondenza er ein tafla í mánuði. Veldu einn dag í mánuði sem auðvelt er að muna:

- annað hvort sömu dagsetningu (t.d. fyrsti dagur hvers mánaðar)
- eða sama dag (t.d. fyrsta sunnudag hvers mánaðar).

Notaðu afrífanlegu límmiðana til þess að merkja við dagsetningarnar á dagatalinu.

Þegar tafla hefur verið tekin á að setja hak í reitinn á límmiðanum.



LÍMMIÐAR FYRIR DAGATAL

Mánaðarleg tafla

Mánaðarleg tafla

Mánaðarleg tafla

Bondenza

Bondenza

Bondenza

Mikilvægt er að halda áfram að taka Bondenza í hverjum mánuði.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Bondenza 3 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu Íbandrónsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Bondenza og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Bondenza
3. Hvernig nota á Bondenza
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Bondenza
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Bondenza og við hverju það er notað

Bondenza tilheyrir flokki lyfja sem kallast bisfosfónöt. Það inniheldur virka innihaldsefnið íbandrónsýru.

Bondenza getur snúið við beintapi með því að stöðva meira tap á beinum og auka beinmassa hjá flestum konum sem taka það, jafnvel þó að þær sjá ekki eða finni muninn þar á. Bondenza getur minnkað líkur á beinbrotum (sprungum). Sýnt hefur verið fram á að hætta á brotum í hrygg minnkar en ekki hætta á mjaðmarbrotum.

Bondenza 3 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu er lausn til inndælingar í bláæð af heilbrigðisstarfsmanni. **Ekki dæla Bondenza sjálf/ur.**

Bondenza er ávísað til að meðhöndla beinþynningu eftir tíðahvörf vegna aukinnar hættu á beinbrotum. Við beinþynningu gisna beinin og verða veikbygðari, en það er algengt hjá konum eftir tíðahvörf. Við tíðahvörf hætta eggjastokkar konunnar að framleiða kvenhormónið, östrógen, sem stuðlar að heilbrigði beinagrindarinnar.

Því fyrr sem tíðahvörf verða hjá konunni, því meiri hætta er á beinbrotum vegna beinþynningar. Aðrir þættir sem aukið geta hættu á beinbrotum eru:

- skortur á kalki og D-vítamíni í fæðu
- sígarettureykingar eða óhófleg áfengisneysla
- of lítið af gönguferðum eða annarri líkamlegri áreynslu
- fjölskyldusaga um beinþynningu

Heilbriggt líferni stuðlar einnig að því að ávinningur verði sem mestur af meðferðinni. Með þessu er átt við

- neyslu alhliða kalk- og D-vítamínríkrar fæðu
- gönguferðir eða líkamlega áreynslu
- að reykja ekki og halda áfengisneyslu í hófi.

2. Áður en byrjað er að nota Bondenza

Ekki má nota Bondenza

- ef þú ert með eða hefur verið með lágt kalsíum í blóði. Hafið samband við lækinn.
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir íbandrónsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Sumir sjúklingar þurfa að gæta sérstakrar varúðar við notkun Bondenza. Leitaðu ráða hjá læknum áður en Bondenza er notað:

- ef þú ert með eða hefur haft nýrnavandamál, nýrnabilun eða hefur þurft á blóðskilun að halda eða ef þú ert með einhvern annan sjúkdóm sem getur haft áhrif á nýrun.
- ef þú ert með einhverjar truflanir á efnaskiptum steinefna (svo sem D-vítamínskort).
- Taka á kalk og D-vítamín uppbót á meðan á meðferð með Bondenza stendur. Ef það er ekki mögulegt skal láta lækinn vita.
- Ef þú ert í meðferð hjá tannlækni eða átt að fara í tannaðgerð áttu að segja læknum að þú sért á meðferð með Bondenza.
- Ef þú ert með hjartasjúkdóma og lækinn hefur ráðlagt þér að lágmarka daglega vökvaneyslu.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg, stundum lífshættuleg, ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum sem hafa fengið íbandrónsýru í bláæð. Ef þú færð eitt af eftirfarandi einkennum, svo sem mæði/öndunarerfiðleika, herping í hálsi, bólga tungu, sundi, tilfinningu um meðvitundarleysi, roða eða þrota í andliti, útbrot á líkama, ógleði og uppköst skaltu hafa samstundis samband við lækinn eða hjúkrunarfræðing (sjá kafla 4).

Börn og unglingar

Bondenza er ekki ætlað til notkunar hjá börnum eða unglingum undir 18 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Bondenza

Látið lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

Ekki á að gefa Bondenza á meðgöngu eða ef möguleiki er á þungun. Konur með barn á brjósti þurfa að hætta brjóstagjöf til þess að fá Bondenza.

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Það má aka og nota vélar þar sem búist er við að Bondenza hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla.

Bondenza inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti (3 ml) þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

3. Hvernig nota á Bondenza

Ráðlagður skammtur af Bondenza til inndælingar í bláæð er 3 mg (1 áfyllt sprauta) á þriggja mánaða fresti.

Gefa á inndælinguna í bláæð af lækni eða hæfum/þjálfuðum heilbrigðisstarfsmanni.

Ekki á að gefa sjálfum sér stungulyfið.

Stungulyfið má einungis gefa í bláæð og ekki á annan stað í líkamanum.

Áframhaldandi notkun Bondenza

Til þess að hafa sem mestan ávinning af meðferðinni er áráðandi að halda áfram að fá Bondenza stungulyf á þriggja mánaða fresti eins lengi og lyfjaávisunin frá læknum segir fyrir um. Einungis er hægt að meðhöndla beinþynningu með Bondenza meðan meðferð er haldið áfram, jafnvel þó ekki sé hægt að sjá eða finna fyrir mun.

Þú skalt líka taka kalk og D-vítamín uppbót eins og lækinn hefur ráðlagt.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Lág gildi kalks, fosfats eða magnesíums í blóði geta komið fram. Læknirinn mun gera ráðstafanir til þess að leiðrétta slíkar breytingar og gæti gefið þér inndælingu sem inniheldur þessi steinefni.

Ef gleymist að nota Bondenza

Panta skal tíma til þess að fá næstu inndælingu eins fljótt og auðið er. Síðan á að fá inndælingu á þriggja mánaða fresti frá dagsetningu síðustu sprautu.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ræddu tafarlaust við hjúkrunarfræðing eða lækni ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana - þú gætir þurft á bráðari læknaðstoð að halda:

Algengar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- flensulík einkenni, þar með talin hiti, titringur og skjálfti, vanlíðan, þreyta, beinverkur og verkir í vöðvum og liðum. Talaðu við hjúkrunarfræðing eða lækni ef einhver einkenni verða alvarleg eða vara lengur en tvo daga.
- útbrot. Þetta gætu verið ofnæmisviðbrögð við lyfinu.

Mjög sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- kláði, þroti í andliti, vörum, tungu og hálsi, ásamt öndunarerfiðleikum. • viðvarandi sársauki og bólga í auga (ef langvarandi).
- nýr verkur, máttleysi eða óþægindi í læri, mjöðm eða nára. Þetta geta verið snemmbúnar vísbendingar um hugsanlegt óvenjulegt brot á lærleggnum.

Koma örsjaldan fyrir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- verkur eða sárindi í munni eða kjálka. Þú gætir verið með snemmbúin einkenni alvarlegs sjúkdóms í kjálka (beindrep í kjálka).
- alvarleg, hugsanlega lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 2).

Aðrar mögulegar aukaverkanir

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- höfuðverkur
- kviðverkur (eins og magabólga), meltingartregða, ógleði, niðurgangur eða harðlífi
- verkur í vöðvum, liðum eða baki
- þreyta, uppgefinn

Sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- bólga í bláæð
- sársauki eða meiðsli á stungustað

- beinverkur
- lasleiki

Mjög sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- ofsakláði

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

5. Hvernig geyma á Bondenza

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á sprautunni á eftir Fyrnist/EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Einstaklingurinn sem gefur lyfið á að farga ónotaðri lausn og setja sprautuna og nálina í viðeigandi ílát til förgunar.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Bondenza inniheldur

- Virka innihaldsefnið er íbandrónsýra. Ein áfyllt sprauta inniheldur 3 mg af íbandrónsýru í 3 ml af lausn (sem natríum einhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, eduksýra, natríumacetat þríhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Bondenza og pakkningsstærðir

Bondenza 3 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu er tær, litlaus lausn. Hver áfyllt sprauta inniheldur 3 ml af lausn. Bondenza er fáanlegt í pökkum sem innihalda 1 áfyllta sprautu og 1 nál eða 4 áfylltar sprautur og 4 nálar.

Ekki er víst að allar pakkningar séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 112 401

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Faes Farma, S.A.

Tel: +34 - 94 481 83 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Tel: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

G.A Stamatis & Co.(Cyprus) Ltd

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 739831

United Kingdom

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki.

UPPLÝSINGAR FYRIR HEILBRIGÐISSTARFSFÓLK

Vinsamlega lesið samantekt á eiginleikum lyfs fyrir nánari upplýsingar.

Gjöf Bondenza 3 mg stungulyfs, lausnar í áfylltri sprautu:

Bondenza 3 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu á að gefa með inndælingu í bláæð á 15 - 30 sekúndna tímabili.

Lausnin er ertandi, því er mikilvægt að fylgja nákvæmlega leiðbeiningum um lyfjagjöf í bláæð. Ef fyrir mistök er sprautað í vef umhverfis æðina geta sjúklingar fundið fyrir staðbundinni ertingu, verk og bólgu á stungustað.

Bondenza 3 mg stungulyfi, lausn í áfylltri sprautu **má ekki** blanda öðrum lausnum sem innihalda kalsíum (svo sem Ringer-Laktat lausn, kalsíumheparíni) eða öðrum lyfjum gefnum í bláæð. Þegar Bondenza er gefið í fyrirbyggjandi innrennislínu í bláæð, á innrennislíslausnin að vera annað hvort jafnþrýstin saltlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn.

Skammtar sem gleymast:

Ef skammtur gleymist á að gefa inndælinguna eins fljótt og auðið er. Síðan á að áætla inndælingar á þriggja mánaða fresti frá dagsetningu síðustu inndælingar.

Ofskömmtnun:

Engar sértækar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um meðferð við ofskömmtnun Bondenza.

Byggt á vitneskju um þennan flokk lyfja getur ofskömmtnun valdið blóðkalsíumlækkun, blóðfosfatlækkun og blóðmagnesiúmlækkun sem getur valdið náladofa. Í alvarlegum tilvikum getur þurft að gefa viðeigandi innrennislísláttamta í bláæð af kalsíumglúkónati, kalíum eða natríumfosfati og magnesiúmsúlfati.

Almennar ráðleggingar:

Bondenza 3 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu eins og önnur bisfosfónöt sem gefin eru í bláæð geta valdið tímabundinni lækkun í kalsíumþéttni í sermi.

Blóðkalsíumlækkun og aðrar truflanir á umbroti beina og steinefna ætti að meta og meðhöndla áður en meðferð með Bondenza stungulyfi í bláæð hefst. Fullnægjandi inntaka kalks og D-vítamíns er mikilvæg fyrir alla sjúklinga. Allir sjúklingar eiga að fá uppbót af kalki og D-vítamíni.

Sjúklinga með aðra sjúkdóma eða sem nota lyf, þar sem aukaverkanir á nýru eru mögulegar, á að hafa í reglulegu eftirliti í samræmi við staðlaðar venjur á meðan á meðferð stendur.

Ónotuðu stungulyfi, sprautu og nál á að farga í samræmi við gildandi reglur.