

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bondenza 150 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg ibandronskābes (*ibandronic acid*) (nātrija monohidrāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: satur 162,75 mg laktozes monohidrāta (kas atbilst 154,6 mg bezūdens laktozes).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes

Baltas vai gandrīz baltas iegarenas formas apvalkotās tabletes ar apzīmējumu “BNVA” vienā pusē un “150” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Osteoporozes ārstēšana sievietēm pēcmenopauzes periodā ar palielinātu lūzumu risku (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Pierādīta mugurkaula skriemeļu lūzumu riska samazināšana, nav pierādīta efektivitāte gūžas kaula kakliņa lūzumu novēršanā.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir pa vienai 150 mg apvalkotai tabletei reizi mēnesī. Tableti vēlams lietot vienā un tajā pašā datumā katru mēnesi.

Bondenza jālieto tukšā dūšā pēc nakts (vismaz 6 stundas bez ēšanas) un 1 stundu pirms dienas pirmās ēdienreizes vai šķidruma uzņemšanas (cita dzēriena, nevis ūdens lietošanas) (skatīt 4.5 apakšpunktu) vai pirms citu iekšķīgi lietojamu zāļu vai uztura bagātinātāju (tostarp kalcija) lietošanas.

Ja deva ir izlaista, pacientiem jānorāda lietot vienu Bondenza 150 mg tableti nākamā rītā, ja vien tuvāko 7 dienu laikā nav jālieto nākamā plānotā deva. Pacientiem pēc tam jāturpina lietot devu reizi mēnesī plānotajā datumā.

Ja nākamā plānotā deva jālieto 7 dienu laikā, pacientiem jāpagaida dienu, kad jāņem nākamo devu un tad jāturpina lietot vienu tableti reizi mēnesī, kā sākotnēji paredzēts.

Pacienti nedrīkst lietot divas tabletes vienā nedēļā.

Pacientiem papildus jāsaņem kalcijs un/vai D vitamīns, ja to uzņemšana ar uzturu nav pietiekama (skatīt 4.4 un 4.5 apakšpunktu).

Optimālais osteoporozes ārstēšanas laiks ar bifosfonātiem nav noteikts. Periodiski jāizvērtē nepieciešamība turpināt ārstēšanu, vadoties pēc katra slimnieka stāvokļa un izvērtējot ieguvuma/riska faktorus lietojot Bondenza, it īpaši pēc 5 vai vairāk gadu ilgas lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar pavājinātu nieru darbību

Bondenza neiesaka lietot pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks nekā 30 ml/min, jo nav pietiekamas klīniskās pieredzes (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, ja kreatinīna klīrenss ir 30 ml/min vai lielāks, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacienti ar pavājinātu aknu darbību

Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (vecumā > 65 gadiem)

Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Nav nozīmīgas pieredzes Bondenza lietošanai bērniem vecumā līdz 18 gadiem, un šajā populācijā Bondenza nav pētīts (skatīt 5.1 apakšpunktu un 5.2 apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

- Tabletes jānorij veselas, uzdzerot glāzi ūdens (180 – 240 ml), pacientam atrodoties sēdus vaistāvus stāvoklī. Nedrīkst izmantot ūdeni ar lielu kalcija koncentrāciju. Ja radās bažas, ka ūdensvada ūdenī, iespējams, ir augsts kalcija līmenis (ciets ūdens), ieteicams izmantot dzeramo ūdeni pudelē ar mazu minerālvielu saturu.
- Pacients nedrīkst atgulties 1 stundu pēc Bondenza lietošanas.
- Ūdens ir vienīgais dzēriens, ko drīkst lietot kopā ar Bondenza.
- Pacients nedrīkst sakost vai sūkāt tableti, jo var rasties čūlas mutes dobumā un rīklē.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret ibandronskābi un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Hipokalcēmija.
- Barības vada patoloģijas, kas kavē tā iztukšošanos, piemēram, sašaurinājums vai ahalāzija.
- Nespēja vismaz 60 minūtes nostāvēt vai nosēdēt vertikāli.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipokalcēmija

Pirms Bondenza terapijas uzsākšanas jānovērš hipokalcēmija. Efektīvi jāārstē arī citi kaulu un minerālvielu metabolisma traucējumi. Ir svarīgi visiem pacientiem lietot pietiekamu kalcija un D vitamīna daudzumu.

Kuņģa-zarnu trakta kairinājums

Perorāli lietoti bifosfonāti var izraisīt lokālu kuņģa – zarnu trakta augšējās daļas gļotādas kairinājumu. Šis iespējamās kairinošās iedarbības un pamatslimības paasināšanās dēļ gadījumos, kad Bondenza ir ordinēts pacientēm ar aktīvām kuņģa – zarnu trakta augšējās daļas slimībām (piemēram, diagnosticētu Bareta barības vadu, rīšanas traucējumiem, citām barības vada slimībām, gastrītu, duodenītu vai čūlām), jāievēro piesardzība.

Ar perorālajiem bifosfonātiem ārstētām pacientēm aprakstītas nevēlamas blakusparādības, piemēram, barības vada iekaisums, barības vada čūlas un erozijas, kas dažos gadījumos bijušas smagas, retos gadījumos ar asiņošanu vai ar sekojošu barības vada sašaurināšanos vai perforāciju un kuru dēļ pacientes bija jāstacionē. Šis risks, kas saistīts ar smagām nevēlamām blakusparādībām barības vadā, ir lielāks pacientēm, kuras neievēro norādījumus par lietošanu un/vai perorālo bifosfonātu lietošanu turpina pēc tam, kad attīstījušies simptomi, kas liecina par barības vada kairinājumu. Pacientēm jāpievērš īpaša uzmanība norādījumiem par lietošanu un jāspēj tie ievērot (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Ārstiem jābūt modriem attiecībā uz visām pazīmēm un simptomiem, kas ir signāli par iespējamām barības vada reakcijām, un pacientes jāinstruē, ka tad, ja viņām attīstās rīšanas traucējumi, sāpes rīšanas laikā, sāpes aiz krūšu kaula vai parādās vai paasinās grēmas, jāpārtrauc Bondenza lietošana un jāvērsas pēc medicīniskas palīdzības.

Lai gan kontrolētu klīnisko pētījumu laikā palielināts risks nav novērots, pēcreģistrācijas perioda laikā saistībā ar perorālo bifosfonātu lietošanu ir aprakstītas kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas (dažas no tām smagas un ar komplikācijām).

Tā kā gan nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, gan bifosfonāti izraisa gastrointestinālu kairinājumu, jāievēro piesardzība, lietojot tos vienlaikus.

Žokļa osteonekroze

Pacientiem ar vēzi, kas saņēma terapijas shēmas, kurās sākotnēji ietverta intravenoza bifosfonātu lietošana, tika novērota žokļa osteonekroze, kas galvenokārt bija saistīta ar zoba izraušanu un/vai vietēju infekciju (tostarp osteomielītu). Daudzi no šiem pacientiem saņēma arī ķīmijterapiju un kortikosteroīdus. Žokļa osteonekroze novērota arī pacientiem ar osteoporozi, kas saņem bifosfonātus perorāli.

Pirms bifosfonātu terapijas pacientiem ar riska faktoriem (piemēram, vēzi, ķīmijterapiju, staru terapiju, kortikosteroīdu lietošanu un sliktu mutes dobuma higiēnisko stāvokli) jāapsver zobu izmeklēšana un profilaktiska zobu ārstēšana.

Terapijas laikā šiem pacientiem jāizvairās no invazīvām zobārstniecības procedūrām, ja tas iespējams. Pacientiem, kam bifosfonātu terapijas laikā rodas žokļa osteonekroze, ķirurģiska zobārstniecība var paasināt stāvokli. Nav pieejami dati par to, vai bifosfonātu terapijas pārtraukšana mazina žokļa osteonekrozes risku pacientiem, kam nepieciešamas zobārstniecības procedūras. Par rīcības plānu jāizmanto ārstējošā ārsta klīniskais lēmums par katru pacientu, ņemot vērā individuālā ieguvuma/riska novērtējumu.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem un diafizāriem augšstilba kaula lūzumiem, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Šādi taisni vai slīpi lūzumi var rasties jebkurā vietā visa augšstilba kaula garumā, sākties tieši zem mazā trohantera līdz pat suprakondilārajam izliekumam. Šie lūzumi visbiežāk rodas pēc nelielas traumas vai ar traumām nesaistītos gadījumos, un dažiem pacientiem vairākas nedēļas vai mēnešus pirms pilnīga augšstilba kaula lūzuma novēroja sāpes augšstilbā vai cirksnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bifāzēli; tādēļ ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bifosfonātiem un kuriem ir apstiprināts augšstilba kaula korpusa lūzums, jāveic arī kontralaterālā augšstilba kaula izmeklēšana. Pēc šādiem lūzumiem ziņots par apgrūtinātu kaulu saaugšanu. Pamatojoties uz individuālu ieguvuma un riska novērtējumu, un, kamēr tiek novērtēts pacienta stāvoklis, pacientiem ar aizdomām par augšstilba kaula netipiskiem lūzumiem jāapsver bifosfonātu terapijas pārtraukšana. Ārstēšanas laikā ar bifosfonātiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par sāpēm augšstilbā, gūžas vai cirkšņa apvidū, un pacientiem, kuriem attīstās šādi simptomi, jāveic iespējamā augšstilba kaula lūzuma izmeklēšana.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā nav pietiekamas klīniskās pieredzes, Bondenza neiesaka lietot pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks par 30 ml/min (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Galaktozes nepanesība

Pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju šo medicīnisko produktu nedrīkst lietot.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu mijiedarbība ar pārtiku

Ēdiena klātbūtnē ibandronskābes bioloģiskā pieejamība parasti ir samazināta. Piemēram, produkti, kas satur kalciju, tai skaitā piens, un citus daudzvērtīgus katjonus (piemēram, alumīniju, magniju, dzelzi) ietekmē Bondenza uzsūkšanos, kas atbilst arī datiem, kas iegūti pētījumos ar dzīvniekiem. Tādēļ pacienti nedrīkst ēst visu nakti (vismaz 6 stundas) pirms Bondenza lietošanas un 1 stundu pēc Bondenza lietošanas (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm

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

Kalcija preparāti, antacīdi līdzekļi un dažas multivalentus katjonus saturošas zāles iekšķīgai lietošanai

Kalcija papildterapija, antacīdi un dažas iekšķīgi lietojamas zāles, kas satur daudzvērtīgus katjonus (piemēram, alumīniju, magniju, dzelzi), ietekmē Bondenza uzsūkšanos. Tādēļ pacienti nedrīkst iekšķīgi lietot citas zāles vismaz 6 stundas pirms Bondenza ieņemšanas un 1 stundu pēc Bondenza ieņemšanas.

Acetilsalicilskābe un NPL

Divus gadus ilgā pētījumā pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar osteoporozi (BM 16549) kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas traucējumi pacientēm, kas vienlaikus lietoja acetilsalicilskābi vai NPL, pēc viena un diviem gadiem bija līdzīgi kā pacientēm, kas lietoja ibandronskābi 2,5 mg dienā vai 150 mg reizi mēnesī.

H₂ blokatori un protonu sūkņa inhibitori

No vairāk nekā 1500 pacientēm, kas bija iesaistītas BM 16549 pētījumā, kurā salīdzināja ibandronskābes lietošanas shēmas reizi mēnesī un reizi dienā, pēc viena un diviem gadiem attiecīgi 14 % un 18 % pacienšu lietoja histamīna (H₂) blokatorus vai protonu sūkņa inhibitorus. Starp šīm ar Bondenza 150 mg reizi mēnesī ārstētām pacientēm kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas traucējumu sastopamība bija līdzīga kā pacientēm, kas tika ārstētas ar ibandronskābi 2,5 mg dienā.

Veseliem brīvprātīgiem vīriešiem un sievietēm pēcmenopauzes periodā intravenoza ranitidīna ievadīšana izraisīja ibandronskābes bioloģiskās pieejamības palielināšanos par aptuveni 20 %, iespējams, samazināta kuņģa skābuma dēļ. Tomēr, tā kā šī palielināšanās atbilst normālām ibandronskābes bioloģiskās pieejamības svārstībām, lietojot Bondenza kopā ar H₂ antagonistiem vai citām aktīvām vielām, kas palielina kuņģa pH, devas pielāgošana nav nepieciešama.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ibandronskābe izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Pētījumos ar žurkām zīdīšanas laikā pēc intravenozas ievadīšanas ibandronskābe konstatēta pienā nelielā koncentrācijā. Bondenza nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

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

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošuma īpašībām

Informācija par Bondenza drošuma īpašībām iegūta kontrolētos klīniskos pētījumos un pēc-reģistrācijas uzraudzības laikā. Biežāk ziņotās blakusparādības bija artralģija un gripai līdzīgi simptomi. Šie simptomi parasti radās pēc pirmās devas, bija neilgi, to intensitāte tika vērtēta kā viegla vai vidēji smaga un, turpinot terapiju, tie izzuda arī bez medikamentozas iejaukšanās (skatīt punktu „Gripai līdzīga slimība”).

Tabulā apkopots blakusparādību saraksts

1. tabulā sniegts pārskats par nevēlamām blakusparādībām. Iekšķīgi lietotas ibandronskābes 2,5 mg dienā drošību vērtēja 1251 pacientam, kurus novēroja četru ar placebo kontrolētu klīnisko pētījumu laikā, un vairums šo pacientu bija no pivotāla trīs gadus ilga pētījuma par lūzumiem (MF4411).

Divus gadus ilgā pētījumā pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar osteoporozi (BM 16549) Bondenza 150 mg reizi mēnesī un ibandronskābes pa 2,5 mg dienā kopējā drošība bija līdzīga. Kopējā pacienšu daļa, kam radās blakusparādība, pēc viena un diviem gadiem bija attiecīgi 22,7 % un 25,0 %, lietojot Bondenza 150 mg reizi mēnesī. Vairumā gadījumu terapija nebija jāpārtrauc.

1. tabula. Blakusparādības, kas radās sievietēm pēcmenopauzes vecumā, lietojot 150 mg Bondenza reizi mēnesī vai 2,5 mg ibandronskābes dienā, III fāzes pētījumos BM16549 un MF4411 un pēc-reģistrācijas periodā.

Blakusparādības norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu grupām un biežuma kategorijām. Biežums definēts šādi: ļoti bieži (> 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.				
Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstinātas jutības reakcija	Anafilaktiska reakcija/šoks*†
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis		
Acu bojājumi			Acu iekaisums*†	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*	Ezofagīts, gastrīts, gastroezofageālā atvēršanas slimība, dispepsija, caureja, sāpes vēderā, slikta dūša	Ezofagīts, tostarp barības vada čūlas vai striktūras un disfāģija, vemšana, meteorisms	Duodenīts	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi		Angioneirotiska tūska, sejas tūska, nātrene	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija, mialģija, skeleta-muskuļu sāpes, muskuļu krampji, skeleta-muskuļu stīvums	Muguras sāpes	Netipiski subtrochanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi†	Žokļa osteonekroze*†
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Gripai līdzīga slimība*	Nogurums		

*Vairāk informācijas skatīt turpmāk

†Atklāts pēc-reģistrācijas periodā

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Pacientes, kam anamnēzē ir kuņģa-zarnu trakta slimība, tostarp pacientes ar peptisku čūlu, kam pēdējā laikā nav bijusi asiņošana vai hospitalizācija, un pacientes ar dispepsiju vai atvērni, kas tiek kontrolēti ar zālēm, tika iekļautas pētījumā, veicot terapiju reizi mēnesī. Šīm pacientēm, lietojot 150 mg reizi mēnesī, nekonstatēja atšķirīgu kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas blakusparādību sastopamību, salīdzinot ar lietošanu pa 2,5 mg dienā.

Gripai līdzīga slimība

Gripai līdzīga slimība ietver traucējumus, par kuriem ziņots kā par akūtas fāzes reakciju, vai tādus simptomus, kā mialģija, artralģija, drudzis, drebuļi, nespēks, slikta dūša, ēstgribas zudums un sāpes kaulos.

Žokļa osteonekroze

Par žokļa osteonekrozi saņemti ziņojumi no pacientiem, kas tika ārstēti ar bifosfonātiem. Lielākā daļa ziņojumu attiecas uz vēža pacientiem, taču šādi gadījumi novēroti arī pacientiem, kam tiek ārstēta

osteoporoze. Žokļa osteonekroze galvenokārt saistīta ar zoba izraušanu un/vai vietēju infekciju (tostarp osteomielītu). Diagnosticēts vēzis, ķīmijterapija, staru terapija, kortikosteroīdu lietošana un slikts mutes dobuma higiēniskais stāvoklis arī tiek uzskatīti par riska faktoriem (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Acu iekaisums

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

Anafilaktiska reakcija/šoka

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

4.9 Pārdozēšana

Par ārstēšanu Bondenza pārdozēšanas gadījumā specifiska informācija nav pieejama.

Tomēr, ņemot vērā zināšanas par šīs grupas savienojumiem, pārdozēšana, lietojot iekšķīgi, var izraisīt kuņģa un zarnu trakta augšējās daļas blakusparādības (piemēram, kuņģa darbības traucējumus, dispepsiju, ezofagītu, gastrītu vai čūlu) vai hipokalcēmiju. Lai saistītu Bondenza, jādod piens vai antacīdi līdzekļi un nevēlamās reakcijas jāārstē simptomātiski. ņemot vērā barības vada kairinājuma risku, nedrīkst izraisīt vemšanu un pacientam jāatrodas vertikālā stāvoklī.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Zāles kaulu slimību ārstēšanai, bisfosfonāti, ATĶ kods: M05-BA06

Darbības mehānisms

Ibandronskābe ir ļoti spēcīgs bisfosfonāts, kas pieder pie slāpekli saturošu bisfosfonātu grupas un darbojas selektīvi uz kaulaudiem, specifiski nomācot osteoklastu darbību un tieši neietekmējot kaula veidošanos. Tā neietekmē osteoklastu veidošanos. Ibandronskābe, mazinot palielināto kaulaudu noārdīšanos sievietēm pēcmenopauzes periodā līdz pirmsmenopauzes līmenim, progresīvi palielina kaulaudu masu un mazina lūzumu rašanās biežumu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ibandronskābes farmakodinamiskā darbība ir saistīta ar kaulaudu rezorbcijas nomākšanu. In vivo ibandronskābe novērš kaula destrukciju, kas eksperimentāli radīta ar dzimumdziedzeru darbības pārtraukšanu, retinoīdiem, audzējiem vai audzēju ekstraktiem. Jaunām (ātri augošām) žurkām tiek nomākta arī endogēnā kaulaudu rezorbcija, kā rezultātā, salīdzinot ar neārstētiem dzīvniekiem, palielinās normālu kaulaudu masa.

Dzīvnieku modeļi apstiprina, ka ibandronskābe ir ļoti stiprs osteoklastiskās darbības inhibitors. Augošām žurkām nekonstatēja mineralizācijas traucējumus, lietojot devas, kas pat 5000 reižu pārsniedz osteoporozes ārstēšanai nepieciešamo devu.

Lietojot preparātu ilgstoši žurkām, suņiem un pērtiķiem gan katru dienu, gan periodiski (ar palielinātiem devas nelietošanas starplaikiem), novēroja jaunu, normālas kvalitātes kaulaudu veidošanos un saglabātu vai palielinātu mehānisko izturību, lietojot pat toksiskas devas. Cilvēkiem gan lietojot ibandronskābi katru dienu, gan periodiski ar 9 – 10 nedēļas ilgiem devas nelietošanas starplaikiem, tika apstiprināta efektivitāte klīniskā pētījumā (MF 4411), kurā ibandronskābe pierādīja pretlūzumu efektivitāti.

Dzīvnieku modeļiem ibandronskābe izraisīja bioķīmiskas pārmaiņas, kas liecina par no devas atkarīgu kaulaudu rezorbcijas nomākšanu, tostarp samazināja kaulaudu kolagēna sabrukšanas bioķīmisko marķieru (piemēram, dezoksipiridinolīna un krustenisko 1. tipa kolagēna N-telo-peptīdu (NTX)) koncentrāciju urīnā.

1. fāzes bioekvivalences pētījumā, ko veica 72 pēcmenopauzes vecuma sievietēm, kas saņēma 150 mg perorāli ik pēc 28 dienām kopumā 4 devas, seruma CTX nomākumu pēc pirmās devas novēroja jau 24 stundas pēc devas lietošanas (vidējais nomākums 28 %), vidējo maksimālo nomākumu (69 %) novēroja 6 dienas vēlāk. Pēc trešās un ceturtās devas vidējais maksimālais nomākums 6 dienas pēc devas lietošanas bija 74 %, samazināšanos līdz vidējam nomākumam 56 % novēroja 28 dienas pēc ceturtās devas lietošanas. Neturpinot zāļu lietošanu, vērojams kaulu rezorbcijas bioķīmisko marķieru nomākuma zudums.

Klīniskā efektivitāte

Neatkarīgi riska faktori, piemēram, mazs KMB, vecums, iepriekšēji lūzumi, lūzumi ģimenes anamnēzē, izteikta kaulu noārdīšanās un mazs ķermeņa masas indekss, jāņem vērā, lai atklātu sievietes ar palielinātu osteoporotisku lūzumu risku.

Bondenza 150 mg reizi mēnesī

Kaulu minerālais blīvums (KMB)

Divus gadus ilgā, dubultmaskētā, multicentru pētījumā (BM 16549) pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar osteoporozi (mugurkaulāja jostas daļas KMB T raksturlielums mazāks par -2,5 SD pētījuma sākumā) pierādīts, ka Bondenza 150 mg reizi mēnesī vismaz tikpat efektīvi kā ibandronskābe 2,5 mg dienā palielina KMB. Tas tika pierādīts gan primārajā analīzē pēc viena gada, gan apstiprinājuma analīzē pēc diviem gadiem (2. tabula).

2. tabula: Vidējā relatīvā mugurkaulāja jostas daļas, gūžas, gūžas kaula kakliņa un gūžas kaula izauguma KMB pārmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli pēc viena gada (primārā analīze) un divu gadu ārstēšanas (grupā saskaņā ar protokolu) pētījumā BM 16549.

	Viena gada dati pētījumā BM 16549		Divu gadu dati pētījumā BM 16549	
Vidējā relatīvā pārmaiņa salīdzinājumā ar sākumstāvokli % [95 % TI]	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N=318)	Bondenza 150 mg reizi mēnesī (N=320)	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N=294)	Bondenza 150 mg reizi mēnesī (N=291)
Mugurkaulāja jostas daļas L2-L4 KMB	3,9 [3,4, 4,3]	4,9 [4,4, 5,3]	5,0 [4,4, 5,5]	6,6 [6,0, 7,1]
Gūžas KMB	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
Gūžas kaula kakliņa KMB	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
Gūžas kaula izauguma KMB	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

Turklāt tika pierādīts, ka Bondenza 150 mg reizi mēnesī labāk nekā ibandronskābe 2,5 mg dienā palielina mugurkaulāja jostas daļas KMB prospektīvi plānotā analīzē pēc viena gada, $p=0,002$, un pēc diviem gadiem, $p<0,001$.

Pēc viena gada (primārā analīze) 91,3 % ($p=0,005$) pacientu, kas saņēma Bondenza 150 mg reizi mēnesī, mugurkaulāja jostas daļas KMB pārsniedza vai līdzinājās sākotnējam (KMB iedarbīgums), salīdzinot ar 84,0 % pacientu, kas saņēma ibandronskābi 2,5 mg dienā. Pēc diviem gadiem 93,5 % ($p=0,004$) un 86,4 % pacientu, kas saņēma attiecīgi Bondenza 150 mg reizi mēnesī vai ibandronskābi 2,5 mg dienā, bija terapeitisks efekts.

Par gūžas KMB: 90,0 % ($p<0,001$) pacientu, kas saņēma Bondenza 150 mg reizi mēnesī, un 76,7 % pacientu, kas saņēma ibandronskābi 2,5 mg dienā, gūžas KMB pēc viena gada pārsniedza vai līdzinājās sākotnējam. Pēc diviem gadiem 93,4 % ($p<0,001$) pacientu, kas saņēma Bondenza 150 mg

reizi mēnesī, un 78,4 %, pacientu, kas saņēma ibandronskābi 2,5 mg dienā, gūžas KMB pēc viena gada pārsniedza vai līdzinājās sākotnējam.

Kad tiek ņemts vērā stingrāks kritērijs, kas apvieno gan mugurkaulāja jostas daļas, gan gūžas KMB, 83,9 % ($p < 0,001$) un 65,7 % pacientu, kas saņēma attiecīgi Bondenza 150 mg reizi mēnesī vai ibandronskābi 2,5 mg dienā, pēc viena gada bija iedarbīgums. Pēc diviem gadiem 87,1 % ($p < 0,001$) un 70,5 % pacientu atbilda šim kritērijam, saņemot attiecīgi 150 mg mēnesī un 2,5 mg dienā.

Kaulu metabolisma bioķīmiskie marķieri

Klīniski nozīmīgu seruma CTX līmeņa samazināšanos novēroja visos mērījumu momentos, t.i., 3., 6., 12. un 24. mēnesī. Pēc viena gada (primārā analīze) vidējās relatīvās pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija -76 %, lietojot Bondenza 150 mg reizi mēnesī, un -67 %, lietojot ibandronskābi 2,5 mg dienā. Pēc diviem gadiem vidējā relatīvā pārmaiņa bija -68 % un -62 % attiecīgi 150 mg mēnesī un 2,5 mg dienā grupās.

Pēc viena gada 83,5 % ($p = 0,006$) pacientu, kas saņēma Bondenza 150 mg reizi mēnesī, un 73,9 % pacientu, kas saņēma ibandronskābi 2,5 mg dienā, tika konstatēts terapeitiskais efekts (definēts kā pazemināšanās par ≥ 50 % salīdzinājumā ar sākumstāvokli). Pēc diviem gadiem 78,7 % ($p = 0,002$) un 65,6 % pacientu tika konstatēts iedarbīgums attiecīgi 150 mg mēnesī un 2,5 mg dienā grupās.

Ņemot vērā BM 16549 pētījuma rezultātus, Bondenza 150 mg lietošana reizi mēnesī būs vismaz tikpat efektīva lūzumu novēršanai kā ibandronskābe 2,5 mg dienā.

Ibandronskābe 2,5 mg dienā

Sākotnējā trīs gadus ilgā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā lūzumu pētījumā (MF 4411) konstatēja statistiski un medicīniski nozīmīgu jaunu radiogrāfiski morfometrisku un klīnisku mugurkaulāja lūzumu sastopamības mazināšanos (3. tabulā). Šai pētījumā ibandronskābi vērtēja, lietojot to iekšķīgi pa 2,5 mg dienā un pa 20 mg periodiski kā salīdzinošo shēmu. Ibandronskābi lietoja 60 minūtes pirms dienas pirmās maltītes vai šķidruma uzņemšanas (ievērojot neēšanas periodu pēc devas lietošanas). Pētījumā bija iesaistītas 55–80 gadus vecas sievietes, kurām menopauze bija vismaz 5 gadus, kurām mugurkaula jostas daļa KMB bija 2–5 SD zem pirmsmenopauzes vidējās vērtības (T-raksturlielums) vismaz vienā priekšējā [L1–L4] un kurām bija 1–4 dominējoši mugurkaulāja lūzumi. Visas patientes saņēma 500 mg kalcija un 400 SV D vitamīna dienā. Efektivitāti vērtēja 2928 pacientiem. Lietojot 2,5 mg ibandronskābi dienā, konstatēja statistiski un medicīniski nozīmīgu jaunu mugurkaulāja lūzumu sastopamības mazināšanos. Šī shēma mazināja jaunu radiogrāfisku mugurkaulāja lūzumu sastopamību par 62 % ($p = 0,0001$) 3 gadus ilga pētījuma laikā. Relatīvā riska mazināšanos par 61 % novēroja pēc 2 gadiem ($p = 0,0006$). Pēc 1 terapijas gada statistiski nozīmīgu atšķirību nesasniedza ($p = 0,056$). Pretlūzumu iedarbība saglabājās visu pētījuma laiku. Laika gaitā nekonstatēja iedarbības pavājināšanos.

Nozīmīgi samazinājās arī klīnisku mugurkaulāja lūzumu sastopamība – par 49 % ($p = 0,011$).

Nozīmīgo ietekmi uz mugurkaulāja lūzumiem apstiprināja arī statistiski nozīmīga auguma saīsināšanās mazināšanās, salīdzinot ar placebo ($p < 0,0001$).

3. tabula: 3 gadus ilga lūzumu pētījuma MF 4411 rezultāti (% , 95 % TR)

	Placebo (N = 974)	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N = 977)
Relatīvā riska mazināšanās Jauni morfometriski mugurkaulāja lūzumi		62 % (40,9, 75,1)
Jaunu morfometrisku mugurkaulāja lūzumu sastopamība	9,56 % (7,5, 11,7)	4,68 % (3,2, 6,2)
Klīnisku mugurkaulāja lūzumu relatīvā riska mazināšanās		49 % (14,03, 69,49)
Klīniska mugurkaulāja lūzuma sastopamība	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
KMB – vidējās pārmaiņas 3. gadā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni mugurkaulāja jostas daļā	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)
KMB – vidējās pārmaiņas 3. gadā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni visā gūžā	-0,69 % (-1,0, -0,4)	3,36 % (3,0, 3,7)

Ibandronskābes terapeitisko iedarbību papildus vērtēja, veicot pacientu apakšgrupas analīzi, kuriem pētījuma sākumā KMB mugurkaulāja jostas daļā T-raksturlielums bija zem – 2,5. Mugurkaulāja lūzumu riska mazināšanās bija ļoti līdzīga tai, kādu novēroja vispārējā populācijā.

4. tabula: 3 gadus ilga lūzumu pētījuma MF 4411 rezultāti (% , 95 % TR) pacientiem, kuriem pētījuma sākumā KMB T-raksturlielums bija zem – 2,5

	Placebo (N = 587)	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N = 575)
Relatīvā riska mazināšanās Jauni morfometriski mugurkaulāja lūzumi		59 % (34,5, 74,3)
Jaunu morfometrisku mugurkaulāja lūzumu sastopamība	2,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)
Klīnisku mugurkaulāja lūzumu relatīvā riska mazināšanās		50 % (9,49, 71,91)
Klīniska mugurkaulāja lūzuma sastopamība	6,97 % (4,67, 9,27)	3,57 % (1,89, 5,24)
KMB – vidējās pārmaiņas 3. gadā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni mugurkaulāja jostas daļā	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)
KMB – vidējās pārmaiņas 3. gadā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni visā gūžā	-0,70 % (-1,1, -0,2)	3,59 % (3,1, 4,1)

MF4411 pētījuma kopējā pacientu populācijā nenovēroja ne-mugurkaulāja lūzumu samazināšanos, tomēr ibandronskābes lietošana katru dienu bija efektīva augsta riska apakšgrupā (gūžas kaula kakliņa KMB T-raksturlielums < -3,0), kur novēroja ne-mugurkaulāja lūzuma riska samazināšanos par 69 %.

Lietojot 2,5 mg dienā, progresīvi palielinājās KMB mugurkaulājā un ne-mugurkaulāja vietās.

KMB palielināšanās mugurkaulāja jostas daļā pēc 3 gadiem bija 5,3 %, salīdzinot ar placebo, un 6,5 %, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Palielinājums gūžā, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 2.8 % gūžas kaula kakliņā, 3,4 % visā gūžā un 5,5 % kaula paugurā.

Kaulu noārdīšanās bioķīmiskie marķieri (piemēram, CTX urīnā un osteokalcīns serumā) mazinājās paredzētajā veidā līdz pirmsmenopauzes līmenim un maksimālais samazinājums tika sasniegts 3 – 6 mēnešu laikā.

Klīniski nozīmīgu kaula rezorbcijas bioķīmisko marķieru samazināšanos par 50 % novēroja jau 1 mēnesi pēc ārstēšanas uzsākšanas ar 2,5 mg ibandronskābes.

Pēc ārstēšanas pārtraukšanas vērojama patoloģiskās pastiprinātās kaula rezorbcijas atjaunošanās pirmsterapijas līmenī, kas raksturīgs pēcmenopauzes osteoporozei.

Pēc diviem un trīs terapijas gadiem, veicot kaula biopsiju histoloģisku analīzi, sievietēm pēcmenopauzes periodā konstatēja normālas kvalitātes kaulu un nebija norādes par mineralizācijas traucējumiem.

Pediatriskā populācija (skatīt 4.2 apakšpunktu un 5.2 apakšpunktu)

Bondenza lietošana nav pētīta pediatriskā populācijā, tādēļ nav pieejami dati par efektivitāti un drošumu šai pacientu grupai.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Ibandronskābes primārā farmakoloģiskā ietekme uz kaulu nav tieši saistīta ar tās koncentrāciju plazmā, kā konstatēts dažādos pētījumos dzīvniekiem un cilvēkiem.

Uzsūkšanās

Pēc perorālas ieņemšanas ibandronskābe no kuņģa un zarnu trakta augšējās daļas uzsūcas ātri, un koncentrācija plazmā palielinās proporcionāli devai, lietojot līdz 50 mg perorāli; lietojot par šo lielāku devu, palielinājums ir lielāks nekā devai proporcionāls. Maksimālā novērotā koncentrācija plazmā tika sasniegta 0,5 līdz 2 stundu laikā (vidēji 1 stundas laikā), lietojot zāles tukšā dūšā, un absolūtā bioloģiskā pieejamība bija aptuveni 0,6 %. Uzsūkšanās apjoms mazinās, lietojot kopā ar pārtiku vai dzērieniem (izņemot tīru ūdeni). Lietojot ibandronskābi standarta brokastu laikā, bioloģiskā pieejamība samazinās aptuveni par 90 %, salīdzinot ar bioloģisko pieejamību pēc lietošanas tukšā dūšā. Lietojot ibandronskābi 60 minūtes pirms ēšanas pirmo reizi dienā, bioloģiskā pieejamība būtiski nemazinās. Gan bioloģiskā pieejamība, gan KMB pieaugums mazinās, ja pārtika vai dzērieni tiek lietoti ātrāk nekā 60 minūtes pēc ibandronskābes lietošanas.

Sadalījums

Pēc sākotnējās sistēmiskas iedarbības ibandronskābe ātri saistās ar kauliem vai tiek izvadīta ar urīnu. Cilvēkam šķietamais terminālais izkliedes tilpums ir vismaz 90 l un aprēķinātā devas daļa, kas sasniedz kaulu, ir 40 – 50 % no cirkulējošās devas. Ar olbaltumiem cilvēka plazmā saistās aptuveni 85 – 87 % (noteikts *in vitro* terapeitiskā koncentrācijā), un tādēļ mijiedarbības iespēja ar citiem medicīniskiem produktiem izstumšanas dēļ no saistīšanās vietām ar olbaltumiem ir maza.

Biotransformācija

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

Eliminācija

Uzsūkusies ibandronskābes deva tiek izvadīta no asinsrites, uzsūcoties kaulos (aprēķināts, ka šis apjoms sievietēm pēcmenopauzes periodā ir 40 – 50 %), un atlikusī daļa tiek izvadīta neizmainītā veidā caur nierēm. Neuzsūkusies ibandronskābes daļa tiek izvadīta neizmainītā veidā ar izkārnījumiem.

Novērotā šķietamā pusperioda robežas ir plašas, šķietamais terminālais pusperiods parasti ir 10 – 72 stundas. Tā kā aprēķinātās vērtības lielākoties ir atkarīgas no pētījuma ilguma, izmantotās devas un testa jutības, patiesais terminālais pusperiods ir nozīmīgi garāks, tāpat kā citiem bisfosfonātiem. Sākotnējais līmenis plazmā ātri samazinās līdz 10 % no maksimālās koncentrācijas 3 un 8 stundu laikā attiecīgi pēc intravenozas vai perorālas lietošanas.

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

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

Farmakokinētika īpašās klīniskās situācijās

Dzimums

Ibandronskābes bioloģiskā pieejamība un farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir līdzīga.

Rase

Nav pierādījumu par klīniski nozīmīgām ibandronskābes izplatības atšķirībām starp aziātiem un baltās rases pārstāvjiem. Pieejami maz dati par āfrikāniskas cilmes pacientiem.

Pacienti ar pavājinātu nieru darbību

Ibandronskābes nieru klīrenss pacientiem ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem ir lineāri saistīts ar kreatinīna klīrensu.

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (KL_{kr} 30 ml/min vai lielāks) devas pielāgošana nav nepieciešama, kā tas pierādīts BM 16549 pētījumā, kurā lielākai daļai pacienšu bija viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi.

Cilvēkiem ar smagu nieru mazspēju ($KL_{kr} < 30$ ml/min), kuri saņēma iekšīgi 10 mg ibandronskābes dienā 21 dienu, koncentrācija plazmā bija 2 – 3 reizes augstāka nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību, un ibandronskābes kopējais klīrenss bija 44 ml/min. Pēc 0,5 mg intravenozas ievadīšanas kopējais, nieru un ne-nieru klīrenss cilvēkiem ar smagu nieru mazspēju samazinājās attiecīgi par 67 %, 77 % un 50 %, bet pastiprinātas iedarbības dēļ panesamība nepasliktinājās. Nepietiekamas klīniskās pieredzes dēļ Bondenza nav ieteicams lietot pacientiem ar smagu nieru mazspēju (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu). Ibandronskābes farmakokinētika nav vērtēta pacientiem ar nieru slimībām terminālā stadijā, ko ārstē ar citiem līdzekļiem, nevis hemodialīzi. Ibandronskābe farmakokinētika šiem pacientiem nav zināma un ibandronskābi šādos gadījumos nedrīkst lietot.

Pacienti ar pavājinātu aknu darbību (skatīt 4.2 apakšpunktu)

Nav datu par ibandronskābes farmakokinētiku pacientiem ar pavājinātu aknu darbību. Aknām nav lielas nozīmes ibandronskābes klīrensa veidošanā, jo tā netiek metabolizēta, bet izvadīta ekskrēcijas veidā caur nierēm un saistoties kaulos. Tādēļ pacientiem ar pavājinātu aknu darbību deva nav jāpielāgo.

Gados vecāki cilvēki (skatīt 4.2 apakšpunktu)

Veicot daudzpusīgu analīzi, nekonstatēja, ka vecums ir kāda pētītā farmakokinētiskā raksturlieluma neatkarīgs riska faktors. Tā kā nieru darbība pavājinās līdz ar vecumu, tas ir vienīgais faktors, kas jāņem vērā (sk. nodaļu par pavājinātu nieru darbību).

Pediātriskā populācija (skatīt 4.2 apakšpunktu un 5.1 apakšpunktu)

Nav datu par Bondenza lietošanu šīm vecuma grupām.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Toksisku iedarbību, piemēram, nieru bojājuma pazīmes suņiem, novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniski šie efekti nav būtiski.

Mutaģenēze/Kanceroģenēze:

Kanceroģenāzes īpašības nekonstatēja. Genotoksicitātes testos ibandronskābei ģenētisku iedarbību nekonstatēja.

Reproduktīvā toksicitāte:

Iekšķīgi ārstētām žurkām un trušiem ibandronskābes tiešu toksisku ietekmi uz augli vai teratogēnu iedarbību nekonstatēja un nenovēroja arī nelabvēlīgu ietekmi uz F₁ paaudzes pēcnācēju attīstību žurkām, ja ekstrapolētā iedarbība bija vismaz 35 reizes lielāka nekā iedarbība cilvēkam. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, perorāli lietojot 1 mg/kg un lielākas dienas devas, ietekme uz fertilitāti bija palielināts grūsnības pārtraukšanas gadījumu biežums pirmsimplantācijas periodā. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, intravenozi ievadot 0,3 un 1 mg/kg dienas devu, ibandronskābe samazināja spermatozoīdu skaitu un samazināja auglību, ievadot tēviņiem 1 mg/kg un mātītēm 1,2 mg/kg dienas devu. Reproductīvās toksicitātes pētījumos žurkām novērotās ibandronskābes blakusparādības bija atbilstošas bisfosfonātu grupai. Tās ietver samazinātu implantācijas gadījumu skaitu, ietekmi uz dabiskām dzemdībām (dzemdību darbības traucējumi) un iekšējo orgānu pārmaiņu biežuma palielināšanos (nieru blādiņas urīnvada sindroms).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Povidons

Mikrokristāliskā celuloze

Krospovidons

Stearīnskābe

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E 171)

Talks

Makrogols 6000

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Bondenza 150 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas blisteros (PVH/PVDH, pārklāti ar alumīnija foliju) pa 1 vai 3 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

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

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 23. februāris 2004
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 20. februāris 2009

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bondenza 3 mg šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pilnšļircē ir 3 ml šķīduma, kas atbilst 3 mg ibandronskābes (*ibandronic acid*) (nātrija monohidrāta veidā).

Ibandronskābes koncentrācija šķīdumā injekcijām ir 1 mg/ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Osteoporozes ārstēšana sievietēm pēcmenopauzes periodā ar palielinātu lūzumu risku (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Pierādīta mugurkaula skriemeļu lūzumu riska samazināšana, nav pierādīta efektivitāte gūžas kaula kakliņa lūzumu novēršanā.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Ibandronskābes ieteicamā deva ir 3 mg intravenozas injekcijas veidā, ievadot 15 – 30 sekunžu laikā, ik pēc trim mēnešiem.

Pacientiem papildus jāsaņem kalcijs un D vitamīns (skatīt 4.4 un 4.5 apakšpunktu).

Ja ir izlaista deva, injekcija jāievada, līdzko tas ir ērti. Pēc tam injekcijas jāieplāno ik pēc 3 mēnešiem, skaitot no pēdējās injekcijas veikšanas datuma.

Optimālais osteoporozes ārstēšanas laiks ar bifosfonātiem nav noteikts. Periodiski jāizvērtē nepieciešamība turpināt ārstēšanu, vadoties pēc katra slimnieka stāvokļa un izvērtējot ieguvuma/riska faktorus, it īpaši pēc 5 vai vairāk gadu ilgas lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar pavājinātu nieru darbību

Bondenza injekciju nav ieteicams ievadīt pacientiem, kuriem kreatinīna līmenis serumā pārsniedz 200 µmol/l (2,3 mg/dl) vai kreatinīna klīrenss (noteiktais vai aprēķinātais) ir mazāks nekā 30 ml/min, jo ir pieejami ierobežoti klīniskie dati no pētījumiem, kuros piedalījušies šādi pacienti (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, ja seruma kreatinīns ir 200 µmol/l (2,3 mg/dl) vai mazāks vai kreatinīna klīrenss (noteiktais vai aprēķinātais) ir 30 ml/min vai lielāks, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacienti ar pavājinātu aknu darbību

Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (vecumā > 65 gadiem)
Deva nav jāpielāgo (skatīt apakšpunktu 5.2 apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Nav nozīmīgas pieredzes lietošanai bērniem vecumā līdz 18 gadiem, un Bondenza nav pētīts šajā bērnu populācijā (skatīt 5.1 un 5.2 apakšpunktu).

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Drīkst ievadīt tikai intravenozi (skatīt 4.4 apakšpunktu).

4.3 Kontrindikācijas

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

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lietošanas neveiksmes

Jāuzmanās, lai neievadītu Bondenza injekciju intraarteriāli vai paravenozi, jo tas var izraisīt audu bojājumu.

Hipokalcēmija

Bondenza var izraisīt pārejošu kalcija raksturlielumu paaugstināšanos serumā tāpat kā citi intravenozi ievadīti bifosfonāti.

Pirms Bondenza injekciju terapijas uzsākšanas jānovērs hipokalcēmija. Pirms Bondenza injekciju terapijas uzsākšanas efektīvi jāārstē arī citi kaulu un minerālvielu metabolisma traucējumi.

Visiem pacientiem papildus jāsaņem pietiekami daudz kalcija un D vitamīna.

Anafilaktiska reakcija/šoks

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

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

Nieru darbības traucējumi

Pacienti, kuriem ir blakusslimības, vai kuri lieto zāles, kas var nelabvēlīgi ietekmēt nieres, ārstēšanas gaitā regulāri jāpārbauda atbilstoši labas ārstēšanas prakses ieteikumiem.

Tā kā nav pietiekamas klīniskās pieredzes, Bondenza injekcijas nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem seruma kreatinīna līmenis pārsniedz 200 μmol/l (2,3 mg/dl) vai kreatinīna klīrens ir mazāks par 30 ml/min (skatīt 4.2 un 5.2 apakšpunktu).

Pacienti ar sirds funkcijas traucējumiem

Pacientiem ar sirds mazspējas risku ir jāizvairās no pārmērīgas hidratācijas.

Žokļa osteonekroze

Pacientiem ar vēzi, kas saņēma terapijas shēmas, kurās sākotnēji ietverta intravenoza bifosfonātu lietošana, tika novērota žokļa osteonekroze, kas galvenokārt bija saistīta ar zoba izraušanu un/vai vietēju infekciju (tostarp osteomielītu). Daudzi no šiem pacientiem saņēma arī ķīmijterapiju un

kortikosteroīdus. Žokļa osteonekroze novērota arī pacientiem ar osteoporozi, kas saņem bifosfonātus perorāli.

Pirms bifosfonātu terapijas pacientiem ar riska faktoriem (piemēram, vēzi, ķīmijterapiju, staru terapiju, kortikosteroīdu lietošanu un sliktu mutes dobuma higiēnisko stāvokli) jāapsver zobu izmeklēšana un profilaktiska zobu ārstēšana.

Terapijas laikā šiem pacientiem jāizvairās no invazīvām zobārstniecības procedūrām, ja tas iespējams. Pacientiem, kam bifosfonātu terapijas laikā rodas žokļa osteonekroze, ķirurģiska zobārstniecība var paasināt stāvokli. Nav pieejami dati par to, vai bifosfonātu terapijas pārtraukšana mazina žokļa osteonekrozes risku pacientiem, kam nepieciešamas zobārstniecības procedūras. Par rīcības plānu jāizmanto ārstējošā ārsta klīniskais lēmums par katru pacientu, ņemot vērā individuālā ieguvuma/riska novērtējumu.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem un diafīzāriem augšstilba kaula lūzumiem, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Šādi taisni vai slīpi lūzumi var rasties jebkurā vietā visa augšstilba kaula garumā, sākties tieši zem mazā trohantera līdz pat suprakondilārajam izliekumam. Šie lūzumi visbiežāk rodas pēc nelielas traumas vai ar traumām nesaistītos gadījumos, un dažiem pacientiem vairākas nedēļas vai mēnešus pirms pilnīga augšstilba kaula lūzuma novēroja sāpes augšstilbā vai cirksnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bilaterāli; tādēļ ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bifosfonātiem un kuriem ir apstiprināts augšstilba kaula korpusa lūzums, jāveic arī kontralaterālā augšstilba kaula izmeklēšana. Pēc šādiem lūzumiem ziņots par apgrūtinātu kaulu saaugšanu. Pamatojoties uz individuālu ieguvuma un riska novērtējumu, un, kamēr tiek novērtēts pacienta stāvoklis, pacientiem ar aizdomām par augšstilba kaula netipiskiem lūzumiem jāapsver bifosfonātu terapijas pārtraukšana. Ārstēšanas laikā ar bifosfonātiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par sāpēm augšstilbā, gūžas vai cirkšņa apvidū, un pacientiem, kuriem attīstās šādi simptomi, jāveic iespējamā augšstilba kaula lūzuma izmeklēšana.

Bondenza praktiski nesatur nātriju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ibandronskābe izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Pētījumos ar žurkām zīdīšanas laikā pēc intravenozas ievadīšanas ibandronskābe konstatēta pienā nelielā koncentrācijā. Bondenza nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

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

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošuma īpašībām

Informācija par Bondenza drošuma īpašībām iegūta kontrolētos klīniskos pētījumos un pēc-reģistrācijas uzraudzības laikā. Biežāk ziņotās blakusparādības bija artralģija un gripai līdzīgi simptomi. Šie simptomi parasti radās pēc pirmās devas, bija neilgi, to intensitāte tika vērtēta kā viegla vai vidēji smaga un, turpinot terapiju, tie izzuda arī bez medikamentozas iejaukšanās (skatīt punktu „Gripai līdzīga slimība”).

Tabulā apkopots blakusparādību saraksts

1. tabulā sniegts pārskats par nevēlamām blakusparādībām.

Ibandronskābes 2,5 mg dienā perorālās terapijas drošību vērtēja 1251 pacientam, kurus novēroja četru ar placebo kontrolētu klīnisko pētījumu laikā, un vairums pacientu bija no pivotālā trīs gadu pētījuma par lūzumiem (MF 4411).

Pivotālā divu gadu pētījumā pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar osteoporozi (BM16550) kopējā intravenozo Bondenza 3 mg injekciju drošība ik pēc 3 mēnešiem un perorālās ibandronskābes 2,5 mg dienā drošība bija līdzīga. Kopējā pacienšu daļa, kurām radās blakusparādības, bija 26,0 % un 28,6 % Bondenza 3 mg injekciju lietošanas gadījumā ik pēc 3 mēnešiem attiecīgi pēc viena un diviem gadiem. Vairumā nevēlamu reakciju gadījumu ārstēšana nebija jāpārtrauc.

1. tabula. Blakusparādības, kas radās sievietēm pēcmenopauzes vecumā, lietojot 3 mg Bondenza injekciju reizi 3 mēnešos vai 2,5 mg ibandronskābes dienā, III fāzes pētījumos BM16550 un MF4411 un pēc-reģistrācijas periodā.

Blakusparādības norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu grupām un biežuma kategorijām. Biežums definēts šādi: ļoti bieži (> 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.				
Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstinātas jutības reakcija	Anafilaktiska reakcija/šoks*†
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes			
Acu bojājumi			Acu iekaisums*†	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Flebīts/ tromboflebīts		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Gastrīts, dispepsija, caureja, sāpes vēderā, slikta dūša, aizcietējums			
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi		Angioneirotiska tūska, sejas pietūkums/tūska, nātrene	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija, mialģija, skeleta-muskuļu sāpes, muguras sāpes	Kaulu sāpes	Netipiski subtrohanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi†	Žokļa osteonekroze*†
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Gripai līdzīga slimība*, nespēks	Reakcijas injekcijas vietā, astēnija		

*Vairāk informācijas skatīt turpmāk

†Atklāts pēc-reģistrācijas periodā

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Gripai līdzīga slimība

Gripai līdzīga sindroma gadījumi aprakstīti kā akūtās fāzes reakcijas vai simptomi, tostarp mialģija, artralģija, drudzis, drebuļi, nogurums, slikta dūša, ēstgribas zudums un kaulu sāpes.

Žokļa osteonekroze

Par žokļa osteonekrozi saņemtie ziņojumi pacientiem, kas tika ārstēti ar bifosfonātiem. Lielākā daļa ziņojumu attiecas uz vēža pacientiem, taču šādi gadījumi novēroti arī pacientiem, kam tiek ārstēta osteoporoze. Žokļa osteonekroze galvenokārt saistīta ar zoba izraušanu un/vai vietēju infekciju (tostarp osteomielītu). Diagnostiskais vēzis, ķīmijterapija, staru terapija, kortikosteroīdu lietošana un slikts mutes dobuma higiēniskais stāvoklis arī tiek uzskatīti par riska faktoriem (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Acu iekaisums

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

Anafilaktiska reakcija/šoka

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

4.9 Pārdozēšana

Par ārstēšanu Bondenza pārdozēšanas gadījumā specifiska informācija nav pieejama.

Ņemot vērā zināšanas par šīs grupas savienojumiem, pārdozēšana, lietojot intravenozi, var izraisīt hipokalcēmiju, hipofosfatēmiju un hipomagnēmiju. Klīniski nozīmīga kalcija, fosfora un magnija līmeņa pazemināšanās serumā jākorrigē, intravenozi ievadot attiecīgi kalcija glikonātu, kālija vai nātrija fosfātu un magnija sulfātu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Zāles kaulu slimību ārstēšanai, bisfosfonāti, ATK kods: M05B A06

Darbības mehānisms

Ibandronskābe ir ļoti spēcīgs bisfosfonāts, kas pieder pie slāpekļa saturošu bisfosfonātu grupas un darbojas selektīvi uz kaulaudiem, specifiski nomācot osteoklastu darbību un tieši neietekmējot kaula veidošanos. Tā neietekmē osteoklastu veidošanos. Ibandronskābe, mazinot palielināto kaulaudu noārdīšanos sievietēm pēcmenopauzes periodā līdz mēnismenopauzes līmenim, progresīvi palielina kaulaudu masu un mazina lūzumu rašanās biežumu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ibandronskābes farmakodinamiskā darbība ir saistīta ar kaulaudu rezorbcijas nomākšanu. In vivo ibandronskābe novērš kaula destruktiju, kas eksperimentāli radīta ar dzimumdziedzeru darbības pārtraukšanu, retinoīdiem, audzējiem vai audzēju ekstraktiem. Jaunām (ātri augošām) žurkām tiek nomākta arī endogēnā kaulaudu rezorbcija, kā rezultātā, salīdzinot ar neārstētiem dzīvniekiem, palielinās normālu kaulaudu masa.

Dzīvnieku modeļi apstiprina, ka ibandronskābe ir ļoti stiprs osteoklastiskās darbības inhibitors. Augošām žurkām nekonstatēja mineralizācijas traucējumus, lietojot devas, kas pat 5000 reižu pārsniedz osteoporozes ārstēšanai nepieciešamo devu.

Lietojot preparātu ilgstoši žurkām, suņiem un pērtiķiem – gan katru dienu, gan pārmaiņus (ar ilgstošiem zāļu nelietošanas starplaikiem), novēroja jaunu, normālas kvalitātes kaulaudu veidošanos un saglabātu vai palielinātu mehānisko izturību, lietojot pat toksiskas devas. Cilvēkam gan ikdienas, gan pārmaiņus ibandronskābes lietošanas ar 9 – 10 nedēļu zāļu nelietošanas starplaikiem efektivitāte apstiprināta klīniskā pētījumā (MF 4411), kurā ibandronskābei tika pierādīta pretlūzumu darbība.

Dzīvnieku modeļos ibandronskābe izraisīja bioķīmiskas pārmaiņas, kas liecina par no devas atkarīgu kaulaudu rezorbcijas nomākšanu, tostarp samazināja kaulaudu kolagēna sabrukšanas bioķīmisko marķieru (piemēram, dezoksipiridinolīna un krustenisko 1. tipa kolagēna N-telopeptīdu (NTX) koncentrāciju urīnā.

Gan ikdienas, gan pārmaiņus (ar 9 – 10 nedēļu zāļu nelietošanas starplaiku katrā ceturksnī) perorālas devas, kā arī intravenozas ibandronskābes devas pēcmenopauzes vecuma sievietēm izraisīja bioķīmiskas pārmaiņas, kas liecina par devas atkarīgu kaulu rezorbcijas nomākšanu.

Bondenza intravenozās injekcijas pazemināja 1. tipa kolagēna alfa ķēdes C-telopeptīda (CTX) līmeni serumā 3 – 7 dienās no ārstēšanas sākuma un 3 mēnešos pazemināja osteokalcīna līmeni.

Pēc ārstēšanas pārtraukšanas pastiprinātā kaulu rezorbcija, kas saistīta ar pēcmenopauzes osteoporozi, atjaunojās patoloģiskajā pirmsārstēšanas ātrumā.

Kaulu biopsiju histoloģiskajā analīzē pēc pēcmenopauzes vecuma sieviešu ārstēšanas ar ibandronskābi 2,5 mg dienā un pārmaiņus ārstēšanas ar intravenozām devām līdz 1 mg ik pēc 3 mēnešiem divus un trīs gadus konstatēja normālas kvalitātes kaulus bez jebkādam mineralizācijas defektu pazīmēm. Arī pēc divu gadu ārstēšanas ar Bondenza 3 mg injekcijām novēroja paredzēto kaulu apmaiņas samazinājumu, normālu kaulu kvalitāti un nenovēroja mineralizācijas defektus.

Klīniskā efektivitāte

Neatkarīgi riska faktori, piemēram, mazs KMB, vecums, iepriekšēji lūzumi, lūzumi ģimenes anamnēzē, izteikta kaulu noārdīšanās un mazs ķermeņa masas indekss, jāņem vērā, lai atklātu sievietes ar palielinātu osteoporotisku lūzumu risku.

Bondenza 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem

Kaulu minerālvielu blīvums (KMB)

2 gadu randomizētā, dubultmaskētā, multicentru, ne mazākas efektivitātes pētījumā (BM16550) pēcmenopauzes vecuma sievietēm (1386 sievietes 55 – 80 gadu vecumā) ar osteoporozi (mugurkaula jostas daļas KMB T-punktu skaits zem –2,5SN sākotnēji) pierādīts, ka Bondenza 3 mg intravenozās injekcijas, kas lietotas ik pēc 3 mēnešiem, ir vismaz tikpat efektīvas kā perorālā ibandronskābe 2,5 mg lietojot katru dienu. Tas tika pierādīts gan primārajā analīzē pēc viena gada, gan apstiprinošajā analīzē pēc diviem gadiem (2. tabula).

Pētījuma BM16550 datu primārā analīze pēc viena gada un apstiprinājuma analīze pēc diviem gadiem parādīja, ka 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem devu lietošanas shēma nav sliktāka par 2,5 mg perorālo ikdienas devu lietošanas shēmu vidējās mugurkaulāja jostas daļas, kopējā gūžas, gūžas kaula kakliņa un kaula paugura KMB palielināšanās ziņā (2. tabula).

2. tabula: Vidējā relatīvā mugurkaulāja jostas daļas, kopējā gūžas, gūžas kaula kakliņa un kaula paugura KMB pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo pēc viena ārstēšanas gada (primārā analīze) un diviem ārstēšanas gadiem (grupa pēc protokola) pētījumā BM 16550.

	Viena gada dati pētījumā BM 16550		Divu gadu dati pētījumā BM 16550	
Vidējā relatīvā pārmaiņa salīdzinājumā ar sākotnējo % [95 % TI]	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N=377)	Bondenza 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem (N=365)	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N=334)	Bondenza 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem (N=334)
Mugurkaulāja jostas daļas L2-L4 KMB	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
Kopējās gūžas KMB	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]
Gūžas kaula kakliņa KMB	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
Kaula paugura KMB	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

Turklāt tika pierādīts, ka Bondenza 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem labāk nekā perorālā ibandronskābe 2,5 mg dienā palielina mugurkaulāja jostas daļas KMB prospektīvi plānotā analizē pēc viena gada, $p < 0,001$, un pēc diviem gadiem, $p < 0,001$.

Mugurkaulāja jostas daļas KMB: 92,1 % pacientu, kas saņēma 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem, pēc viena gada ārstēšanas KMB palielinājās vai saglabājās (t. i., viņiem novēroja atbildreakciju), salīdzinot ar 84,9 % pacientu, kas saņēma perorāli 2,5 mg dienā ($p = 0,002$). Pēc 2 ārstēšanas gadiem 92,8 % pacientu, kas saņēma 3 mg injekcijas, un 84,7 % pacientu, kas saņēma 2,5 mg perorālo terapiju, mugurkaulāja jostas daļas KMB palielinājās vai saglabājās ($p = 0,001$).

Kopējais gūžas KMB: 82,3 % pacientu, kas saņēma 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem, novēroja atbildes reakciju pēc viena gada, salīdzinot ar 75,1 % pacientu, kas saņēma 2,5 mg dienā perorāli ($p = 0,02$). Pēc 2 gadu ārstēšanas 85,6 % pacientu, kas saņēma 3 mg injekcijas, un 77,0 % pacientu, kas saņēma 2,5 mg perorālo terapiju, kopējās gūžas KMB palielinājās vai saglabājās ($p = 0,004$).

Pacientu daļa, kuriem pēc viena gada palielinājās vai saglabājās KMB gan mugurkaulāja jostas daļā, gan gūžā kopumā, bija 76,2 % 3 mg injekciju ik pēc 3 mēnešiem lietotāju grupā un 67,2 % 2,5 mg dienā iekšķīgi lietotāju grupā ($p = 0,007$). Pēc diviem gadiem 80,1 % un 68,8 % pacientu atbilda šim kritērijam attiecīgi 3 mg ik pēc 3 mēnešiem injekciju grupā un 2,5 mg dienā grupā ($p = 0,001$).

Kaulu apmaiņas bioķīmiskie marķieri

Klīniski nozīmīgu seruma CTX līmeņa pazemināšanos novēroja visos mērījumu laikos. Pēc 12 mēnešiem vidējā relatīvā pārmaiņa salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija -58,6 % intravenozo injekciju pa 3 mg ik pēc 3 mēnešiem lietošanas gadījumā un -62,6 % perorālas 2,5 mg ikdienas lietošanas gadījumā. Turklāt 64,8 % pacientu, kas saņēma 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem, tika definēti kā sasnieguši atbildes reakciju (definēta kā palielināšanās ≥ 50 % salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni), salīdzinot ar 64,9 % pacientu, kas saņēma 2,5 mg dienā iekšķīgi. Seruma CTX samazinājums saglabājās 2 gadus, vairāk nekā puse pacientu tika izskatīti par tādiem, kas sasnieguši atbildes reakciju abās ārstēšanas grupās.

Nemot vērā BM 16550 pētījuma rezultātus, Bondenza 3 mg intravenozās injekcijas, ievadītas ik pēc 3 mēnešiem, varētu vismaz tikpat efektīvi kā perorālā devu lietošanas shēma ar ibandronskābi 2,5 mg dienā novērst lūzumus.

Ibandronskābes 2,5 mg ikdienas tabletes

Sākotnējā trīs gadu, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā lūzumu pētījumā (MF 4411) tika pierādīta statistiski un medicīniski nozīmīgu jaunu radiogrāfiski morfometrisku un klīnisku mugurkaulāja lūzumu sastopamības mazināšanās (3. tabula). Šai pētījumā ibandronskābi vērtēja, lietojot to iekšķīgi pa 2,5 mg dienā un pa 20 mg pārmaiņus kā izpētes lietošanas shēmu. Ibandronskābi lietoja 60 minūtes pirms dienas pirmās maltītes vai šķidruma uzņemšanas (ievērojot neēšanas periodu pēc devas lietošanas). Pētījumā bija iesaistītas 55 – 80 gadus vecas sievietes, kurām menopauze bija vismaz 5 gadus, kurām mugurkaulāja jostas daļā KMB bija -2 – -5 SN zem pirmsmenopauzes vidējās vērtības (T-raksturlielums) vismaz vienā skriemelī [L1 – L4] un kurām bija 1 – 4 dominējoši mugurkaulāja lūzumi. Visas pacientes saņēma 500 mg kalcija un 400 SV D vitamīna dienā. Efektivitāti vērtēja 2928 pacientēm. Lietojot 2,5 mg ibandronskābes dienā, konstatēja statistiski un medicīniski nozīmīgu jaunu mugurkaulāja lūzumu sastopamības mazināšanos. Šī shēma mazināja jaunu radiogrāfisku mugurkaulāja lūzumu sastopamību par 62 % ($p = 0,0001$) 3 gadus ilga pētījuma laikā. Relatīvā riska mazināšanos par 61 % novēroja pēc 2 gadiem ($p = 0,0006$). Pēc 1 terapijas gada statistiski nozīmīgu atšķirību nesasniedza ($p = 0,056$). Pretlūzumu iedarbība saglabājās visu pētījuma laiku. Laika gaitā nekonstatēja iedarbības pavājināšanos.

Pēc 3 gadiem nozīmīgi samazinājās arī klīnisku mugurkaulāja lūzumu sastopamība – par 49 % ($p = 0,011$). Nozīmīgo ietekmi uz mugurkaulāja lūzumiem apstiprināja arī statistiski nozīmīga auguma saīsināšanās mazināšanās, salīdzinot ar placebo ($p < 0,0001$).

3. tabula: 3 gadus ilga lūzumu pētījuma MF 4411 rezultāti (% , 95 % TR)

	Placebo (N = 974)	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N = 977)
Relatīvā riska mazināšanās Jauni morfometriski mugurkaulāja lūzumi		62 % (40,9, 75,1)
Jaunu morfometrisku mugurkaulāja lūzumu sastopamība	9,56 % (7,5, 11,7)	4,68 % (3,2, 6,2)
Klīnisku mugurkaulāja lūzumu relatīvā riska mazināšanās		49 % (14,03, 69,49)
Klīniska mugurkaulāja lūzuma sastopamība	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
KMB – vidējās pārmaiņas 3. gadā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni mugurkaulāja jostas daļā	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)
KMB – vidējās pārmaiņas 3. gadā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni visā gūžā	-0,69 % (-1,0, -0,4)	3,36 % (3,0, 3,7)

Ibandronskābes terapeitisko iedarbību papildus vērtēja, veicot pacientu apakšgrupas analīzi, kuriem pētījuma sākumā KMB mugurkaulāja jostas daļā T-raksturlielums bija zem – 2,5 (4. tabula). Mugurkaulāja lūzumu riska mazināšanās bija ļoti līdzīga tai, kādu novēroja vispārējā populācijā.

4. tabula: 3 gadus ilga lūzumu pētījuma MF 4411 rezultāti (% , 95 % TR) pacientiem, kuriem pētījuma sākumā KMB T-raksturlielums bija zem – 2,5

	Placebo (N = 587)	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N = 575)
Relatīvā riska mazināšanās Jauni morfometriski mugurkaulāja lūzumi		59 % (34,5, 74,3)
Jaunu morfometrisku mugurkaulāja lūzumu sastopamība	2,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)
Klīnisku mugurkaulāja lūzumu relatīvā riska mazināšanās		50 % (9,49, 71,91)
Klīniska mugurkaulāja lūzuma sastopamība	6,97 % (4,67, 9,27)	3,57 % (1,89, 5,24)
KMB – vidējās pārmaiņas 3. gadā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni mugurkaulāja jostas daļā	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)
KMB – vidējās pārmaiņas 3. gadā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni visā gūžā	-0,70 % (-1,1, -0,2)	3,59 % (3,1, 4,1)

MF4411 pētījuma kopējā pacientu populācijā nenovēroja ne-mugurkaulāja lūzumu samazināšanos, tomēr ibandronskābes lietošana katru dienu bija efektīva augsta riska apakšgrupā (gūžas kaula kakliņa KMB T-raksturlielums < -3,0), kur novēroja ne-mugurkaulāja lūzuma riska samazināšanos par 69 %.

Lietojot ibandronskābes 2,5 mg tabletes dienā perorāli, progresīvi palielinājās KMB mugurkaulājā un ne-mugurkaulāja vietās.

KMB palielināšanās mugurkaulāja jostas daļā pēc 3 gadiem bija 5,3 %, salīdzinot ar placebo, un 6,5 %, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Palielinājums gūžā, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 2.8 % gūžas kaula kakliņā, 3,4 % visā gūžā un 5,5 % kaula paugurā.

Kaulu noārdīšanās bioķīmiskie marķieri (piemēram, CTX urīnā un osteokalcīns serumā) mazinājās paredzētajā veidā līdz pirmsmenopauzes līmenim un maksimālais samazinājums tika sasniegts 3 – 6 mēnešu laikā, lietojot 2,5 mg ibandronskābi dienā.

Klīniski nozīmīgu kaula rezorbcijas bioķīmisko marķieru samazināšanos par 50 % novēroja jau 1 mēnesi pēc ārstēšanas uzsākšanas ar 2,5 mg ibandronskābes.

Pediātriskā populācija (skatīt 4.2 apakšpunktu un 5.2 apakšpunktu)

Bondenza lietošana nav pētīta pediātriskā populācijā, tādēļ nav pieejami dati par efektivitāti un drošumu šai pacientu grupai.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Ibandronskābes primārā farmakoloģiskā ietekme uz kaulu nav tieši saistīta ar tās koncentrāciju plazmā, kā konstatēts dažādos pētījumos dzīvniekiem un cilvēkiem.

Pēc intravenozas 0,5 – 6 mg ievadīšanas ibandronskābes koncentrācija plazmā palielinās proporcionāli devai.

Uzsūkšanās

Nav piemērojama.

Sadalījums

Pēc sākotnējas sistēmiskas iedarbības ibandronskābe ātri saistās kaulaudos vai tiek izvadīta ar urīnu. Cilvēkam šķietamais terminālais izkļiedes tilpums ir vismaz 90 l un aprēķinātā devas daļa, kas sasniedz kaulu, ir 40 – 50 % no cirkulējošās devas. Ar olbaltumiem cilvēka plazmā saistās aptuveni 85 – 87 % (noteikts *in vitro* terapeitiskā koncentrācijā), un tādēļ mijiedarbības iespēja ar citiem medicīniskiem produktiem izstumšanas dēļ no saistīšanās vietām ar olbaltumiem ir maza.

Biotransformācija

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

Eliminācija

Ibandronskābe tiek izvadīta no asinīm, uzsūcoties kaulos (pēcmenopauzes vecuma sievietēm aprēķināts, ka tas ir 40 – 50 %), atlikušais daudzums tiek izvadīts nemainītā veidā caur nierēm.

Novērotā šķietamā pusperioda robežas ir plašas, šķietamais terminālais pusperiods parasti ir 10 – 72 stundas. Aprēķinātie raksturlielumi pārsvarā ir pētījuma ilguma, izmantotās devas un analīzes metodes jutības funkcija, tāpēc patiesais terminālais pusperiods, domājams, ir stipri garāks – tāpat kā citiem bifosfonātiem. Sākotnējais līmenis plazmā ātri samazinās līdz 10 % no maksimālās koncentrācijas 3 un 8 stundu laikā attiecīgi pēc intravenozas vai perorālas lietošanas.

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

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

Farmakokinētika īpašās klīniskās situācijās

Dzimums

Ibandronskābes farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir līdzīga.

Rase

Nav pierādījumu par klīniski nozīmīgām ibandronskābes izplatības atšķirībām starp aziātiem un baltās rases pārstāvjiem. Pieejami ierobežoti dati par āfrikāniskas cilmes pacientiem.

Pacienti ar pavājinātu nieru darbību

Ibandronskābes nieru klīrenss pacientiem ar dažādas pakāpes nieru mazspēju ir lineāri saistīts ar kreatinīna klīrensu (KL_{kr}).

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju (KL_{kr} 30 ml/min vai lielāks) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Cilvēkiem ar smagu nieru mazspēju ($KL_{kr} < 30$ ml/min), kuri saņēma iekšķīgi 10 mg ibandronskābes dienā 21 dienu, koncentrācija plazmā bija 2 – 3 reizes augstāka nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību, un ibandronskābes kopējais klīrenss bija 44 ml/min. Pēc 0,5 mg ibandronskābes intravenozas ievadīšanas kopējais, nieru un ne-nieru klīrenss cilvēkiem ar smagu nieru mazspēju samazinājās attiecīgi par 67 %, 77 % un 50 %, bet pastiprinātas iedarbības dēļ panesamība nepasliktinājās. Nepietiekamas klīniskās pieredzes dēļ Bondenza nav ieteicams lietot pacientiem ar smagu nieru mazspēju (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu). Ibandronskābes farmakokinētika tika vērtēta tikai nelielam skaitam pacientu ar nieru slimībām terminālā stadijā, ko ārstē ar hemodialīzi, tāpēc ibandronskābes farmakokinētika pacientiem, kuriem netiek veikta hemodialīze, nav zināma. Nelielā pieejamo datu apjoma dēļ ibandronskābi nedrīkst lietot visiem pacientiem ar nieru slimībām terminālā.

Pacienti ar pavājinātu aknu darbību (skatīt 4.2 apakšpunktu)

Nav datu par ibandronskābes farmakokinētiku pacientiem ar pavājinātu aknu darbību. Aknām nav lielas nozīmes ibandronskābes klīrensa veidošanā, jo tā netiek metabolizēta, bet izvadīta ekskrēcijas veidā caur nierēm un saistoties kaulos. Tādēļ pacientiem ar pavājinātu aknu darbību deva nav jāpielāgo.

Gados vecāki cilvēki (skatīt 4.2 apakšpunktu)

Veicot daudzpusīgu analīzi, nekonstatēja, ka vecums ir kāda pētītā farmakokinētiskā raksturlieluma neatkarīgs risks faktors. Tā kā nieru darbība pavājinās līdz ar vecumu, nieru darbība ir vienīgais faktors, kas jāņem vērā (skatīt nodaļu par pavājinātu nieru darbību).

Pediātriskā populācija (skatīt 4.2 apakšpunktu un 5.1 apakšpunktu)

Nav datu par Bondenza lietošanu 6 un 12 gadu vecuma grupām.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Toksisku iedarbību, piemēram, nieru bojājuma pazīmes suņiem, novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniski šie efekti nav būtiski.

Mutaģenēze/Kanceroģenēze

Kanceroģenā īpašības nekonstatēja. Genotoksicitātes testos ibandronskābei ģenētisku iedarbību nekonstatēja.

Reproduktīvā toksicitāte

Specifiski pētījumi par 3 mēnešu lietošanas shēmu nav veikti. Pētījumos ar ikdienas i.v. dozēšanas shēmu žurkām un trušiem ibandronskābes tiešu toksisku ietekmi uz augli vai teratogēnu iedarbību nekonstatēja. F_1 pēcnācējiem žurkām bija samazināts ķermeņa masas pieaugums. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, perorāli lietojot 1 mg/kg un lielākas dienas devas, ietekme uz fertilitāti bija palielināts grūsnības pārtraukšanas gadījumu biežums pirmsimplantācijas periodā. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, intravenozi ievadot 0,3 un 1 mg/kg dienas devu, ibandronskābe samazināja spermatozoīdu skaitu un samazināja auglību, ievadot tēviņiem 1 mg/kg un mātītēm 1,2 mg/kg dienas devu. Reproductīvās toksicitātes pētījumos citās žurkām novērotās ibandronskābes blakusparādības bija atbilstošas bisfosfonātu grupai. Tās ietver samazinātu implantācijas gadījumu

skaitu, ietekmi uz dabiskām dzemdībām (dzemdību darbības traucējumi) un iekšējo orgānu pārmaiņu biežuma palielināšanos (nieru blādiņas urīnvada sindroms).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Ledus etiķskābe
Nātrija acetāta trihidrāts
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Bondenza šķīdumu injekcijām nedrīkst samaisīt ar kalciju saturošiem šķīdumiem vai citām intravenozi ievadāmām zālēm.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Pilnšļirces (5 ml) korpuss pagatavots no bezkrāsaina I. hidrolītiskās klases stikla, tai ir pelēkas gumijas virzuļa aizbāznis un vāciņš, kas pagatavots no butilgumijas, kas pārklāta ar fluora sveķiem, satur 3 ml šķīduma injekcijām.

Iepakojumā ir 1 pilnšļirce un 1 adatas injekcijām vai 4 pilnšļirces un 4 adatas injekcijām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Ja zāles ievada jau esošā intravenozās infūzijas sistēmā, infūzijas šķīdums drīkst būt tikai vai nu fizioloģiskais šķīdums, vai 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdums. Tas attiecas arī uz šķīdumiem, ko izmanto savienojuma un citu iekārtu skalošanai.

Jebkuru neizmantoto šķīdumu injekcijām, šļirci un injekciju adatu jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Jāsamazina zāļu nokļūšana apkārtējā vidē.

Stingri jāievēro šie norādījumi par šļirci un citu medicīnisku asu priekšmetu lietošanu un iznīcināšanu:

- adatas un šļirces nekad nedrīkst lietot atkārtoti;
- lieciet visas izlietotās adatas un šļirces asām lietām paredzētā tvertnē (izmešanai paredzētā necaurduramā tvertnē);
- uzglabājiet šo tvertni bērniem nepieejamā vietā;
- izlietoto aso lietu tvertni nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem;
- iznīciniet pilnu tvertni saskaņā ar vietējām prasībām vai pēc Jūsu veselības aprūpes speciālista norādījumiem.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 23. februāris 2004
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 20. februāris 2009

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

apvalkotās tabletes:

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

šķīdums injekcijām pilnšīrcē:

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta reģistrācijas 1.8.1. modulī.

Riskvadības plāns (RVP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic farmakovigilances pasākumi, kas sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā atbilstoši reģistrācijas 1.8.2. modulī apstiprinātajai RVP versijai un jāveic atbilstoši RVP papildinājumi, saskaņojot ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (CHMP).

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmām, papildināts RVP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PADZ).

Turklāt, papildināts RVP jāiesniedz:

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus;
- 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas;
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma.

PADZ

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz PADZ par šīm zālēm saskaņā ar prasībām, ko nosaka Savienības atsaucē dati (EURD saraksts) saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EC Regulā 107c(7) norādīto un publicēto Eiropas medicīnas tīmekļa portālā

• NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

Nav piemērojami.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅĀ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Bondenza 150 mg apvalkotās tabletes
Ibandronic acid

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

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg ibandronskābes (nātrija monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Tabletes satur arī laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes
1 apvalkotā tablete
3 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADOŠANAS VEIDS(-I)

Tabletes nedrīkst sūkāt, košļāt un smalcināt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Tablete lietošanai reizi mēnesī
Iekšķīgai lietošanai

1. mēnesis __/__/__ 3 apvalkotās tabletes
 2. mēnesis __/__/__ 3 apvalkotās tabletes
 3. mēnesis __/__/__ 3 apvalkotās tabletes
- Atzīmējiet tabletes ieņemšanas datumu

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/03/266/003 1 apvalkotā tablete
EU/1/03/266/004 3 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Bondenza 150 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

Blistera folija

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bondenza 150 mg apvalkotās tabletes
Ibandronic acid

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Roche Registration Ltd.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kartona kārbiņa – 1 PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bondenza 3 mg šķīdums injekcijām
Ibandronic acid

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

Pilnšļircē ar 3 ml šķīduma ir 3 mg ibandronskābes (nātrija monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hlorīdu, ledus etiķskābi, nātrija acetāta trihidrātu, ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 pilnšļirce + 1 injekciju adats
4 pilnšļirces + 4 injekciju adatas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Tikai intravenozai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/03/266/005 1 pilnšļirce
EU/1/03/266/006 4 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

[Pamatojums neiekļaut Braila rakstu ir apstiprināts]

Zāles vārds nav reģistrētas

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

PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Bondenza 3 mg šķīdums injekcijām
Ibandronic acid
Tikai i.v. lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3 mg/3 ml

6. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Bondenza

150 mg apvalkotās tabletes

Ibandronic acid

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

**Bondenza lietošanas plānošana,
lietojot noplēšamās uzlīmes Jūsu kalendāram**

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

1. Kas ir Bondenza un kādam nolūkam tās lieto

Bondenza pieder pie zāļu grupas, ko sauc par bifosfonātiem. Tas satur aktīvo vielu ibandronskābi. Bondenza var novērst kaulu masas zudumu, pārtraucot turpmāku kaulu masas zudumu un palielinot kaulu masu lielākajai daļai sieviešu, kas to lieto, pat ja viņas nevarēs redzēt vai sajūst atšķirību. Bondenza var palīdzēt samazināt kaulu lūzumu risku. Novērota mugurkaula, bet ne gūžas kaula lūzumu riska samazināšanās.

Bondenza Jums ir parakstīta pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai, jo Jums ir palielināts kaulu lūzumu risks. Osteoporozes gadījumā kauli kļūst plānāki un trauslāki. Osteoporoze bieži sastopama sievietēm pēc menopauzes. Menopauzes laikā sievietes olnīcas pārtrauc sintezēt sievišķo hormonu estrogēnu, kas nodrošina skeleta veselību.

Jo agrāk sievietei iestājas menopauze, jo lielāks ir lūzumu risks osteoporozes gadījumā.

Citi faktori, kas var palielināt lūzumu risku, ir:

- nepietiekams kalcija un D vitamīna daudzums uzturā,
- smēķēšana vai pārmērīga alkohola lietošana,
- nepietiekama staigāšana vai citas kaulus noslogojošas aktivitātes trūkums,
- osteoporoze ģimenes anamnēzē.

Arī **veselīgs dzīvesveids** palīdzēs Jums gūt maksimālu guvumu no ārstēšanas. Tas ietver:

- sabalansētu, ar kalciju un D vitamīnu bagātu uzturu;
- staigāšanu vai citas kaulus noslogojošas aktivitātes;
- nesmēķēšanu un
- nelietot pārāk daudz alkohola.

2. Kas jāzina pirms Bondenza lietošanas

Nelietojiet Bondenza šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret ibandronskābi vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir noteiktas barības vada slimības, piemēram, tā sašaurināšanās vai apgrūtināta rīšana.
- Ja Jūs nespējat vismaz vienu stundu (60 minūtes) nostāvēt vai nosēdēt vertikāli.
- **Ja Jums ir vai agrāk ir bijis zems kalcija līmenis asinīs.** Lūdzam konsultēties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dažiem cilvēkiem Bondenza lietošanas laikā ir jābūt īpaši uzmanīgiem. Pirms Bondenza lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir minerālvielu vielmaiņas traucējumi (piemēram, D vitamīna deficīts);
- ja Jūsu nieres nedarbojas pilnvērtīgi;
- ja Jums ir kādi rīšanas vai gremošanas traucējumi;
- ja Jūs apmeklējat stomatologu vai Jums ir iplānota zobu ķirurģiska operācija, pasakiet ārstam, ka saņemat Bondenza terapiju.

Barības vada kairinājums, iekaisums vai čūla, bieži kopā ar tādiem simptomiem kā spēcīgas sāpes krūšu kurvī, spēcīgas sāpes pēc ēdiena un/vai dzēriena norīšanas, izteikti slikta dūša vai, iespējams, vemšana (īpaši tad, ja Jūs neizdzerat pilnu glāzi ūdens un/vai ja stundas laikā pēc Bondenza lietošanas atguļaties). Ja Jums attīstās šie simptomi, pārtrauciet Bondenza lietošanu un nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam (skatīt 3. sadaļu).

Bērni un pusaudži

Nedodiet Bondenza bērniem vai pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Bondenza

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši šādos gadījumos:

- ja Jūs lietojat **kalciju, magniju, dzelzi vai alumīniju saturošus uztura bagātinātājus**, jo tie var ietekmēt Bondenza efektus.
- Acetilsalicilskābe un citi nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL) (tai skaitā ibuprofēns, diklofenaka nātrijs sāls un naproksēns) var kairināt kuņģi un zarnas. Arī bisfosfonāti (piemēram, Bondenza) var kairināt kuņģi un zarnas. Tādēļ esiet īpaši piesardzīgs, ja vienlaikus ar Bondenza lietojat pretsāpju vai pretiekaisuma līdzekļus.

Pēc Bondenza tabletes ieņemšanas reizi mēnesī **citas zāles**, tostarp tabletes pret gremošanas traucējumiem vai citas zāles, kalcija papildterapiju vai vitamīnus, **lietojiet tikai ar 1 stundas intervālu**.

Bondenza kopā ar uzturu un dzērienu

Nelietojiet Bondenza kopā ar uzturu. Lietojot kopā ar uzturu, Bondenza efektivitāte ir samazināta. **Jūs variet lietot dzērienu (tikai ūdeni, ne citus dzērienus)** (skatīt 3. sadaļu "Kā lietot Bondenza").

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Nelietojiet Bondenza, ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai Jūs barojat bērnu ar krūti. Lai lietotu Bondenza, Jums var būt jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jūs varat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo uzskata, ka Bondenza nav vai ir neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Bondenza satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesība vai ka nespējat sašķelt dažus cukurus (piemēram, Jums ir galaktozes nepanesība, *Lapp* laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes uzsūkšanās traucējumi), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Bondenza

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Bondenza ieteicamā deva ir viena tablete reizi mēnesī.

Mēneša tabletes lietošana

Ir svarīgi rūpīgi ievērot šos norādījumus. Tie ir sniegti, lai nodrošinātu Bondenza tabletes ātru nokļūšanu kuņģī, pēc iespējas mazāk izraisot kairinājumu.

- **Lietojiet Bondenza 150 mg tableti reizi mēnesī.**
- **Izvēlieties vienu mēneša dienu**, ko būtu viegli atcerēties. Jūs varat izvēlēties vai nu vienu un to pašu datumu (piemēram, katra mēneša 1. datumu) vai vienu un to pašu dienu (piemēram, katra mēneša pirmo svētdienu) Bondenza tabletes lietošanai. Izvēlieties vispiemērotāko datumu.
- Lietojiet Bondenza tableti **vismaz 6 stundas pēc pēdējās ēdienreizes** vai šķidruma uzņemšanas (izņemot ūdeni).
- Lietojiet Bondenza tableti
 - **pēc piecelšanās no rīta** un
 - **pirms ēšanas vai dzeršanas** (tukšā dūšā).
- **Norijiet tableti, uzdzerot glāzi ūdens** (vismaz 180 ml).
Nelietojiet tableti, uzdzerot ūdeni ar lielu kalcija koncentrāciju, augļu sulu vai kādu citu dzērienu. Ja Jums ir aizdomas, ka ūdens vada ūdenī, iespējams, ir augsts kalcija līmenis (ciets ūdens), ieteicams izmantot dzeramo ūdeni pudelē ar mazu minerālvielu saturu.
- **Norijiet tableti veselu** — nekošājiēt to, nespiediet un neļaujiet tai izšķīst mutē.
- **Nākamo stundu (60 minūtes) pēc tabletes ieņemšanas**
 - **neatgulieties**; ja Jūs nesaglabāsīt vertikālu stāvokli (stāvus vai sēdus), zināma daļa zāļu var nokļūt atpakaļ barības vadā;
- **neko neēdiet**;
- **neko nedzeriet** (izņemot ūdeni, ja tas nepieciešams);
- **nelietojiet citas zāles.**
- Kad ir pagājusi stunda, Jūs varat ieņemt pirmo dienas maltīti un dzert. Pēc ēšanas Jūs varat atgulties, ja vēlaties, un lietot citas nepieciešamās zāles.

Nelietojiet tableti pirms gulētiešanas vai pirms piecelšanās no rīta.

Bondenza ilgstoša lietošana

Ir svarīgi lietot Bondenza katru mēnesi tik ilgi, kamēr ārsts to iesaka. Bondenza var ārstēt osteoporozi tikai tikmēr, kamēr Jūs to lietojat.

Ja esat lietojis Bondenza vairāk nekā noteikts

Ja kļūdas pēc esat lietojis vairāk nekā vienu tableti, **izdzeriet glāzi piena un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.**

Neizraisiet vemšanu un neatgulieties - tādējādi Bondenza var radīt barības vada bojājumu.

Ja esat aizmirsis lietot Bondenza

Ja esat aizmirsis ieņemt tableti izvēlētās dienas rītā, **nelietojiet** tableti vēlāk dienas laikā, bet pārbaudiet savā kalendārā un noskaidrojiet, kad Jums paredzēts lietot nākamo devu:

Ja Jums nākamā plānotā deva jālieto jau pēc 1 – 7 dienām...

Nogaidiet līdz nākamajai reizei, kad ir plānota kārtējā deva, un tad lietojiet to kā parasti, pēc tam turpiniet lietot vienu tableti reizi mēnesī plānotajās dienās, kuras Jūs esat atzīmējis savā kalendārā.

Ja nākamā plānotā deva jālieto vairāk nekā pēc 7 dienām...

Ieņemiet vienu tableti no rīta nākamajā dienā pēc tam, kad esat atcerējies par izlaisto tableti, pēc tam turpiniet lietot vienu tableti reizi mēnesī plānotajās dienās, kuras Jūs esat atzīmējis savā kalendārā.

Nekad nelietojiet divas Bondenza tabletes vienā nedēļā.

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- gripai līdzīgi simptomi, tai skaitā drudzis, drebuļi un trīce, slikta pašsajūta, kaulu sāpes un sāpīgi muskuļi un locītavas. Konsultējieties ar medicīnas māsu vai ārstu, ja kāda no šīm izpausmēm kļūst nopietna vai ilgst vairāk nekā pāris dienas;
- izsitumi. Iespējams, ka Jums pret šīm zālēm radusies alerģiska reakcija.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- stipras sāpes pēc pārtikas vai dzēriena norīšana, izteikti slikta dūša vai vemšana, apgrūtināta rīšana. Iespējams, ka Jums ir smags barības vada iekaisums, iespējams ar čūlām vai saaugumiem barības vadā.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- nieze, sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu;
- pastāvīgas acu sāpes un iekaisums;
- jaunas sāpes, vājums vai diskomforta sajūta augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū. Iespējams, ka Jums radušās augšstilba kaula iespējama netipiska lūzuma agrīnas pazīmes.

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

- sāpes vai čūla mutes dobumā vai žoklī. Iespējams, ka Jums radušās smaga žokļa bojājuma (žokļa kaula nekroze (kaulaudu atmiršana)) agrīnas pazīmes;
- nopietna, iespējami, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija.

Citas iespējamās blakusparādības

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- grēmas, diskomforta sajūta rīšanas laikā, vēdera sāpes (var izraisīt kuņģa iekaisums), gremošanas traucējumi, slikta dūša, caureja;
- muskuļu krampji, locītavu vai ekstremitāšu stīvums.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- reibonis;
- meteorisms (vēdera gāzes, vēdera uzpūšanās);
- muguras sāpes;
- nogurums un nespēks.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- divpadsmitpirkstu zarnas (zarnas pirmais nodalījums) iekaisums, kas izraisa vēdersāpes,
- nātrene.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt Bondenza

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nav īpašu norādījumu par uzglabāšanu.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi,

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Bondenza satur

- Aktīvā viela ir ibandronskābe. Katra tablete satur 150 mg ibandronskābes (nātrija monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:

tabletes kodols: laktozes monohidrāts, povidons, mikrokristāliska celuloze, krospovidons, stearīnskābe, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds;

tabletes apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E 171), talks, makrogols 6000.

Bondenza ārējais izskats un iepakojums

Bondenza tabletes ir baltas vai gandrīz baltas iegarenas formas ar apzīmējumu “BNVA” vienā pusē un “150” otrā pusē. Tabletes ir iepakotas blisteros pa 1 vai 3 tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 112 401

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 (0) 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {datums}

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

Zāles vairs nav reģistrētas

ATGĀDINĀJUMA UZLĪMES TEKSTS

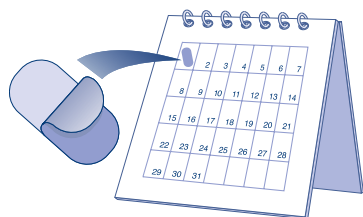
BONDENZA LIETOŠANAS PLĀNOŠANA

Bondenza deva ir viena tablete reizi mēnesī. Izvēlieties vienu mēneša dienu, kuru būtu viegli atcerēties:

- vienu un to pašu datumu (piemēram, katra mēneša 1. datumu)
- vai vienu un to pašu dienu (piemēram, katra mēneša pirmo svētdienu).

Izmantojiet zemāk esošās noplēšamās uzlīmes, lai atzīmētu datumus savā kalendārā.

Kad esat ieņēmis tableti, ievelciet krustiņu rūtiņā uz uzlīmes.



NOPLĒŠAMĀS UZLĪMES JŪSU KALENDĀRAM

Mēneša tablete

Mēneša tablete

Mēneša tablete

Bondenza

Bondenza

Bondenza

Ir svarīgi turpināt lietot Bondenza katru mēnesi.

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Bondenza 3 mg šķīdums injekcijām

Ibandronic acid

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāšai.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāšu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Bondenza un kādam nolūkam to lieto
2. Kas jāzina pirms Bondenza ievadīšanas
3. Kā ievadīt Bondenza
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Bondenza
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Bondenza un kādam nolūkam tās lieto

Bondenza injekcijas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par bifosfonātiem. Tas satur aktīvo vielu ibandronskābi.

Bondenza var novērst kaulu masas zudumu, pārtraucot turpmāku kaulu masas zudumu un palielinot kaulu masu lielākajai daļai sieviešu, kas to lieto, pat ja viņas nevarēs redzēt vai sajūst atšķirību.

Bondenza var palīdzēt samazināt kaulu lūzumu risku. Novērota mugurkaula, bet ne gūžas kaula lūzumu riska samazināšanās.

Bondenza 3 mg šķīdums injekcijām pilnībā ir šķīdums intravenozai injekcijai, ko veic medicīnas darbinieks. **Neinjicējiet Bondenza pašā.**

Bondenza injekcijas Jums ir parakstītas pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai, jo Jums ir palielināts kaulu lūzumu risks. Osteoporozes gadījumā kauli kļūst plānāki un trauslāki. Osteoporoze bieži sastopama sievietēm pēcmenopauzes. Menopauzes laikā sievietes olnīcas pārtrauc sintezēt sievišķo hormonu estrogēnu, kas nodrošina skeleta veselību.

Jo agrāk sievietei iestājas menopauze, jo lielāks ir lūzumu risks osteoporozes gadījumā.

Citi faktori, kas var palielināt lūzumu risku, ir:

- nepietiekams kalcija un D vitamīna daudzums uzturā,
- cigarešu smēķēšana vai pārmērīga alkohola lietošana,
- nepietiekama staigāšana vai citas kaulus noslogojošas aktivitātes trūkums,
- osteoporoze ģimenes anamnēzē.

Arī **veselīgs dzīvesveids** palīdzēs Jums gūt maksimālu guvumu no ārstēšanas. Tas ietver: sabalansētu, ar kalciju un D vitamīnu bagātu uzturu, staigāšanu vai citas kaulus noslogojošas aktivitātes, nesmēķēšanu un nelietot pārāk daudz alkohola.

2. Kas jāzina pirms Bondenza ievadīšanas

Neievadīt Bondenza šādos gadījumos:

- ja Jums ir vai agrāk ir bijis zems kalcija līmenis asinīs. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums ir alerģija pret ibandronskābi vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dažiem pacientiem Bondenza intravenozo injekciju lietošanas laikā ir jābūt īpaši uzmanīgiem. Pirms Bondenza lietošanas konsultējieties ar savu ārstu:

- ja Jums ir vai agrāk bijuši nieru darbības traucējumi, nieru mazspēja vai nepieciešama dialīze, vai Jums ir kāda cita slimība, kas var ietekmēt Jūsu nieres;
- ja Jums ir minerālvielu vielmaiņas traucējumi (piemēram, D vitamīna deficīts).
- Ārstēšanas laikā ar Bondenza injekcijām Jums papildus jālieto kalciji un D vitamīns. Ja Jūs to nevarat izdarīt, Jums ir jāpasaka ārstam.
- Ja Jūs apmeklējat stomatologu vai Jums ir iepļānota zobu ķirurģiska operācija, pasakiet ārstam, ka saņemat Bondenza terapiju.
- Ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi un ārsts ieteicis Jums ierobežot šķidruma patēriņu.

Ar intravenozi ievadītu ibandronskābi ārstētiem pacientiem aprakstītas nopietnas alerģiskas reakcijas, dažkārt ar letālu iznākumu.

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

Bērni un pusaudži

Bondenza nav atļauts lietot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Bondenza

Pastāstiet ārstam, medicīnas māsai vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Jums nedrīkst ievadīt Bondenza injekcijas, ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai pastāv iespēja iestāties grūtniecībai. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, Jums var būt jāpārtrauc bērna barošana ar krūti, lai varētu saņemt Bondenza injekciju.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jūs varat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo uzskata, ka Bondenza neietekmē vai nedaudz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Bondenza satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) devā (3 ml), t.i., tas praktiski “nesatur nātriju”.

3. Kā ievadīt Bondenza

Ieteicamā Bondenza intravenozo injekciju deva ir 3 mg (1 pilnšļirce) reizi trijos mēnešos.

Bondenza injekciju vēnā veic ārsts vai kvalificēts/apmācīts medicīnas darbinieks. Neievadiet Bondenza injekciju sev pati!

Bondenza šķīdumu injekcijām drīkst ievadīt tikai vēnā un nekur citur ķermenī.

Bondenza ilgstoša lietošana

Lai šī ārstēšana būtu visiedarbīgākā, ir svarīgi saņemt injekcijas ik pēc 3 mēnešiem tik ilgi, kamēr ārsts to iesaka. Bondenza var ārstēt osteoporozi tikai tikmēr, kamēr Jūs turpināt ārstēšanu, pat ja Jūs nemanīsiet vai nejutīsiet nekādu atšķirību.

Jums ir jālieto arī kalcija un D vitamīna preparāti, kā to ieteicis ārsts.

Ja esat lietojis Bondenza vairāk nekā noteikts:

Jums var pazemināties kalcija, fosfora un magnija līmenis asinīs. Ārsts var rīkoties, lai novērstu šīs pārmaiņas, un ievadīt injekcijas, kas satur šīs minerālvielas.

Ja esat aizmirsis lietot Bondenza:

Jums ir jāsarunā tikšanās, lai pēc iespējas ātrāk saņemtu nākamo injekciju. Pēc tam turpiniet saņemt injekcijas ik pēc 3 mēnešiem, rēķinot no pēdējās injekcijas saņemšanas datuma.

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- gripai līdzīgi simptomi, tai skaitā drudzis, drebuļi un trīce, slikta pašsajūta, nogurums, kaulu sāpes un sāpīgi muskuļi un locītavas. Konsultējieties ar medicīnas māsu vai ārstu, ja kāda no šīm izpausmēm kļūst nopietna vai ilgst vairāk nekā pāris dienas;
- izsitumi. Iespējams, ka Jums pret šīm zālēm radusies alerģiska reakcija.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- nieze, sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu. • pastāvīgas acu sāpes un iekaisums (ja šie simptomi ir ilgstoši);
- jaunas sāpes, vājums vai diskomforta sajūta augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū. Iespējams, ka Jums radušās augšstilba kaula iespējama netipiska lūzuma agrīnas pazīmes.

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

- sāpes vai čūla mutes dobumā vai žoklī. Iespējams, ka Jums radušās smaga žokļa bojājuma (žokļa kaula nekroze (kaulaudu atmiršana)) agrīnas pazīmes;
- nopietna, iespējami, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (skatīt 2. sadaļu).

Citas iespējamās blakusparādības

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- vēdera sāpes (piemēram, gastrīts), gremošanas traucējumi, slikta dūša, caureja vai aizcietējums;
- sāpes muskuļos, locītavās vai mugurā;
- noguruma un nespēka sajūta.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- vēnas iekaisums;
- sāpes vai bojājums injekcijas vietā;
- kaulu sāpes;
- vājuma sajūta.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- nātrene.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt Bondenza

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un šļirces etiķetes pēc "Derīgs līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Cilvēkam, kurš ievadījis injekciju, jāizmet neizlietotā šķīduma daļa, kā arī šļirce un adats jāievieto piemērotā atkritumu tvertnē.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Bondenza satur

- Aktīvā viela ir ibandronskābe. Pilnšļircē ir 3 mg ibandronskābes 3 ml šķīduma (nātrija monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, etiķskābe, nātrija acetāta trihidrāts un ūdens injekcijām.

Bondenza ārējais izskats un iepakojums

Bondenza 3 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums pilnšļircēs. Katra pilnšļirce satur 3 ml šķīduma. Bondenza ir pieejams iepakojumā pa 1 pilnšļircei un 1 adatu un 4 pilnšļircēm un 4 injekciju adatām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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 7039831

United Kingdom

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {datums}

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

Zāles vairs nav reģistrētas

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

INFORMĀCIJA VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTIEM

Vairāk informācijas, lūdzu, meklējiet zāļu aprakstā.

Bondenza 3 mg šķīduma injekcijām pilnšļircē ievadīšana:

Bondenza 3 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē jāievada intravenozi 15 – 30 sekundēs.

Šķīdums ir kairinošs, tāpēc svarīgi ir precīzi ievērot intravenozās ievadīšanas ceļu. Ja nejauši injicējat audos ap vēnu, pacients var sajust vietēju kairinājumu, sāpes un iekaisumu injekcijas vietā.

Bondenza 3 mg/3 ml šķīdumu injekcijām pilnšļircē **nedrīkst** samaisīt ar kalciju saturošiem šķīdumiem (piemēram, Ringera laktāta šķīdumu, heparīna kalcija sāli) vai citām intravenozi ievadāmām zālēm. Ja šīs zāles ievada jau ievietotā i.v. infūzijas sistēmā, i.v. infūzijas šķīdums drīkst būt tikai vai nu fizioloģiskais šķīdums, vai 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdums.

Aizmirsta deva:

Ja ir aizmirsts ievadīt devu, injekcija jāveic, līdzko tas ir ērti. Pēc tam injekcijas jāieplāno ik pēc 3 mēnešiem, sākot no pēdējās injekcijas datuma.

Pārdozēšana:

Nav pieejama specifiska informācija par Bondenza pārdozēšanas ārstēšanu.

Ņemot vērā zināšanas par šīs grupas savienojumiem, intravenoza pārdozēšana var izraisīt hipokalcēmiju, hipofosfatēmiju un hipomagnēmiju, kas var izraisīt parestēziju. Smagos gadījumos var būt nepieciešama i/v kalcija glikonāta, kālija vai nātrija fosfāta un magnija sulfāta infūzija piemērotā devā.

Vispārēji ieteikumi:

Bondenza 3 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē var izraisīt pārejošu kalcija raksturlielumu pazemināšanos serumā tāpat kā citi intravenozi ievadīti bifosfonāti.

Hipokalcēmija un citi kaulu un minerālvielu vielmaiņas traucējumi jānovērtē un efektīvi jāārstē pirms Bondenza i/v injekciju terapijas uzsākšanas. Visiem pacientiem noteikti jālieto kalcijs un D vitamīns pietiekamās devās. Visiem pacientiem papildus jāsaņem kalcijs un D vitamīns.

Pacienti ar blakusslimībām, vai kuri lieto zāles, kas var nelabvēlīgi ietekmēt nieres, ārstēšanas laikā regulāri jāpārbauda saskaņā ar labas ārstēšanas prakses ieteikumiem.

Neizlietotais šķīdums injekcijām, šļirce un adats jālikvidē atbilstoši vietējām prasībām.