

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bondenza 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli jednosodowej).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Zawiera 162,75 mg laktozy jednowodnej (co odpowiada 154,6 mg laktozy bezwodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki powlekane w kolorze białym do prawie białego o podłużnym kształcie, oznakowane na jednej stronie „BNVA”, na drugiej stronie „150”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, ze zwiększonym ryzykiem złamań (patrz punkt 5.1). Wykazano zmniejszenie ryzyka złamań kręgow; skuteczność w zapobieganiu złamaniom szyjki kości udowej nie została ustalona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki powlekana 150 mg raz na miesiąc. Tabletki powinny być przyjmowane tego samego dnia każdego miesiąca.

Produkt Bondenza należy przyjmować po całonocnym okresie niejedzenia (co najmniej 6 godzin od ostatniego posiłku), na jedną godzinę przed pierwszym posiłkiem lub napojem (innym niż woda) w danym dniu (patrz punkt 4.5) lub jakimkolwiek innym doustnym produktem leczniczym lub preparatem uzupełniającym (włączając preparaty wapnia).

W przypadku pominięcia dawki, pacjenci powinni być poinstruowani, żeby przyjąć jedną tabletkę leku Bondenza 150 mg następnego dnia rano po dniu, w którym pacjent przypomniał sobie o pominiętej dawce. Jeśli do następnej zaplanowanej dawki zgodnie ze schematem zostało więcej niż 7 dni.

Następnie pacjenci powinni wrócić do przyjmowania leku raz na miesiąc zgodnie z dotychczasowym schematem dawkowania.

Jeśli do następnej zaplanowanej dawki zostało mniej niż 7 dni, pacjenci powinni poczekać do tej najbliższej dawki i kontynuować przyjmowanie jednej tabletki raz na miesiąc zgodnie z dotychczasowym schematem.

Pacjenci nie powinni przyjmować dwóch tabletek w tym samym tygodniu.

Pacjenci powinni otrzymywać suplementację wapnia i (lub) witaminę D, jeśli ich zawartość w diecie jest niewystarczająca (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu Bondenza, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

Szczególne grupy pacjentów

Chorzy z niewydolnością nerek

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Bondenza u chorych z klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.4 i 5.2).

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek dostosowywanie dawki produktu nie jest konieczne, jeśli klirens kreatyniny jest równy lub większy niż 30 ml/min.

Chorzy z niewydolnością wątroby

Dostosowanie dawki leku nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku(> 65 lat)

Dostosowanie dawki leku nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Brak wskazań do stosowania u dzieci poniżej 18 lat i nie badano leku Bondenza w tej populacji. (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Lek do podawania doustnego.

- Tabletki należy połykać w całości popijając szklanką wody (180 do 240 ml), w pozycji wyprostowanej (siedzącej lub stojącej). Nie należy używać wody o wysokiej zawartości wapnia. Jeśli istnieje obawa, że w wodzie z kranu występuje wysokie stężenie wapnia (tzw. twarda woda), zaleca się stosować wodę o niskiej zawartości soli mineralnych.
- Po przyjęciu produktu Bondenza nie należy przyjmować pozycji leżącej przez 1 godzinę.
- Woda jest jedynym napojem, którym należy popić produkt Bondenza.
- Pacjenci nie powinni żuć ani ssać tabletek, ze względu na potencjalne ryzyko owrzodzeń jamy ustnej i gardła.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kwas tranndronowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hipokalcemia
- Nieprawidłowość w obrębie przełyku, prowadząca do opóźnienia jego opróżniania, taka jak zwężenie lub skurcz dolnej części przełyku
- Niezdolność do utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 60 minut

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipokalcemia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Bondenza należy koniecznie wyrównać istniejący niedobór wapnia. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego również powinny być skutecznie leczone. U wszystkich pacjentów ważna jest odpowiednia podaż wapnia i witaminy D.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Doustne podawanie bisfosfonianów może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Z powodu możliwości działania drażniącego i potencjalnego pogorszenia choroby podstawowej, produkt leczniczy Bondenza powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z czynną chorobą górnego odcinka przewodu pokarmowego (np. przełyk Barreta, dysfagia, inne choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, dwunastnicy lub owrzodzenie).

U pacjentów otrzymujących doustnie leczenie bisfosfonianami zgłaszano działania niepożądane takie jak zapalenie błony śluzowej przełyku, owrzodzenie przełyku i nadżerki przełyku, w niektórych przypadkach ciężkie, wymagające hospitalizacji, rzadko z krwawieniem lub z następowym zwężeniem przełyku lub perforacją. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących przełyku było większe u pacjentów, którzy nie stosowali się do instrukcji przyjmowania produktu i(lub) którzy kontynuowali przyjmowanie doustnych bisfosfonianów po pojawieniu się objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Pacjenci powinni przywiązywać szczególną uwagę do przestrzegania instrukcji przyjmowania leku (patrz punkt 4.2).

Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na jakiegokolwiek dolegliwości i objawy mogące dotyczyć przełyku i poinstruować pacjentów, by przerwali stosowanie produktu Bondenza i zgłosili się w celu uzyskania pomocy medycznej, jeśli rozwinie się dysfagia, biegunka, ból zamostkowy lub wystąpi zgaga, czy też jej nasilenie.

Podczas gdy w klinicznych badaniach kontrolowanych nie obserwowano większego ryzyka, po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano wystąpienia owrzodzenia żołądka i przełyku po stosowaniu doustnych bisfosfonianów.

Stosowanie zarówno niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), jak i bisfosfonianów wiąże się z podrażnieniem przewodu pokarmowego, dlatego w przypadku jednoczesnego podawania tych leków należy zachować ostrożność.

Martwica kości żuchwy

Donoszono o przypadkach martwicy żuchwy, na ogół związanych z ekstrakcją zęba i(lub) z miejscowym zakażeniem (z zapaleniem kości i szpiku kostnego włącznie) u pacjentów z rakiem poddawanych leczeniu schematami z pierwotnym zastosowaniem podawanych dożylnie bisfosfonianów. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy. Donoszono także o przypadkach martwicy żuchwy u pacjentów z osteoporozą otrzymujących doustne bisfosfoniany.

Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami u chorych, u których występują równocześnie czynniki ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy, nieprawidłowa higiena jamy ustnej), należy rozważyć wykonanie badania stomatologicznego oraz zastosowanie właściwej profilaktyki stomatologicznej.

W tej grupie chorych, jeśli to możliwe, należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych w trakcie leczenia. U chorych, u których dojdzie do martwicy żuchwy w trakcie leczenia bisfosfonianami, chirurgiczne zabiegi stomatologiczne mogą nasilić to powikłanie. W przypadku chorych wymagających zabiegów dentystycznych, brak jest danych sugerujących, czy zakończenie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy żuchwy. Postępowanie z każdym pacjentem powinno być oparte na podstawie klinicznej oceny przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego, w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkłętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod kłętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z

takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Zaburzenie czynności nerek

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Bondenza u chorych z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 5.2).

Nietolerancja galaktozy

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje produkt leczniczy – pokarm

Biodostępność kwasu ibandronowego po podaniu doustnym jest zmniejszona w obecności pożywienia. Z badań na zwierzętach wynika, że na wchłanianie leku mogą mieć wpływ zwłaszcza produkty zawierające wapń, w tym mleko i inne wielowartościowe kationy (takie jak glin, magnez, żelazo). Z tego względu przed przyjęciem produktu Bondenza pacjenci powinni być na czczo (nie jeść co najmniej przez 6 godzin) i powstrzymać się od jedzenia przez 1 godzinę po przyjęciu leku (patrz punkt 4.2).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Interakcje metaboliczne uważa się za mało prawdopodobne, ponieważ kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów (patrz punkt 5.2). Kwas ibandronowy jest wydalany wyłącznie przez nerki i nie ulega jakiegokolwiek biotransformacji w organizmie.

Preparaty uzupełniające wapń, leki zobojętniające sok żołądkowy i niektóre inne doustne produkty lecznicze zawierające wielowartościowe kationy

Preparaty uzupełniające wapń, leki zobojętniające sok żołądkowy i niektóre inne doustne produkty lecznicze zawierające wielowartościowe kationy (takie jak glin, magnez, żelazo) mogą mieć wpływ na wchłanianie produktu Bondenza. Z tego powodu w czasie co najmniej 6 godzin przed i 1 godziny po przyjęciu produktu Bondenza nie powinno się przyjmować żadnych doustnych produktów leczniczych.

Kwas acetylosalicylowy i NLPZ

W dwuletnim badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie z osteoporozą (BM 16549) częstość zdarzeń niepożądanych związanych z górnym odcinkiem przewodu pokarmowego u chorych przyjmujących jednocześnie kwas acetylosalicylowy lub leki z grupy NLPZ była podobna u chorych przyjmujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę i 150 mg raz na miesiąc po roku i po dwóch latach.

Antagoniści receptora H₂ lub inhibitory pompy protonowej

W grupie ponad 1500 chorych włączonych do badania BM 16549 porównującego miesięczny i dobowy sposób dawkowania kwasu ibandronowego, 14 % i 18 % chorych przyjmowało leki z grupy antagonistów receptora H₂ lub inhibitory pompy protonowej, odpowiednio po roku i po dwóch latach. U tych chorych częstość zdarzeń niepożądanych związanych z górnym odcinkiem przewodu pokarmowego była podobna zarówno u chorych leczonych lekiem Bondenza 150 mg raz na miesiąc jak i u chorych leczonych kwasem ibandronowym 2.5 mg raz na dobę.

W grupach zdrowych ochotników płci męskiej i kobiet po menopauzie stwierdzono, że dożylne podanie ranitydyny powodowało zwiększenie biodostępności kwasu ibandronowego o około 20 %, prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia kwaśności soku żołądkowego. Ponieważ jednak działanie to mieści się w przyjętych granicach prawidłowej zmienności dostępności biologicznej kwasu ibandronowego, nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu Bondenza stosowanego z antagonistami receptora H₂ lub innymi substancjami czynnymi zwiększającymi pH w żołądku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych, dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na szczurach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Produktu Bondenza nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy wydzielany jest z ludzkim mlekiem. Podczas badań na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po dożylnym podaniu leku. Produktu Bondenza nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na płodność u ludzi. W badaniach kwasu ibandronowego podawanego doustnie, dotyczących rozrodczości szczurów wykazano zmniejszenie płodności. Badania dotyczące płodności szczurów z kwasem ibandronowym podawanym dożylnie wykazały zmniejszenie płodności po stosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie profilu farmakodynamicznego i farmakokinetycznych oraz zgłaszanych działań niepożądanych, należy się spodziewać, że produkt Bondenza nie ma lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu Bondenza ustalono na podstawie danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych i zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były bóle stawów i objawy grypopodobne. Objawy te są zazwyczaj związane z pierwszą dawką, zwykle trwają krótko, są łagodne lub umiarkowane i najczęściej ustępują w trakcie kontynuowania terapii bez konieczności stosowania środków leczniczych (patrz paragraf "ChOROBY grypopodobne").

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

W tabeli 1 przedstawiony jest przegląd reakcji niepożądanych. Bezpieczeństwo doustnego stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę oceniano w grupie 1251 pacjentów leczonych w ramach 4 badań klinicznych, kontrolowanych placebo, z czego ogromną większość stanowili pacjenci biorący udział w podstawowym trzy letnim badaniu oceniającym ryzyko złamań (MF4411).

W dwuletnim badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie z osteoporozą (BM 16549) ogólny profil bezpieczeństwa produktu Bondenza 150 mg raz na miesiąc i kwasu ibandronowego 2,5 mg raz na dobę był podobny. Stosunek pacjentów, którzy doświadczyli działań niepożądanych wynosił 22,7% i 25,0% dla produktu Bondenza 150 mg raz na miesiąc odpowiednio po roku i po dwóch latach. Większość przypadków nie prowadziła do przerwania leczenia.

Tabela 1: Działania niepożądane występujące u kobiet po menopauzie otrzymujących lek Bondenza 150 mg co miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę w badaniach fazy III BM16549 i MF4411 oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Zdarzenia niepożądane zostały wymienione poniżej z zastosowaniem Klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zróżnicowane pod kątem częstości. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często (>1/10), często ($\geq 1/100$ do <1/10), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do <1/100) rzadko ($\geq 1/10000$ do <1/1000) bardzo rzadko (<1/10000) nieznana (częstość, której nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.				
Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości	Reakcja anafilaktyczna / wstrząs*†
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy		
Zaburzenia oka			Zapalenie oka*†	
Zaburzenia żołądka i jelit*	Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, dyspepsja, biegunka, ból brzucha, nudności	Zapalenie błony śluzowej przełyku w tym owrzodzenia i zwężenia oraz zaburzenia połykania, wymioty, wzdęcia z oddawaniem gazów	Zapalenie błony śluzowej dwunastnicy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka		Obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, Skurcze mięśni, sztywność mięśni szkieletowych	Ból pleców	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej†	Martwica kości szczęki * †
Zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne *	Zmęczenie		

*Więcej informacji patrz poniżej

† Zidentyfikowano po wprowadzeniu produktu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego

Pacjenci z chorobą żołądkowo-jelitową w wywiadzie z uwzględnieniem pacjentów z wrzodem trawiennym, u których nie było krwawienia lub hospitalizacji w ostatnim czasie i pacjenci z objawami niestrawności lub refluksu, leczeni farmakologicznie byli włączeni do badania w schemacie dawkowania raz na miesiąc. U tych pacjentów nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania

zdarzeń niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego dla schematu dawkowania 150 mg raz na miesiąc i schematu dawkowania 2,5 mg raz na dobę.

Objawy grypopodobne

Do objawów grypopodobnych zaliczono zdarzenia niepożądane zgłaszane jako reakcje ostrej fazy lub objawy takie jak bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, zmęczenie, nudności, utrata apetytu, lub bóle kości.

Martwica kości zuchwy

Donoszono o przypadkach martwicy zuchwy u pacjentów leczonych bisfosfonianami. Większość z tych doniesień dotyczy pacjentów z rakiem, lecz o takich przypadkach donoszono także u chorych leczonych z powodu osteoporozy. Wystąpienie martwicy zuchwy jest na ogół związane z ekstrakcją zęba i(lub) z miejscowym zakażeniem (z zapaleniem kości i szpiku kostnego włącznie). Zdiagnozowany rak, stosowanie chemioterapii, radioterapii, kortykosteroidów, nieprawidłowa higiena jamy ustnej są także wymieniane jako czynniki ryzyka (patrz: punkt 4.4).

Zapalenie oka

Zdarzenia takie jak zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki i twardówki były raportowane po stosowaniu kwasu ibandronowego. W niektórych przypadkach zdarzenia te nie ustępują do czasu zakończenia leczenia kwasem ibandronowym.

Reakcja anafilaktyczna / wstrząs

Odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej / wstrząsu, w tym przypadki śmiertelne w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania produktu Bondenza.

Jednak, na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy możemy oczekiwać, że przedawkowanie doustnej postaci leku może spowodować działania niepożądane ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (takie jak zaburzenia żołądkowe, dyspepsję, zapalenie przełyku, zapalenie albo owrzodzenie żołądka) lub hipokalcemię. W celu związania produktu Bondenza powinno się podać mleko lub preparaty zobojętniające sok żołądkowy, zaś wszelkie działania niepożądane należy leczyć objawowo. Ze względu na ryzyko podrażnienia przełyku nie należy prowokować wymiotów, a pacjent powinien utrzymywać całkowicie wyprostowaną pozycję ciała.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05B A06

Mechanizm działania

Kwas ibandronowy jest silnie działającym bisfosfonianem, należącym do grupy bisfosfonianów zawierających azot; lek działa wybiórczo na tkankę kostną selektywnie hamując aktywność osteoklastów bez wywierania bezpośredniego wpływu na proces syntezy kostnej. Nie wpływa również na mobilizację osteoklastów. U kobiet po menopauzie kwas ibandronowy powoduje wzmocnienie struktury masy kostnej i zmniejszenie częstości złamań, dzięki zahamowaniu obrotu metabolicznego kości do poziomu sprzed menopauzy.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne kwasu ibandronowego polega na hamowaniu procesu resorpcji kości. W badaniach *in vivo* kwas ibandronowy zapobiega destrukcji kości wywoływanej doświadczalnie poprzez zahamowanie czynności gonad, retinoidy, nowotwory czy wyciągi z tkanek nowotworowych. U młodych szczurów (w okresie szybkiego wzrostu) hamowana jest również endogenna resorpcja

kości, co powoduje zwiększenie prawidłowej masy kostnej w porównaniu do zwierząt, którym nie podawano leku.

Doświadczenia na modelu zwierzęcym potwierdzają, że kwas ibandronowy jest silnie działającym inhibitorem aktywności osteoklastów. W badaniach przeprowadzonych na szczurach w okresie wzrostu nie stwierdzono żadnych cech zaburzenia mineralizacji, nawet po stosowaniu dawek 5000 razy większych, niż wymagane w leczeniu osteoporozy.

Długotrwałe podawanie leku u szczurów, psów i małp zarówno codzienne, jak w sposób przerywany (z przedłużonym okresem bez przyjmowania leku) wiązało się z tworzeniem kości o prawidłowej jakości i utrzymanej, lub zwiększonej odporności mechanicznej nawet wówczas, gdy stosowano dawki toksyczne. U ludzi skuteczność kwasu ibandronowego przyjmowanego w schemacie dawkowania zarówno codzienne jak i w sposób przerywany z okresem bez przyjmowania leku trwającym 9-10 tygodni była potwierdzona w badaniu klinicznym (MF4411), w którym lek kwas ibandronowy wykazał skuteczność w zapobieganiu złamaniom.

W doświadczeniach na modelu zwierzęcym kwas ibandronowy powodował zmiany biochemiczne, wskazujące na zależne od dawki hamowanie resorpcji kostnej, obejmujące zmniejszenie wydalania w moczu biochemicznych wskaźników degradacji kolagenu kostnego (takich jak deoksyprydynolina, N-końcowe usieciovane telopeptydy kolagenu typu I (NTX)).

W badaniu biorównoważności I fazy, przeprowadzonym u 72 kobiet po menopauzie, które otrzymały doustnie w sumie cztery dawki produktu po 150 mg w odstępach 28 dniowych, obniżenie stężenia CTX w surowicy po przyjęciu pierwszej dawki obserwowano już po 24 godzinach od podania leku (średnie zmniejszenie 28 %), przy średnim maksymalnym zmniejszeniu stężenia (69 %) stwierdzanym 6 dni później. Po zażyciu trzeciej i czwartej dawki, średnie maksymalne zmniejszenie stężenia CTX po 6 dniach wynosiło 74 % i uległo zmniejszeniu do średniej wartości 56 % odnotowanej 28 dni po czwartej dawce. Po zaprzestaniu dalszego podawania leku następuje utrata zdolności zmniejszania stężenia markerów resorpcji kości.

Skuteczność kliniczna

Należy wziąć pod uwagę niezależne czynniki ryzyka, takie jak: mała wartość BMD, wiek, występowanie złamań w przeszłości, występowanie złamań w wywiadzie rodzinnym, wysoki obrót kostny i niski wskaźnik masy ciała, w celu identyfikacji kobiet, u których zwiększone jest ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą.

Bondenza 150 mg raz na miesiąc

Gęstość mineralna kości (ang. Bone Mineral Density – BMD)

W dwuletnim wieloośrodkowym badaniu metodą podwójnie ślepej próby (BM16549) u kobiet po menopauzie z rozpoznaną osteoporozą (wyjściowa wartość T-score poniżej -2.5 SD w badaniu BMD kręgosłupa lędźwiowego), Bondenza w dawce 150 mg przyjmowanej raz na miesiąc okazała się co najmniej równie skuteczna, jak kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę pod względem przyrostu gęstości mineralnej kości (BMD). Potwierdziła to zarówno pierwotna analiza skuteczności przeprowadzona po roku, jak i ostateczna analiza punktu końcowego po dwóch latach (Tabela 2).

Tabela 2: Średnia względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej BMD w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, w bliższym końcu kości udowej (ang. total hip), szyjki kości udowej i krętarza po roku (pierwotna analiza) oraz po dwóch latach leczenia (grupa zgodna z protokołem badania *ang. Per-protocol Population*) w badaniu BM 16549.

	Dane po roku z badania BM 16549		Dane po dwóch latach z badania BM 16549	
Średnia względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej % [95 % CI]	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=318)	Bondenza 150 mg raz na miesiąc (N=320)	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=294)	Bondenza 150 mg raz na miesiąc (N=291)
BMD kręgosłupa lędźwiowego L2-L4	3,9 [3,4, 4,3]	4,9 [4,4, 5,3]	5,0 [4,4, 5,5]	6,6 [6,0, 7,1]
BMD w bliższym końcu udowej	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
BMD szyjki kości udowej	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
BMD krętarza	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

Co więcej, w analizie prospektywnej po roku ($p=0,002$) oraz po dwóch latach ($p<0,001$) wykazano przewagę produktu Bondenza w dawce 150 mg raz na miesiąc nad dawką kwasu ibandronowego 2,5 mg raz na dobę dotyczącą zwiększenia BMD kręgosłupa lędźwiowego.

Po roku (pierwotna analiza) u 91,3 % pacjentów ($p=0,005$) otrzymujących 150 mg leku Bondenza raz na miesiąc stwierdzono wartość BMD kręgosłupa lędźwiowego wyższą lub równą wartości wyjściowej (pacjenci reagujący na terapię), w porównaniu z 84,0 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę. Po dwóch latach, 93,5 % ($p=0,004$) oraz 86,4 % spośród pacjentów otrzymujących produkt Bondenza 150 mg raz na miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę zareagowało na terapię.

W odniesieniu do wartości BMD w bliższym końcu kości udowej (ang. total hip), u 90 % ($p<0,001$) pacjentów otrzymujących produkt Bondenza w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 76,7 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę stwierdzono wartość BMD w bliższym końcu kości udowej wyższą lub równą wartości wyjściowej po roku leczenia. Po dwóch latach, u 93,4 % ($p<0,001$) pacjentów otrzymujących produkt Bondenza w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 78,4 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę uzyskano wartość BMD w bliższym końcu kości udowej wyższą lub równą wartości wyjściowej.

Przy przyjęciu ostrzejszych kryteriów, uwzględniających BMD zarówno kręgosłupa lędźwiowego, jak i BMD w bliższym końcu kości udowej, 83,9 % ($p<0,001$) oraz 65,7 % pacjentów otrzymujących lek Bondenza w dawce odpowiednio 150 mg raz na miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę zareagowało na terapię po roku leczenia. Po dwóch latach 87,1 % ($p<0,001$) oraz 70,5 % pacjentów spełniło ten warunek w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 150 mg raz na miesiąc oraz 2,5 mg raz na dobę.

Biochemiczne markery obrotu kostnego

Klinicznie znaczące zmniejszenie stężenia CTX w surowicy obserwowano w każdym z zaplanowanych pomiarów w trakcie trwania badania, tzn. po 3, 6, 12 oraz 24 miesiącach. Po roku (pierwotna analiza) średnia względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła –76 % dla dawki leku Bondenza 150 mg raz na miesiąc oraz –67 % dla dawki kwasu ibandronowego 2,5 mg raz na dobę. Po dwóch latach średnia względna zmiana wynosiła –68 % oraz –62 %, odpowiednio w grupie otrzymującej dawkę 150 mg raz na miesiąc oraz 2,5 mg raz na dobę.

Po roku, u 83,5 % pacjentów ($p=0,006$) otrzymujących lek Bondenza w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 73,9 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę potwierdzono reakcję na leczenie (definiowaną jako zmniejszenie ≥ 50 % od wartości wyjściowej). Po dwóch latach 78,7 % ($p=0,002$) oraz 65,6 % pacjentów zareagowało na leczenie, w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 150 mg raz na miesiąc i 2,5 mg raz na dobę.

W oparciu o wyniki badania BM16549 można przypuszczać, że Bondenza w dawce 150 mg raz na miesiąc będzie co najmniej tak samo skuteczna w prewencji występowania złamań, jak kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę.

Kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę

W trzyletnim, pilotażowym badaniu dotyczącym złamań, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo (MF4411), wykazano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych, stwierdzanych radiometrycznie, morfometrycznie i klinicznie złamań kręgow (tabela 3). W badaniu tym oceniano kwas ibandronowy w doustnej dawce 2,5 mg raz na dobę i nowy schemat dawkowania 20 mg w sposób przerywany. Kwas ibandronowy był przyjmowany na 60 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w danym dniu (przestrzegając przerwy między podaniem leku a posiłkiem). Do badania włączono kobiety w wieku od 55. do 80. roku życia, będące co najmniej 5 lat po menopauzie, u których BMD odcinka lędźwiowo-krzyżowego w co najmniej jednym kręgu lędźwiowym [L1-L4] była o 2 do 5 SD mniejsza od średniej przed menopauzą (ang. *T-score*) i u których stwierdzano od jednego do czterech złamań kręgow. Wszystkie pacjentki otrzymywały 500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D na dobę. Skuteczność leczenia oceniono u 2928 chorych. Wykazano, że stosowanie kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę powoduje istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych złamań kręgow. W czasie trzech lat trwania badania leczenie zmniejszyło występowanie nowych złamań rozpoznawanych radiograficznie o 62 % ($p=0,0001$). Po dwóch latach obserwowano zmniejszenie ryzyka względnego o 61 % ($p=0,0006$). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy po roku leczenia ($p=0,056$). Działanie zapobiegające złamaniom utrzymywało się w czasie trwania badania; nie stwierdzono żadnych oznak zmniejszania się tego działania z upływem czasu. Częstość występowania jawnych klinicznie złamań kręgow również zmniejszyła się istotnie o 49 % ($p=0,011$). Silny wpływ leczenia na występowanie złamań kręgow odzwierciedlało również istotne statystycznie zmniejszenie utraty wzrostu w porównaniu z placebo ($p<0,0001$).

Tabela 3: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF4411 (% , 95 % CI)

	Placebo (N=974)	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=977)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgow stwierdzone morfometrycznie		62 % (40,9; 75,1)
Występowanie nowych złamań kręgow stwierdzanych morfometrycznie	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgow		49 % (14,03; 69,49)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgow	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD – średnia zmiana, wobec wartości początkowych, w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w bliższym końcu kości udowej w 3. roku	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Działanie lecznicze kwasu ibandronowego oceniano także poddając analizie podgrupy chorych, u których początkowy wynik BMD (ang. *BMD T-score*) wynosił mniej niż - 2,5. Zmniejszenie ryzyka złamań kręgow było zgodne ze zmniejszeniem ryzyka w całej populacji.

Tabela 4: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF4411 (%; 95 % CI) u chorych z początkowym wynikiem BMD w odcinku lędźwiowym (ang. *BMD T-score*) mniejszym niż - 2,5

	Placebo (N=587)	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=575)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgow stwierdzone morfometrycznie		59 % (34,5; 74,3)
Występowanie nowych złamań kręgow stwierdzanych morfometrycznie	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgow		50 % (9,49; 71,91)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgow	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,69; 5,24)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w bliższym końcu kości udowej w 3. roku	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

W ogólnej populacji pacjentek uczestniczących w badaniu MF4411 nie zaobserwowano redukcji złamań pozakręgowych, jednak kwas ibandronowy podawany w dawce codziennej wykazał skuteczność w subpopulacji wysokiego ryzyka (wartość BMD szyjki kości udowej T-score < -3,0), gdzie zaobserwowano redukcję ryzyka złamań pozakręgowych o 69%.

Stosowanie dawki 2,5 mg raz na dobę spowodowało stopniowe zwiększanie się BMD w kręgach i innych częściach układu kostnego.

Po trzech latach leczenia wartość BMD w kręgosłupie lędźwiowym zwiększyła się o 5,3 % w porównaniu z grupą placebo i o 6,5 % w stosunku do wartości początkowych. W porównaniu z wartościami początkowymi BMD zwiększyła się o 2,8 % w szyjce kości udowej, o 3,4 % w bliższym końcu kości udowej i o 0,5 % w krętarzu.

Badanie biochemicznych wskaźników obrotu metabolicznego kości (takich jak CTX w moczu czy osteokalcyna w surowicy) wykazało oczekiwane zmniejszanie do wartości sprzed menopauzy z osiągnięciem maksimum hamowania w okresie 3-6 miesięcy.

Wcześniej, po już po miesiącu od rozpoczęcia stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg, stwierdzono znamienne klinicznie zmniejszenie aktywności biochemicznych wskaźników resorpcji kości o 50 %.

Przerwanie leczenia powoduje powrót do patologicznych wartości sprzed leczenia, typowych dla zwiększonej resorpcji kostnej związanej z osteoporozą po menopauzie.

Badania histologiczne preparatów biopsji kości po dwóch i po trzech latach leczenia kobiet po menopauzie wykazały prawidłową jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji.

Populacja dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Produkt Bondenza nie był badany u dzieci i młodzieży, dlatego brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W wielu badaniach prowadzonych na zwierzętach i u ludzi wykazano, że podstawowe farmakologiczne działanie kwasu ibandronowego na kości nie jest bezpośrednio związane z rzeczywistym stężeniem leku w surowicy.

Wchłanianie

Wchłanianie kwasu ibandronowego w górnym odcinku przewodu pokarmowego po podaniu doustnym jest szybkie i stężenie leku w osoczu zwiększa się w sposób proporcjonalny do dawki, jeśli nie przekracza ona 50 mg podanych doustnie, powyżej tej dawki wzrost stężenia jest większy, niż proporcjonalny w stosunku do dawki. Największe stężenie leku w surowicy osiągnięto w czasie od 0,5 do 2 godzin (mediana – 1 godzina) po podaniu na czczo; całkowita biodostępność wynosiła około 0,6 %. Wchłanianie jest zmniejszone w przypadku, gdy lek podawany jest razem z posiłkami lub napojami (innymi, niż woda). Jeśli kwas ibandronowy przyjmowany jest podczas standardowego śniadania, to wówczas, w porównaniu z przyjęciem leku na czczo, biodostępność zmniejszona jest do około 90 %. W przypadku, gdy kwas ibandronowy przyjmowany jest na czczo, na 60 minut przed pierwszym posiłkiem w danym dniu, nie stwierdza się istotnego zmniejszenia biodostępności leku. Zarówno biodostępność, jak i przyrost BMD są mniejsze w przypadku przyjmowania posiłków lub napojów w czasie krótszym, niż 60 minut po przyjęciu kwasu ibandronowego.

Dystrybucja

Po pierwszym podaniu ogólnoustrojowym, kwas ibandronowy ulega szybkiemu wiązaniu przez kości lub jest wydalany do moczu. Pozorna, końcowa objętość dystrybucji leku u ludzi wynosi co najmniej 90 l i odsetek krążącej dawki leku, który dociera do tkanki kostnej szacowany jest na 40-50 %. Lek wiąże się z białkami osocza w 85 % - 87 % (ocena na podstawie badań *in vitro* przy stężeniach terapeutycznych) i z tego powodu ryzyko wzajemnych interakcji z innymi produktami leczniczymi, z powodu wypierania, jest małe.

Biotransformacja

Brak dowodów, że kwas ibandronowy jest metabolizowany u zwierząt i ludzi.

Wydalanie

Wchłonięta frakcja kwasu ibandronowego jest usuwana z układu krążenia poprzez wbudowanie do tkanki kostnej (szacunkowo 40-50 % u kobiet po menopauzie), zaś pozostała część jest w stanie niezmienionym wydalana przez nerkę. Kwas ibandronowy, który nie został wchłonięty, jest wydalany w stanie niezmienionym z kałem.

Zakres obserwowanych pozornych wartości okresów półtrwania jest szeroki, pozorny końcowy okres półtrwania mieści się z reguły w przedziale od 10 do 72 godzin. Ze względu na to, że obliczane wartości są w dużej mierze funkcją czasu trwania badania, stosowanej dawki, a także czułości próbki, prawdopodobnie prawdziwy końcowy okres półtrwania jest znacznie dłuższy, podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów. Wczesne wartości stężenia w osoczu szybko osiągają 10 % wartości szczytowych w przeciągu odpowiednio 3 oraz 8 godzin po podaniu dożylnym i doustnym. Całkowity klirens kwasu ibandronowego jest mały; średnie wartości mieszczą się w zakresie 84-160 ml/min. Klirens nerkowy (około 60 ml/min u zdrowych kobiet po menopauzie) wynosi 50-60 % klirensu całkowitego i jest zależny od klirensu kreatyniny. Uważa się, że różnica pomiędzy pozornym klirensiem całkowitym i nerkowym związana jest z wychwytem leku w układzie kostnym.

Wydaje się, że sposób wydalania produktu nie obejmuje żadnego ze znanych kwasowych lub zasadowych systemów transportowych, biorących udział w eliminacji innych leków. Ponadto kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów.

Farmakokinetyka w wybranych sytuacjach klinicznych

Płeć

Biodostępność i farmakokinetyka kwasu ibandronowego jest podobna u mężczyzn i kobiet.

Rasa

Nie ma dowodów jakiegokolwiek, klinicznie istotnej różnicy dotyczącej reakcji na kwas ibandronowy u ludności rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Dane dotyczące pacjentów rasy czarnej są bardzo ograniczone.

Chorzy z niewydolnością nerek

Klirens nerkowy kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością nerek różnego stopnia jest związany w sposób liniowy z klirensiem kreatyniny.

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny równy lub większy niż 30 ml/min) nie ma konieczności zmiany dawki, jak wykazano w badaniu BM16549, w którym u większości pacjentów stwierdzono niewydolność nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. U osób z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), które otrzymywały doustnie 10 mg kwasu ibandronowego przez 21 dni, stężenie leku w surowicy było 2 – 3-krotnie większe, niż u osób z prawidłową czynnością nerek, zaś całkowity klirens kwasu ibandronowego wynosił 44 ml/min. Po dożylnym podaniu 0,5 mg kwasu ibandronowego klirens całkowity, nerkowy i pozanerkowy u chorych z ciężką niewydolnością nerek zmniejszał się odpowiednio o 67 %, 77 % i 50 %, jednak nie stwierdzono zmniejszenia tolerancji leku związanej ze zwiększeniem ekspozycji na lek. Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Bondenza u chorych z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4). Farmakokinetyka kwasu ibandronowego nie była oceniana u osób w schyłkowym okresie chorób nerek leczonych inaczej niż hemodializą. U tych chorych, farmakokinetyka kwasu ibandronowego pozostaje nieznana, lek nie powinien być więc stosowany.

Chorzy z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2)

Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w eliminacji leku, który nie jest metabolizowany, ale jest wydalany przez nerki oraz ulega wychwytowi przez tkankę kostną. Z tego względu nie ma konieczności zmiany dawkowania kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby.

Osoby w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2)

Podczas analiz wieloczynnikowych wiek nie był niezależnym czynnikiem w badaniach dotyczących jakichkolwiek parametrów farmakokinetycznych. Czynnikiem wieku należy brać po uwagę jedynie w kontekście postępującego z wiekiem pogarszania się czynności nerek (patrz punkt dotyczący niewydolności nerek).

Dzieci i młodzież (patrz punkt 4.2 i 5.1)

Brak danych, dotyczących stosowania produktu Bondenza w tych grupach wiekowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie toksyczne, jak np. cechy uszkodzenia nerek, obserwowano u psów jedynie po dawkach uważanych za większe niż maksymalne dawki podawane ludziom i powinno mieć to niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

Działanie mutagenne /rakotwórcze

Nie stwierdzono żadnych oznak działania rakotwórczego. Badania genotoksyczności nie wykazały żadnych dowodów na aktywność genetyczną kwasu ibandronowego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

U szczurów i królików, którym podawano kwas ibandronowy doustnie, nie stwierdzono żadnych dowodów bezpośredniego działania toksycznego na płód czy działania teratogennego. Nie stwierdzono działań niepożądanych u potomstwa F₁ szczurów po stosowaniu dawek co najmniej 35-krotnie większych, niż u ludzi. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem podawanego doustnie kwasu ibandronowego w dawce 1 mg/kg/dobę i większej, stwierdzono wpływ na płodność w postaci zwiększonej liczby utrat zarodka przed zagnieżdżeniem w macicy. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem kwasu ibandronowego podawanego dożylnie stwierdzono zmniejszoną liczbę plemników przy stosowaniu dawki 0,3 i 1 mg/kg/dobę oraz

zmniejszoną płodność po dawce 1 mg/kg/dobę u samców i 1,2 mg/kg/dobę u samic. Działania niepożądane kwasu ibandronowego w badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję były podobne, jak w całej klasie bisfosfonianów. Dotyczyły one zmniejszenia liczby miejsc zagnieżdżenia, utrudnienia naturalnego porodu (dystocja) i zwiększenia liczby odmienności trzewnych (zespół nerka-miednica-moczowód).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Powidon

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Kwas stearynowy

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bondenza - tabletki powlekane 150 mg dostarczane są w blistrach (PVC/PVDC, zgrzewany z folią aluminiową) zawierających 1 lub 3 tabletki.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą być dostępne w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Należy zmniejszyć wprowadzanie produktów leczniczych do środowiska.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.02.2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.02.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIAŃY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bondenza 3 mg roztwór do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampulko-strzykawka zawiera w 3 ml roztworu 3 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej).

Stężenie kwasu ibandronowego w roztworze do wstrzykiwań wynosi 1 mg w 1 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, ze zwiększonym ryzykiem złamań (patrz punkt 5.1). Wykazano zmniejszenie ryzyka złamań kręgow; skuteczność w zapobieganiu złamaniom szyjki kości udowej nie została ustalona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka kwasu ibandronowego wynosi 3 mg podawane we wstrzyknięciu dożylnym trwającym 15-30 sekund, co trzy miesiące.

Pacjenci muszą otrzymywać uzupełniającą wapń i witaminę D (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5)

W razie pominięcia dawki następną iniekcję należy wykonać tak szybko, jak to jest możliwe. Kolejne wstrzyknięcia należy planować co 3 miesiące od daty ostatniej iniekcji.

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu Bonviva, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

Szczególne grupy pacjentów

Chorzy z niewydolnością nerek

Ze względu na ograniczoną ilość odpowiednich danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Bondenza do wstrzykiwań u chorych ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) lub z kliresem kreatyniny (oznaczonym lub oszacowanym) poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek dostosowywanie dawki leku nie jest konieczne, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest równe lub niższe od 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) lub klirens kreatyniny (oznaczony lub oszacowany) jest równy lub większy niż 30 ml/min.

Chorzy z niewydolnością wątroby

Dostosowanie dawki leku nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku(> 65 lat)

Dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2)

Dzieci i młodzież

Brak wskazań do stosowania u dzieci poniżej 18 lat i nie badano produktu Bondenza w tej populacji (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Lek do podawania dożylnego.

Lek można podawać wyłącznie drogą dożylną (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kwas ibandronowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hipokalcemia

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieprawidłowe podanie

Należy starać się, aby nie podać produktu Bondenza do wstrzykiwań dotętniczo lub obok żyły, ponieważ może to doprowadzić do uszkodzenia tkanek.

Hipokalcemia

Bondenza, podobnie jak inne podawane dożylnie bisfosfoniany, może powodować przemijające zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Bondenza do wstrzykiwań należy koniecznie wyrównać istniejący niedobór wapnia. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego również powinny być skutecznie leczone przed rozpoczęciem leczenia produktem Bondenza do wstrzykiwań.

Wszyscy chorzy muszą otrzymywać uzupełniające produkty wapnia i witaminy D w odpowiednich dawkach.

Reakcja anafilaktyczna / wstrząs

Odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej / wstrząsu, w tym przypadki śmiertelne w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

Odpowiednie wsparcie medyczne i urządzenia monitorujące czynności życiowe powinny być łatwo dostępne, gdy podawany jest produkt Bondenza w postaci iniekcji dożylnych. Jeśli pojawią się reakcje anafilaktyczne lub inne ciężkie reakcje nadwrażliwości /alergiczne należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu Bondenza i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których

podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Zaburzenie czynności nerek

Pacjenci ze współwystępującymi schorzeniami lub stosujący inne leki, mogące wywierać niekorzystne działanie na nerki, w trakcie leczenia powinni być poddawani regularnym kontrolom, zgodnym z zasadami sztuki lekarskiej.

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Bondenza do wstrzykiwań u chorych ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) lub z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.2 i punkt 5.2).

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy unikać przewodnienia u pacjentów z ryzykiem wystąpienia niewydolności serca.

Martwica kości żuchwy

Donoszono o przypadkach martwicy żuchwy, na ogół związanych z ekstrakcją zęba i (lub) z miejscowym zakażeniem (z zapaleniem kości i szpiku kostnego włącznie) u chorych z rakiem poddawanych leczeniu schematami z pierwotnym zastosowaniem podawanych dożylnie bisfosfonianów. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy. Donoszono także o przypadkach martwicy żuchwy u pacjentów z osteoporozą otrzymujących doustne bisfosfoniany.

Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami u chorych, u których występują równocześnie czynniki ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy, nieprawidłowa higiena jamy ustnej), należy rozważyć wykonanie badania stomatologicznego oraz zastosowanie właściwej profilaktyki stomatologicznej.

W tej grupie chorych, jeśli to możliwe, należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych w trakcie leczenia. U chorych, u których dojdzie do martwicy żuchwy w trakcie leczenia bisfosfonianami, chirurgiczne zabiegi stomatologiczne mogą nasilić to powikłanie. W przypadku chorych wymagających zabiegów dentystycznych, brak jest danych sugerujących, czy zakończenie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy żuchwy. Postępowanie z każdym pacjentem powinno być oparte na podstawie klinicznej oceny przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego, w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Produkt Bondenza jest zasadniczo wolny od sodu (ang. sodium free).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje metaboliczne uważa się za mało prawdopodobne, ponieważ kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów (patrz punkt 5.2). Kwas ibandronowy wydalaný jest wyłącznie przez nerki i nie ulega jakiegokolwiek biotransformacji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych, dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na szczurach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Produktu Bondenza nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy wydzielany jest z ludzkim mlekiem. Podczas badań na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po dożylnym podaniu leku. Produkt Bondenza nie należy stosować w okresie karmienia piersią..

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na płodność u ludzi. W badaniach kwasu ibandronowego podawanego doustnie, dotyczących rozrodczości szczurów wykazano zmniejszenie płodności. Badania dotyczące płodności szczurów z kwasem ibandronowym podawanym dożylnie wykazały zmniejszenie płodności po stosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie profilu farmakodynamicznego i farmakokinetycznego oraz zgłaszanych działań niepożądanych, należy się spodziewać, że produkt Bondenza nie ma lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu Bondenza powstał na podstawie danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych i zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były bóle stawów i objawy grypopodobne. Objawy te są zazwyczaj związane z pierwszą dawką, zazwyczaj trwają krótko, są łagodne lub umiarkowane i zazwyczaj ustępują w trakcie kontynuowania leczenia bez konieczności zastosowania środków leczniczych (patrz paragraf "Choroby grypopodobne").

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

W tabeli 1 przedstawiony jest przegląd działań niepożądanych.

Bezpieczeństwo doustnego stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę oceniano w grupie 1251 pacjentów leczonych w ramach 3 badań klinicznych, kontrolowanych placebo, z czego ogromną większość stanowili pacjenci biorący udział w podstawowym trzyletnim badaniu oceniającym ryzyko złamań (MF 4411).

W dwuletnim podstawowym badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie z osteoporozą (BM16550) ogólny profil bezpieczeństwa produktu Bondenza 3 mg podawanego dożylnie raz na 3 miesiące i doustnego kwasu ibandronowego 2,5 mg raz na dobę był podobny. Stosunek pacjentów, którzy doświadczyli działań niepożądanych wynosił 26,0 % i 28,6 % dla produktu Bondenza 3 mg we wstrzyknięciach raz na 3 miesiące odpowiednio po roku i po dwóch latach. Większość przypadków nie prowadziła do przerwania leczenia.

Tabela 1: Działania niepożądane występujące u kobiet po menopauzie otrzymujących lek Bondenza 150 mg co miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg dziennie w badaniach fazy III BM16549 i MF4411 oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej z zastosowaniem Klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zróżnicowane pod kątem częstości. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) bardzo rzadko ($< 1/10000$) nieznana (częstość, której nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.				
Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości	Reakcja anafilaktyczna/wstrząs*†
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy			
Zaburzenia oka			Zapalenie oka*†	
Zaburzenia naczyniowe		Zapalenie żył/zapalenie zakrzepowe żył		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błony śluzowej żołądka, dyspepsja, biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcie			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka		Obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy/obrzemie, pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców	Ból kości	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej	Martwica kości szczęki * †
Zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne *, Zmęczenie	Reakcje w miejscu iniekcji, Osłabienie		

*Więcej informacji patrz poniżej

† Zidentyfikowano po wprowadzeniu produktu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy grypopodobne

Do objawów grypopodobnych zaliczono zdarzenia niepożądane zgłaszane jako reakcje ostrej fazy lub objawy takie jak bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, zmęczenie, nudności, utrata apetytu, lub bóle kości.

Martwica kości żuchwy

Donoszono o przypadkach martwicy żuchwy u pacjentów leczonych bisfosfonianami. Większość z tych doniesień dotyczy pacjentów z rakiem, lecz o takich przypadkach donoszono także u chorych leczonych z powodu osteoporozy. Wystąpienie martwicy żuchwy jest na ogół związane z ekstrakcją

zęba i (lub) z miejscowym zakażeniem (z zapaleniem kości i szpiku kostnego włącznie).
Zdiagnozowany rak, stosowanie chemioterapii, radioterapii, kortykosteroidów, nieprawidłowa higiena jamy ustnej są także wymieniane jako czynniki ryzyka (patrz: punkt 4.4).

Zapalenie oka

Zdarzenia takie jak zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki i twardówki były raportowane po stosowaniu kwasu ibandronowego. W niektórych przypadkach zdarzenia te nie ustępują do czasu zakończenia leczenia kwasem ibandronowym.

Reakcja anafilaktyczna/wstrząs

Odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej/wstrząsu, w tym przypadki śmiertelne w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania produktu Bondenza.

Na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy możemy oczekiwać, że przedawkowanie dożylniej postaci leku może spowodować hipokalcemię, hipofosfatemię i hipomagnezemię. Istotne klinicznie obniżenie stężenia w surowicy wapnia, fosforanów i magnezu należy skorygować poprzez dożylne podanie odpowiednio glukonianu wapnia, potasu lub fosforanu sodu oraz siarczanu magnezu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05BA06

Mechanizm działania

Kwas ibandronowy jest silnie działającym bisfosfonianem, należącym do grupy bisfosfonianów zawierających azot; lek działa wybiórczo na tkankę kostną selektywnie hamując aktywność osteoklastów bez wywierania bezpośredniego wpływu na proces syntezy kostnej. Nie wpływa również na mobilizację osteoklastów. U kobiet po menopauzie kwas ibandronowy powoduje wzmocnienie struktury masy kostnej i zmniejszenie częstości złamań, dzięki zahamowaniu obrotu metabolicznego kości do poziomu sprzed menopauzy.

Efekty farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne kwasu ibandronowego polega na hamowaniu procesu resorpcji kości. W badaniach *in vivo* kwas ibandronowy zapobiega destrukcji kości wywoływanej doświadczalnie poprzez zahamowanie czynności gonad, retinoidy, nowotwory czy wyciągi z tkanek nowotworowych. U młodych szczurów (w okresie szybkiego wzrostu) hamowana jest również endogenna resorpcja kości, co powoduje zwiększenie prawidłowej masy kostnej w porównaniu do zwierząt, którym nie podawano leku.

Doświadczenia na modelu zwierzęcym potwierdzają, że kwas ibandronowy jest silnie działającym inhibitorem aktywności osteoklastów. W badaniach przeprowadzonych na szczurach w okresie wzrostu nie stwierdzono żadnych cech zaburzenia mineralizacji, nawet po stosowaniu dawek 5000 razy większych, niż wymagane w leczeniu osteoporozy.

Zarówno codzienne, jak i przerywane (z wydłużonymi okresami przerw pomiędzy kolejnymi podaniami) długotrwałe podawanie leku u szczurów, psów i małp wiązało się z tworzeniem kości o prawidłowej jakości i utrzymanej lub zwiększonej odporności mechanicznej nawet wówczas, gdy stosowano dawki toksyczne. U ludzi potwierdzono skuteczność, zarówno codziennego, jak i przerywanego podawania kwasu ibandronowego z zachowaniem 9-10-tygodniowej przerwy bez

leczenia, w badaniu klinicznym (MF 4411), w którym kwas ibandronow wykazał skuteczność przeciwwłamaniową.

W badaniach na modelach zwierzęcych kwas ibandronowy powodował zmiany biochemiczne, wskazujące na zależne od dawki hamowanie resorpcji kostnej, obejmujące zmniejszenie wydalania w moczu biochemicznych wskaźników degradacji kolagenu kostnego (takich jak deoksypirydynolina, N-końcowe usieciovane telopeptydy kolagenu typu I (NTX).

Zarówno codzienne, jak i przerywane (z zachowaniem 9-10-tygodniowej przerwy bez leczenia raz na kwartał) dawki doustne, jak również dożylnie dawki kwasu ibandronowego stosowane u kobiet po menopauzie prowadziły do uzyskania zmian biochemicznych wskazujących na zależne od dawki zahamowanie resorpcji kości.

Dożylnie podawanie produktu Bondenza prowadziło do obniżenia stężenia w surowicy telopeptydu C łańcucha alfa kolagenu typu I (CTX) w ciągu 3-7 dni od rozpoczęcia leczenia i prowadziło do zmniejszenia stężenia osteokalcyny w ciągu 3 miesięcy.

Przerwanie leczenia powoduje powrót do patologicznych wartości sprzed leczenia typowych dla zwiększonej resorpcji kostnej związanej z osteoporozą po menopauzie.

W badaniach histologicznych biopsji kostnych pobranych po dwóch i trzech latach leczenia kobiet po menopauzie dawkami doustnymi kwasu ibandronowego w wysokości 2,5 mg na dobę i dożylnymi dawkami leku do 1 mg co 3 miesiące stwierdzono prawidłową jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji. Po dwóch latach stosowania produktu Bondenza w iniekcjach 3 mg również stwierdzono oczekiwane zmniejszenie obrotu kostnego, prawidłową jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji.

Skuteczność kliniczna

Należy wziąć pod uwagę niezależne czynniki ryzyka, takie jak: mała wartość BMD, wiek, występowanie złamań w przeszłości, występowanie złamań w wywiadzie rodzinnym, wysoki obrót kostny i niski wskaźnik masy ciała, w celu identyfikacji kobiet, u których zwiększone jest ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą.

Bondenza w iniekcjach po 3 mg podawanych co 3 miesiące

Gęstość mineralna kości (BMD)

W dwuletnim, randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu nad równoważnością leczenia (*ang. non-inferiority study*) (BM16550) obejmującym kobiety po menopauzie (1386 kobiet w wieku 55-80 lat) z osteoporozą (z wyjściową wartością BMD kręgosłupa lędźwiowego T-score poniżej -2,5 SD) wykazano, że podawanie produktu Bondenza w dawce 3 mg w iniekcjach dożylnych co 3 miesiące jest co najmniej równie skuteczne, jak podawanie kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg na dobę. Udowodniono to zarówno w analizie podstawowej po jednym roku, jak i w analizie potwierdzającej wykonanej po upływie dwóch lat (Tabela 2).

W analizie podstawowej danych z badania BM16550 wykonanej po jednym roku, jak i w analizie potwierdzającej wykonanej po upływie 2 lat wykazano, że dawka 3 mg podawana co 3 miesiące w iniekcjach jest co najmniej równoważna dawce doustnej 2,5 mg podawanej raz na dobę pod względem średniego wzrostu wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego, w bliższym końcu kości udowej (*ang. total hip*), szyjki kości udowej i krętarza (Tabela 2).

Tabela 2: Średnia względna zmiana wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego, bliższego końca kości udowej, szyjki kości udowej i krętarza po jednym roku (analiza podstawowa) i dwóch latach leczenia (populacja zgodna z protokołem) w badaniu BM 16550.

	Dane z analizy po jednym roku w badaniu BM 16550		Dane z analizy po dwóch latach w badaniu BM 16550	
Średnia względna zmiana względem wartości wyjściowej w % [95% CI]	kwaskwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=377)	Bondenza w iniekcji w dawce 3 mg co 3 miesiące (N=365)	kwaskwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=334)	Bondenza w iniekcji w dawce 3 mg co 3 miesiące (N=334)
Kręgosłup lędźwiowy L2-L4 BMD	3,8 [3,4; 4,2]	4,8 [4,5; 5,2]	4,8 [4,3; 5,4]	6,3 [5,7; 6,8]
BMD w bliższym końcu kości udowej	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
BMD szyjki kości udowej	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	2,8 [2,3; 3,3]
BMD krętarza	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Co więcej, udowodniono przewagę produktu Bondenza podawanego w dawce 3 mg w iniekcjach co 3 miesiące nad kwasem ibandronowym stosowanym doustnie w dawce 2,5 mg raz na dobę pod względem wpływu na wzrost BMD kręgosłupa lędźwiowego w prospektywnie zaplanowanej analizie po jednym roku, $p<0,001$, i po dwóch latach, $p<0,001$.

W odniesieniu do BMD kręgosłupa lędźwiowego, u 62,1 % pacjentek otrzymujących 3 mg leku w iniekcjach podawanych co 3 miesiące stwierdzono wzrost lub utrzymanie na niezmiennym poziomie wartości BMD po 1 roku leczenia (tj. kobiety te odpowiedziały na terapię) w porównaniu do 84,9 % pacjentek otrzymujących lek doustnie w dawce 2,5 mg raz na dobę ($p=0,002$). Po 2 latach terapii zwiększenie lub utrzymanie dotychczasowego wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego stwierdzono u 92,8 % pacjentek otrzymujących iniekcje 3 mg i 84,7 % pacjentek otrzymujących lek w dawce 2,5 mg doustnie ($p=0,001$).

W odniesieniu do BMD w bliższym końcu kości udowej, 82,3 % pacjentek otrzymujących 3 mg leku w iniekcjach podawanych co 3 miesiące odpowiedziało na leczenie po jednym roku w porównaniu do 75,1 % pacjentek otrzymujących produkt doustnie w dawce 2,5 mg raz na dobę ($p=0,02$). Po 2 latach terapii zwiększenie lub utrzymanie dotychczasowego wskaźnika BMD bliższego końca kości udowej stwierdzono u 85,0 % pacjentek otrzymujących iniekcje 3 mg i 77,0 % pacjentek otrzymujących produkt w dawce 2,5 mg doustnie ($p=0,004$).

Odsetek pacjentek, u których doszło do wzrostu lub utrzymania dotychczasowego wskaźnika BMD po jednym roku zarówno w przypadku kręgosłupa lędźwiowego, jak i bliższego końca kości udowej, wynosił 76,2 % w grupie otrzymującej iniekcje 3 mg podawane co 3 miesiące i 67,2 % w grupie otrzymującej lek w dawce 2,5 mg na doustnie ($p=0,007$). Po dwóch latach kryterium to spełniało 80,1 % oraz 68,8 % pacjentek odpowiednio w obu grupach ($p=0,001$).

Biochemiczne markery obrotu kostnego

We wszystkich punktach czasowych wykonywania pomiarów obserwowano klinicznie istotne obniżenie stężenia CTX w surowicy. Po 12 miesiącach mediana względnych zmian w stosunku do stanu wyjściowego wynosiła -58,6 % w przypadku schematu zakładającego dożylnie wstrzykiwanie leku w dawce 3 mg co 3 miesiące oraz -62,6 % w przypadku schematu zakładającego doustne podawanie leku w dawce 2,5 mg na dobę. Co więcej, 64,8 % pacjentek otrzymujących lek w dawce 3 mg co 3 miesiące w iniekcjach uznano za odpowiadające na terapię (przy czym odpowiedź

definiowano jako zmniejszenie o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej) w porównaniu do 64,9 % pacjentek otrzymujących lek w dawce 2,5 mg na dobę doustnie. Obniżenie stężenia surowiczego CTX utrzymało się przez okres 2 lat, przy czym ponad połowę pacjentek uznano za odpowiadające na leczenie w obu grupach terapeutycznych.

Na podstawie wyników badania BM 16550 uważa się, że produkt Bondenza w dożylniej dawce 3 mg podawanej co 3 miesiące co najmniej tak samo skutecznie zapobiega złamaniom, jak kwas ibandronowy podawany doustnie w schemacie dawkowania 2,5 mg na dobę.

Kwas ibandronowy w tabletkach w dawce 2,5 mg na dobę

W początkowym trzyletnim, randomizowanym, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym złamań (MF 4411) wykazano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych, stwierdzanych radiograficznie, morfometrycznie i klinicznie złamań kręgow (tabela 3). W badaniu tym oceniano kwas ibandronowy w doustnej dawce 2,5 mg raz na dobę i w przerywanej dawce 20 mg w ramach badanego schematu dawkowania. Kwas ibandronowy był przyjmowany na 60 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w danym dniu (przestrzegając przerwy między podaniem leku a posiłkiem). Do badania włączono kobiety w wieku od 55. do 80. roku życia, będące co najmniej 5 lat po menopauzie, u których wskaźnik BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa w co najmniej jednym kręgu lędźwiowym [L1-L4] był od -2 do -5 SD poniżej średniej przed menopauzą (ang. *T-score*) i u których stwierdzano od jednego do czterech złamań kręgow. Wszystkie pacjentki otrzymywały 500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D na dobę. Skuteczność leczenia oceniono u 2928 chorych. Wykazano, że stosowanie kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg na dobę powoduje istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych złamań kręgow. W czasie trzech lat trwania badania leczenie zmniejszyło występowanie nowych złamań rozpoznawanych radiograficznie o 62 % ($p=0,0001$). Po dwóch latach obserwowano zmniejszenie ryzyka względnego o 61 % ($p=0,0006$). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy po roku leczenia ($p=0,056$). Działanie zapobiegające złamaniom utrzymywało się w czasie trwania badania; nie stwierdzono żadnych oznak zmniejszania się tego działania z upływem czasu.

Częstość występowania jawnych klinicznie złamań kręgow również zmniejszyła się istotnie o 49 % po 3 latach ($p=0,011$). Silny wpływ leczenia na występowanie złamań kręgow odzwierciedlało również istotne statystycznie zmniejszenie utraty wzrostu, w porównaniu z placebo ($p<0,0001$).

Tabela 3: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF 4411 (% , 95 % CI)

	Placebo (N=974)	kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=977)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgow stwierdzone morfometrycznie		62 % (40,9; 75,1)
Występowanie nowych złamań kręgow stwierdzanych morfometrycznie	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgow		49 % (14,03; 69,49)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgow	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD – średnia zmiana, wobec wartości początkowych, w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w bliższym końcu kości udowej w 3. roku	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Działanie lecznicze kwasu ibandronowego oceniano także poddając analizie podgrupy chorych, u których początkowy wynik BMD (ang. BMD T-score) wynosił mniej niż - 2,5 (tabela 4). Zmniejszenie ryzyka złamań kręgow było zgodne z ryzykiem obserwowanym w całej populacji.

Tabela 4: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF 4411 (%; 95 % CI) u chorych z początkowym wynikiem BMD poniżej - 2,5 w odcinku lędźwiowym (ang. BMD T-score)

	Placebo (N=587)	kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=575)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgow stwierdzone morfometrycznie		59 % (34,5; 74,3)
Występowanie nowych złamań kręgow stwierdzanych morfometrycznie	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgow		50 % (9,49; 71,91)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgow	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w bliższym końcu kości udowej w 3. roku	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

W ogólnej populacji pacjentek uczestniczących w badaniu MF4411 nie zaobserwowano redukcji złamań pozakręgowych, jednak kwas ibandronowy podawany w dawce codziennej wykazał skuteczność w subpopulacji wysokiego ryzyka (wartość BMD szyjki kości udowej T-score < -3,0), gdzie zaobserwowano redukcję ryzyka złamań pozakręgowych o 69%.

Stosowanie doustnej dawki 2,5 mg na dobę kwasu ibandronowego w tabletkach spowodowało stopniowe zwiększanie się BMD w kręgosłupie i innych częściach układu kostnego.

Po trzech latach leczenia wartość BMD w kręgosłupie lędźwiowym zwiększyła się o 5,3 % w porównaniu z grupą placebo i o 6,5 % w stosunku do wartości początkowych. W porównaniu z wartościami początkowymi BMD zwiększyła się o 2,8 % w szyjce kości udowej, o 3,4 % w bliższym końcu kości udowej i o 5,5 % w krętarzu.

Badanie biochemicznych wskaźników obrotu metabolicznego kości (takich jak CTX w moczu czy osteokalcyna w surowicy) wykazało oczekiwane zmniejszanie do wartości sprzed menopauzy z osiągnięciem maksimum hamowania w okresie 3-6 miesięcy stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę.

Wczesne, bo już po miesiącu od rozpoczęcia stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg, stwierdzono znaczne klinicznie zmniejszenie aktywności biochemicznych wskaźników resorpcji kości o 50 %.

Populacja dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.2)

Produkt Bondenza nie był badany u dzieci i młodzieży, dlatego brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dla tej grupy pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W wielu badaniach prowadzonych na zwierzętach i u ludzi wykazano, że podstawowe farmakologiczne działanie kwasu ibandronowego na kości nie jest bezpośrednio związane z rzeczywistym stężeniem leku w osoczu.

Stężenie kwasu ibandronowego w osoczu wzrasta w sposób proporcjonalny do dawki po dożylnym podaniu go w dawce od 0,5 mg do 6 mg.

Wchłanianie

Nie dotyczy.

Dystrybucja

Po pierwszym podaniu ogólnoustrojowym, kwas ibandronowy ulega szybkiemu wiązaniu przez kości lub jest wydalany z moczem. Pozorna, końcowa objętość dystrybucji leku u ludzi wynosi co najmniej 90 l i odsetek krążącej dawki leku, który dociera do tkanki kostnej szacowany jest na 40-50 %. Lek wiąże się z białkami osocza w 85-87 % (ocena na podstawie badań *in vitro* przy stężeniach terapeutycznych kwasu ibandronowego) i z tego powodu ryzyko wzajemnych interakcji z innymi produktami leczniczymi, z powodu wypierania, jest małe.

Biotransformacja

Brak dowodów, że kwas ibandronowy jest metabolizowany u zwierząt i ludzi.

Wydalanie

Kwas ibandronowy jest usuwany z układu krążenia poprzez wbudowanie do tkanki kostnej (szacunkowo 40 - 50 % u kobiet po menopauzie), zaś pozostała część jest w formie niezmienionej wydalana przez nerki.

Zakres okresu półtrwania leku jest szeroki, a końcowy okres półtrwania mieści się w zakresie 10-72 godzin. Ponieważ obliczone wartości zależą w dużej mierze od czasu trwania badania, stosowanej dawki i wrażliwości metody oznaczeń, rzeczywisty końcowy okres półtrwania może być znacznie dłuższy, podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów. Początkowe stężenie leku w osoczu zmniejsza się szybko, osiągając 10 % wartości szczytowych w czasie do 3 godzin po podaniu dożylnym i do 8 godzin po podaniu doustnym.

Całkowity klirens kwasu ibandronowego jest mały; średnie wartości mieszczą się w zakresie 84-160 ml/min. Klirens nerkowy (około 60 ml/min u zdrowych kobiet po menopauzie) wynosi 50-60 % klirensu całkowitego i jest zależny od klirensu kreatyniny. Uważa się, że różnica pomiędzy pozornym klirensiem całkowitym i nerkowym związana jest z wychwytem leku w układzie kostnym.

Wydaje się, że sposób wydalania produktu nie obejmuje żadnego ze znanych kwasowych lub zasadowych systemów transportowych, biorących udział w eliminacji innych leków (patrz punkt 4.5). Ponadto kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów.

Farmakokinetyka w wybranych sytuacjach klinicznych

Płeć

Farmakokinetyka kwasu ibandronowego jest podobna u mężczyzn i kobiet.

Rasa

Nie ma dowodów jakiegokolwiek, klinicznie istotnej różnicy dotyczącej reakcji na kwas ibandronowy u ludności rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Dane dotyczące pacjentów rasy czarnej są ograniczone.

Chorzy z niewydolnością nerek

Klirens nerkowy kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością nerek różnego stopnia jest związany w sposób liniowy z klirensiem kreatyniny (CL_{Cr}).

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny równy lub większy niż 30 ml/min) nie ma konieczności zmiany dawkowania.

U osób z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), które otrzymywały doustnie 10 mg kwasu ibandronowego przez 21 dni, stężenie leku w surowicy było 2–3-krotnie większe, niż u osób z prawidłową czynnością nerek, zaś całkowity klirens kwasu ibandronowego wynosił 44 ml/min. Po dożylnym podaniu 0,5 mg kwasu ibandronowego klirens całkowity, nerkowy i pozanerkowy u chorych z ciężką niewydolnością nerek zmniejszał się odpowiednio o 67 %, 77 % i 50 %, jednak nie stwierdzono zmniejszenia tolerancji leku związanej ze zwiększeniem ekspozycji na lek. Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Bondenza u chorych z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4). Farmakokinetyka kwasu ibandronowego u osób z bardzo ciężką niewydolnością nerek była oceniana jedynie w niewielkiej grupie chorych leczonych hemodializami. Dlatego nie jest znana farmakokinetyka kwasu ibandronowego u osób, które nie są poddawane hemodializom. Ze względu na dostępność ograniczonej ilości danych kwas ibandronowy nie powinien być stosowany u chorych z końcową niewydolnością nerek.

Chorzy z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2)

Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w eliminacji leku, który nie jest metabolizowany, ale jest wydalany przez nerki oraz ulega wychytowi przez tkankę kostną. Z tego względu nie ma konieczności zmiany dawkowania kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby.

Osoby w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2)

Podczas analiz wieloczynnikowych wiek nie był niezależnym czynnikiem w badaniach dotyczących jakichkolwiek parametrów farmakokinetycznych. Czynnikiem wieku należy brać po uwagę jedynie w kontekście postępującego z wiekiem pogarszania się czynności nerek (patrz punkt dotyczący niewydolności nerek).

Populacja dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.1)

Brak danych, dotyczących stosowania produktu Bondenza w tych grupach wiekowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie toksyczne, jak np. cechy uszkodzenia nerek, obserwowano u psów jedynie po dawkach uważanych za większe niż maksymalne dawki podawane ludziom i powinno mieć to niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

Działanie mutagenne /rakotwórcze

Nie stwierdzono żadnych oznak działania rakotwórczego. Badania genotoksyczności nie wykazały żadnych dowodów na aktywność genetyczną kwasu ibandronowego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie wykonano badań dotyczących schematu podawania leku raz na trzy miesiące. W badaniach, w których lek podawano codziennie dożylnie, nie stwierdzono żadnych dowodów bezpośredniego działania toksycznego na płód czy działania teratogenego kwasu ibandronowego u szczurów i królików. Dochodziło do zmniejszenia przyrostów masy ciała w pokoleniu F₁ u szczurów. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem podawanego doustnie kwasu ibandronowego w dawce 1 mg/kg/dobę i większej, stwierdzono wpływ na płodność w postaci zwiększonej liczby utrat zarodka przed zagnieżdżeniem w macicy. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem kwasu ibandronowego podawanego dożylnie stwierdzono zmniejszoną liczbę plemników przy stosowaniu dawki 0,3 i 1 mg/kg/dobę oraz zmniejszoną płodność po dawce 1 mg/kg/dobę u samców i 1,2 mg/kg/dobę u samic. Inne działania niepożądane kwasu ibandronowego w badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję były podobne, jak w całej klasie bisfosfonianów. Dotyczyły one zmniejszenia liczby miejsc zagnieżdżenia, utrudnienia naturalnego porodu (dystocja) i zwiększenia liczby odmienności trzewnych (zespół nerka-miednica-moczowód).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas octowy lodowaty
Sodu octan trójwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Bondenza w postaci roztworu do wstrzykiwań nie należy mieszać z roztworami zawierającymi wapń ani z innymi produktami leczniczymi podawanymi dożylnie.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka (5 ml) zawierająca 3 ml roztworu do wstrzykiwań jest wykonana z bezbarwnego szkła typu I, a szary korek tłoka i kapturek ochronny na końcówkę są wykonane z kauczuku butylowego laminowanego fluorokauczukiem.

Opakowanie zawiera 1 ampułko-strzykawkę i 1 igłę do wstrzykiwań lub 4 ampułkostrzykawki i 4 igły do wstrzykiwań.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Gdy produkt leczniczy podaje się przez założony wcześniej zestaw do wlewów dożylnych, podawanymi wcześniej płynami mogą być wyłącznie albo roztwór soli fizjologicznej, albo 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy. Dotyczy to również roztworów stosowanych do przepłukiwania wenflonów i innych urządzeń.

Wszelkie niewykorzystane pozostałości roztworu do wstrzykiwania, jak również zużytą strzykawkę i igłę do wstrzykiwań należy usunąć zgodnie z miejscowymi wymaganiami. Należy zminimalizować wprowadzanie produktów leczniczych do środowiska.

Należy ściśle przestrzegać poniższych zaleceń dotyczących używania i usuwania strzykawek i innych ostrych materiałów medycznych:

- Nigdy nie należy ponownie używać raz wykorzystanych igieł i strzykawek.
- Wszelkie wykorzystane igły i strzykawki należy umieścić w pojemniku na ostre przyrządy (pojemniki odporne na przebicie).
- Pojemniki te należy przechowywać poza zasięgiem dzieci.
- Nie należy wyrzucać pojemników z wykorzystanymi wyrobami medycznymi do domowego pojemnika na odpady.
- Zapelnione pojemniki należy usuwać zgodnie z lokalnymi wymaganiami lub zgodnie z zaleceniami służby zdrowia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.02.2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.02.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Tabletki powlekane:

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

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce:

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Podmiot odpowiedzialny będzie składał raporty o bezpieczeństwie (PSUR) zgodnie z wymaganiami określonymi wykazem unijnych dat referencyjnych (listą EURD) przewidzianą przez Artykuł 107c(7) Dyrektywy 2001/83/EC i opublikowanym za pośrednictwem europejskiej strony internetowej nt. leków.

- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Nie dotyczy.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bondenza 150 mg tabletki powlekane
Kwas ibandronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli jednosodowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Tabletki zawierają również laktozę. W celu uzyskania dokładniejszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
1 tabletki powlekana
3 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Nie należy ssać, żuć ani kruszyć tabletek
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Przyjmować raz na miesiąc
Do podawania doustnego

Miesiąc 1 __/__/3 tabletki powlekane
Miesiąc 2 __/__/3 tabletki powlekane
Miesiąc 3 __/__/3 tabletki powlekane
Należy zapisać datę przyjmowania tabletki

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/266/003 1 tabletka powlekana
EU/1/03/266/004 3 tabletki powlekane

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Bondezza 150 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister, opakowanie foliowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bondenza 150 mg tabletki powlekane
Kwas ibandronowy

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bondenza 3 mg roztwór do wstrzykiwań
Kwas ibandronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Jedna ampulko-strzykawka zawiera 3 mg kwasu ibandronowego w 3 ml roztworu (w postaci jednowodnej soli sodowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: sodu chlorek, kwas octowy lodowaty, sodu octan trójwodny, wodę do wstrzykiwań. W celu uzyskania dokładniejszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampulko-strzykawka + 1 igła do iniekcji
4 ampulko-strzykawki + 4 igły do iniekcji

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do podawania dożylnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/266/005 1 ampułko-strzykawka
EU/1/03/266/006 4 ampułko-strzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Zaakceptowano uzasadnienie dotyczące braku podania informacji brajlem]

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Bondenza 3 mg, roztwór do wstrzykiwań
Kwas ibandronowy
Wyłącznie do podawania dożylnego

2. SPOSÓB PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 mg/3 ml

6. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

BONDENZA

Tabletki powlekane 150 mg

Kwas ibandronowy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

Jak zaplanować przyjmowanie leku Bondenza

za pomocą odklejanych nalepek w osobistym kalendarzu.

1. Co to jest lek Bondenza i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bondenza
3. Jak stosować lek Bondenza
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Bondenza
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Bondenza i w jakim celu się go stosuje

Bondenza należy do grupy leków nazywanych bisfosfonianami. Zawiera substancję czynną kwas ibandronowy.

Bondenza może cofnąć utratę tkanki kostnej poprzez zahamowanie utraty kości i zwiększenie masy kostnej u większości kobiet, które przyjmują ten lek, nawet jeśli one same nie są w stanie zauważyć lub wyczuć tej różnicy. Bondenza może być pomocna w zmniejszeniu prawdopodobieństwa wystąpienia złamań (pęknięć) kości. Redukcję ilości złamań wykazano w przypadku złamań kręgow, ale nie w przypadku złamań szyjki kości udowej.

Lek Bondenza został przepisany w celu leczenia występującej w okresie pomenopauzalnym osteoporozy ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia złamań. Osteoporoza to choroba polegająca na zmniejszeniu gęstości i osłabieniu kości, co występuje często u kobiet po menopauzie. W okresie menopauzy kobiece jajniki przestają wydzielać żeński hormon – estrogen, którego działanie pozwala na utrzymanie prawidłowej struktury kości.

Im wcześniej wystąpi menopauza u kobiety, tym większe jest u niej ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą. Do innych czynników mogących zwiększać ryzyko wystąpienia złamań należą:

- niewystarczająca ilość wapnia i witaminy D w diecie
- palenie tytoniu lub nadmierne spożycie alkoholu
- brak wystarczającej ilości spacerów lub innych intensywnych ćwiczeń
- występowanie osteoporozy w rodzinie

Zdrowy styl życia również pomoże w osiągnięciu największych korzyści z leczenia. Oznacza to:

- stosowanie zrównoważonej diety bogatej w wapń i witaminę D
- spacerować lub inne intensywne ćwiczenia
- niepalenie tytoniu i ograniczenie nadmiernego spożycia alkoholu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bondenza

Nie stosować leku Bondenza

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na kwas ibandronowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występują problemy z przełykiem/przewód, którym przechodzi pokarm), takie jak zwężenie lub utrudnione przełykanie.
- Jeśli pacjent nie jest w stanie utrzymać pozycji stojącej lub siedzącej nieprzerwanie przynajmniej przez jedną godzinę (60 minut).
- **Jeśli u pacjenta występuje lub wystąpiło w przeszłości obniżenie stężenia wapnia we krwi.** Należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

U niektórych osób trzeba zachować szczególną ostrożność w czasie stosowania leku Bondenza.

Dlatego, przed przyjęciem leku Bondenza należy skonsultować się ze swoim lekarzem:

- Jeśli występują jakiegokolwiek zaburzenia metabolizmu związków mineralnych (jak np. niedobór witaminy D).
- Jeśli nerki nie działają prawidłowo/ występują choroby nerek.
- Jeśli występują jakiegokolwiek problemy z przełykaniem lub trawieniem.
- W przypadku leczenia stomatologicznego lub planowanego chirurgicznego zabiegu stomatologicznego należy poinformować swojego lekarza stomatologa o stosowaniu leku Bondenza.

Podrażnienie, zapalenie lub owrzodzenie przełyku/przewód, którym przechodzi pokarm często z objawami ostrego bólu w klatce piersiowej po przełknięciu pokarmu i (lub) napoju, ostre nudności lub wymioty mogą się pojawić, szczególnie jeśli pacjent nie wypił pełnej szklanki wody i (lub) położył się po zażyciu leku Bondenza. Jeśli rozwinęły się takie objawy, należy przerwać przyjmowanie leku Bondenza i niezwłocznie zgłosić się do lekarza (patrz punkt 3)..

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku Bondenza u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat

Inne leki i Bondenza

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, a szczególnie o:

- **Preparatach uzupełniających zawierających wapń, magnez, żelazo lub glin**, ponieważ istnieje prawdopodobieństwo, że wpłyną na skuteczność leku Bondenza.
- Kwasie acetylosalicylowym i innych niesteroidowych lekach przeciwzapalnych (NLPZ) (w tym ibuprofen, diklofenak sodowy, naproksen) mogą podrażniać żołądek i jelita. Bisfosfoniany (jak Bondenza) mogą wywierać podobne działanie. Należy zatem zachować szczególną ostrożność przyjmując leki przeciwbólowe lub przeciwzapalne podczas leczenia lekiem Bondenza.

Po połknięciu comiesięcznej tabletki leku Bondenza należy **przez 1 godzinę powstrzymać się od przyjmowania jakichkolwiek innych leków**, w tym leków stosowanych w niestrawności, preparatów uzupełniających wapń lub witaminy.

Bondenza z jedzeniem i piciem:

Nie należy przyjmować leku Bondenza z jedzeniem. Bondenza przyjmowana z jedzeniem jest mniej skuteczna.

Można pić wodę, ale nie należy pić żadnych innych napoi (patrz punkt 3: Jak stosować lek Bondenza).

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy zażywać leku Bondenza w ciąży lub w okresie karmienia piersią. W przypadku karmienia piersią może być konieczne przerwanie karmienia piersią, aby móc przyjmować lek Bondenza. Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Można prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny, ponieważ lek Bondenza nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Bondenza zawiera laktozę.

Jeżeli u pacjenta stwierdzono nietolerancję lub niezdolność trawienia niektórych cukrów, (np. nietolerancję galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy) należy o tym fakcie powiadomić lekarza przed przyjęciem leku.

3. Jak stosować lek Bondenza

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Bondenza to jedna tabletka raz na miesiąc.

Przyjmowanie tabletki raz na miesiąc

Ważne jest staranne przestrzeganie poniższych zaleceń. Zalecenia te zostały opracowane po to, aby tabletka leku Bondenza szybko znalazła się w żołądku, zmniejszając tym samym prawdopodobieństwo spowodowania podrażnienia.

- **Tabletkę leku Bondenza 150 mg należy przyjmować raz na miesiąc.**
- **Należy wybrać konkretny dzień miesiąca**, który będzie łatwy do zapamiętania. W celu przyjęcia tabletki leku Bondenza można wybrać tę samą datę (jak np.: pierwszy każdego miesiąca) lub ten sam dzień (jak np.: pierwsza niedziela każdego miesiąca). Należy wybrać termin, który będzie najlepiej odpowiadał przyzwyczajeniom.
- Lek Bondenza należy przyjmować po upływie **co najmniej 6 godzin od spożycia jakiegokolwiek posiłku** lub napoju, z wyjątkiem wody
- Tabletkę leku Bondenza należy przyjmować
 - **rano po wstaniu z łóżka i**
 - **przed zjedzeniem lub wypiciem czegokolwiek** („na pusty żołądek”)
- **Tabletkę należy połknąć popijając pełną szklanką wody** (co najmniej 180 ml)

Nie popijaj tabletki wodą o wysokiej zawartości wapnia, sokiem owocowym lub jakimkolwiek innym napojem. Jeśli istnieje obawa, że w wodzie z kranu jest wysoki poziom wapnia (tzw. twarda woda), zaleca się stosować wodę o niskiej zawartości soli mineralnych.

Tabletkę połykać w całości – nie żuć, nie rozgryzać i nie pozwolić jej rozpuścić się w jamie ustnej.

- **Przez następną godzinę (60 minut)** po przyjęciu tabletki
- **nie kłaść się**; jeśli nie zachowa się pozycji wyprostowanej (stojącej lub siedzącej), część leku może cofać się do przełyku



- **nic nie jeść**



- **nic nie pić** (z wyjątkiem wody, jeśli potrzeba)
- **nie przyjmować żadnych innych leków**
- Po upływie godziny można przyjąć pierwszy w danym dniu posiłek i napój. Po zjedzeniu można się położyć i przyjąć inne leki, jeśli istnieje taka potrzeba.

Nie przyjmować leku przed położeniem się spać lub przed porannym wstaniem z łóżka

Kontynuacja leczenia lekiem Bondenza

Istotne jest przyjmowanie leku Bondenza w każdym miesiącu, tak długo jak zaleca to lekarz. Bondenza działa leczniczo w osteoporozie tak długo, jak długo jest przyjmowana.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Bondenza

Jeśli przez pomyłkę przyjmie się więcej niż jedną tabletkę, należy **wypić pełną szklankę mleka i natychmiast skontaktować się ze swoim lekarzem**.

Nie prowokować wymiotów oraz nie przyjmować pozycji leżącej – może to spowodować podrażnienie przełyku przez lek Bondenza.

Pominięcia przyjęcia leku Bondenza

Jeśli pacjent zapomni przyjąć tabletkę w zaplanowanym dniu, **nie przyjmować** tabletki później w ciągu tego samego dnia. W takiej sytuacji należy sprawdzić kiedy wypada kolejne planowe przyjęcie następnej dawki:

Jeżeli kolejne planowe przyjęcie leku wypada zaledwie za 1 do 7 dni...

Należy zacząć do dnia kolejnego planowego przyjęcia leku i zażyć tabletkę według ustalonego schematu, a następnie kontynuować przyjmowanie jednej tabletki na miesiąc w zaplanowane wcześniej dni zaznaczone w kalendarzu.

Jeżeli kolejne planowe przyjęcie leku wypada po więcej niż 7 dniach...

Należy zażyć jedną tabletkę rano następnego dnia po dniu, w którym pacjent przypomniał sobie o pominiętej dawce, a następnie kontynuować przyjmowanie jednej tabletki na miesiąc w zaplanowane wcześniej dni zaznaczone w kalendarzu.

Nigdy nie należy przyjmować dwóch tabletek leku Bondenza w ciągu tego samego tygodnia.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Należy natychmiast powiadomić pielęgniarkę lub lekarza jeśli wystąpi jakiegokolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych, gdyż może być niezbędna natychmiastowa pomoc medyczna:

Często (mogą dotyczyć 1 na 10 osób)

- objawy grypopodobne w tym gorączka, drżenia i dreszcze, uczucie dyskomfortu, zmęczenie, ból kości i pobolewania mięśni oraz stawów. Należy porozmawiać z pielęgniarką lub z lekarzem jeśli jakiegokolwiek z objawów stanie się dokuczliwy lub trwa dłużej niż kilka dni.
- wysypka. Może to świadczyć o uczuleniu na ten lek.

Niezbyt często (mogą dotyczyć 1 na 100 osób)

- silny ból w klatce piersiowej, silny ból po połyknięciu pokarmu lub napoju, silne nudności lub wymioty, trudności w połykaniu. Może wystąpić ciężki stan zapalny przełyku/przewodu, którym przechodzi pokarm jak również owrzodzenie lub zwężenie przełyku.

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1000 osób):

- świąd, obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, z trudnościami w oddychaniu.
- przewlekły ból i zapalenie oczu
- nowy ból, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie. Mogą wystąpić wczesne objawy wskazujące na możliwość nietypowych złamań kości udowej.

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć 1 na 10 000 osób)

- ból lub owrzodzenie jamy ustnej lub szczęki. Mogą wystąpić wczesne objawy poważnych problemów w obrębie szczęki (martwica (martwa tkanka kostna) kości szczęki)
- poważne, niekiedy zakończone zgonem, reakcje alergiczne..

Inne możliwe działania niepożądane

Często (mogą dotyczyć 1 na 10 osób)

- ból głowy
- zgaga, przykre odczucia podczas przełykania, ból żołądka lub brzucha (może być związany z zapaleniem żołądka), niestrawność, nudności, biegunka (luźne stolce)
- skurcze mięśni, sztywność stawów i kończyn

Niezbyt często (mogą dotyczyć 1 na 100 osób)

- zawroty głowy
- wzdęcia z oddawaniem gazów (uczucie wzdęcia)
- ból pleców
- uczucie zmęczenia i wyczerpania

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1000 osób):

- zapalenie dwunastnicy (początkowy odcinek jelita cienkiego), powodujące bóle brzucha
- pokrzywka

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Bondenza

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności, który jest zamieszczony na pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Bondenza

- Substancją czynną leku jest kwas ibandronowy. Jedna tabletka zawiera 150 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli jednosodowej).
- Pozostałe składniki to:

rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, powidon, celuloza mikrokryształiczna, krospowidon, kwas stearynowy, krzemionka koloidalna bezwodna

otoczka tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), talk, makrogol 6000

Jak wygląda lek Bondenza i co zawiera opakowanie

Tabletki leku Bondenza są w kolorze białym do białawego o podłużnym kształcie, oznakowane na jednej stronie „BNVA”, na drugiej stronie „150”. Tabletki są dostarczane w blisterach zawierających 1 lub 3 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>

PRZYPOMINAJĄCY TEKST NA NALEPKI

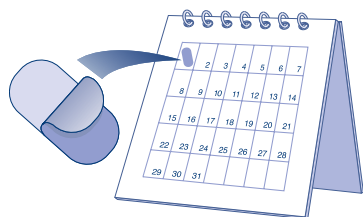
JAK ZAPLANOWAĆ PRZYJMOWANIE LEKU BONDENZA

Dawka leku Bondenza to jedna tabletką raz na miesiąc. Należy wybrać konkretny dzień miesiąca, który będzie łatwy do zapamiętania:

- można wybrać tę samą datę (jak np.: pierwszy każdego miesiąca)
- lub ten sam dzień (jak np.: pierwsza niedziela każdego miesiąca).

Należy użyć nalepek, zamieszczonych poniżej, do zaznaczenia odpowiednich dat w kalendarzu.

Po przyjęciu tabletki należy zaznaczyć przeznaczone do tego celu miejsce na nalepce.



ODKLEJANE NALEPKI DO OSOBISTEGO KALENDARZA

Comiesięczna tabletką

Comiesięczna tabletką

Comiesięczna tabletką

Bondenza

Bondenza

Bondenza

Bardzo ważne jest, żeby przyjmować lek Bondenza każdego miesiąca.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Bondenza 3 mg roztwór do wstrzykiwań kwas ibandronowy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Bondenza i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Bondenza
3. Jak przyjmować lek Bondenza
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Bondenza
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Bondenza i w jakim celu się go stosuje

Bondenza należy do grupy leków nazywanych bisfosfonatami. Zawiera substancję czynną kwas ibandronowy.

Bondenza może cofnąć utratę tkanki kostnej poprzez zahamowanie utraty kości i zwiększenie masy kostnej u większości kobiet, które przyjmują ten lek, nawet jeśli one same nie są w stanie zauważyć lub wyczuć tej różnicy. Bondenza może być pomocna w zmniejszeniu prawdopodobieństwa wystąpienia złamań (pęknięć) kości. Redukcję ilości złamań wykazano w przypadku złamań kręgow, ale nie w przypadku złamań szyjki kości udowej.

Bondenza 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawkach jest dostępna w postaci roztworu przeznaczonego do podawania w zastrzyku dożylnym przez lekarza lub pielęgniarkę. **Nie należy wykonywać dożylnych zastrzyków leku Bondenza samodzielnie.**

Lek Bondenza został przepisany w celu leczenia występującej w okresie pomenopauzalnym osteoporozy ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia złamań. Osteoporoza to choroba polegająca na zmniejszeniu gęstości i osłabieniu kości, co występuje często u kobiet po menopauzie. W okresie menopauzy kobiece jajniki przestają wydzielać żeński hormon – estrogen, którego działanie pozwala na utrzymanie prawidłowej struktury kości. Im wcześniej wystąpi menopauza u kobiety, tym większe jest u niej ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą.

Do innych czynników mogących zwiększać ryzyko wystąpienia złamań należą:

- niewystarczająca ilość wapnia i witaminy D w pożywieniu
- palenie papierosów lub nadmierne spożycie alkoholu
- brak wystarczającej ilości spacerów lub innych intensywnych ćwiczeń
- występowanie osteoporozy w rodzinie

Zdrowy styl życia również pomoże w osiągnięciu największych korzyści z leczenia. Oznacza to:

- stosowanie zrównoważonej diety bogatej w wapń i witaminę D
- spacerowanie lub inne intensywne ćwiczenia
- niepalenie tytoniu i ograniczenie nadmiernego spożycia alkoholu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bondenza

Kiedy nie przyjmować leku Bondenza

- **jeśli u pacjenta występuje lub wystąpiło w przeszłości obniżenie stężenia wapnia we krwi.** Należy wówczas poradzić się lekarza.
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na kwas ibandronowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

U niektórych pacjentów trzeba zachować szczególną ostrożność w czasie stosowania leku Bondenza. Należy powiedzieć lekarzowi przed przyjęciem leku Bondenza:

- Jeśli kiedykolwiek występowały choroby nerek, niewydolność nerek lub konieczne było stosowanie dializ lub jeżeli u pacjenta występują jakiegokolwiek inne choroby, które mogą niekorzystnie wpływać na nerki.
- Jeśli występują jakiegokolwiek zaburzenia metabolizmu związków mineralnych (jak np. niedobór witaminy D).
- W trakcie przyjmowania produktu Bondenza należy przyjmować suplementy wapnia i witaminy D. Jeżeli jest to niemożliwe, należy o tym poinformować lekarza.
- W przypadku leczenia stomatologicznego lub planowanego chirurgicznego zabiegu stomatologicznego należy poinformować swojego lekarza stomatologa o stosowaniu leku Bondenza.
- Jeśli pacjent ma problemy z sercem i lekarz zalecił, aby ograniczyć spożycie płynów.

W grupie pacjentek leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie, odnotowano przypadki poważnych, niekiedy zakończonych zgonem, reakcji alergicznych.

Jeżeli u pacjenta wystąpi jeden z następujących objawów: duszność/trudności w oddychaniu, uczucie ściskania w gardle, obrzęk języka, zawroty głowy, uczucie utraty świadomości, zaczerwienienie lub obrzęk twarzy, wysypka na ciele, nudności i wymioty, należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę (patrz punkt 4).

Dzieci i młodzież

Nie wolno stosować leku Bondenza u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Inne leki i Bondenza

Należy powiedzieć lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować produktu Bondenza w ciąży lub w przypadku możliwości zajścia w ciążę. W przypadku karmienia piersią należy przerwać karmienie piersią, aby móc stosować lek Bondenza. Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Można prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny, ponieważ uważa się, że lek Bondenza nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i maszyn.

Stężenie sodu w leku Bondenza wynosi poniżej 1 mmol (23 mg) w jednej dawce (3 ml), co praktycznie można potraktować jako brak zawartości sodu (ang. sodium-free).

3. Jak przyjmować lek Bondenza

Zalecana dawka produktu Bondenza w zastrzykach wynosi 3 mg (1 ampulko-strzykawka) co 3 miesiące.

Zastrzyk powinien być podawany dożylnie przez lekarza lub przez wykwalifikowaną/przeszkoloną pielęgniarkę. Nie należy wykonywać zastrzyku samodzielnie.

Roztwór w zastrzykach można podawać wyłącznie dożylnie. Nie wolno stosować go w żaden inny sposób.

Kontynuacja przyjmowania leku Bondenza

Aby uzyskać jak największe korzyści z leczenia, istotne jest przyjmowanie leku Bondenza co 3 miesiące, tak długo jak zaleca to lekarz. Bondenza działa leczniczo w osteoporozie tak długo, jak długo lek ten jest przyjmowany, nawet jeżeli pacjent nie stwierdza i nie odczuwa różnicy.

Konieczne jest również przyjmowanie suplementów wapnia i witaminy D, zgodne z zaleceniami lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Bondenza

Może dojść do zmniejszenia stężenia wapnia, fosforanów lub magnezu we krwi. Lekarz może podjąć działania mające na celu skorygowanie tego typu zmian i może podać zastrzyk zawierający te substancje mineralne.

Pominięcie zastosowania zastrzyku leku Bondenza

Należy umówić się na wizytę w celu jak najszybszego przyjęcia zastrzyku leku. Następnie należy wrócić do przyjmowania zastrzyków co 3 miesiące od daty przyjęcia ostatniego zastrzyku.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Należy natychmiast powiadomić pielęgniarkę lub lekarza jeśli wystąpi jakiegokolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych, gdyż może być niezbędna natychmiastowa pomoc medyczna:

Często (mogą dotyczyć 1 na 10 osób)

- objawy grypopodobne w tym gorączka, drżenia i dreszcze, uczucie dyskomfortu, zmęczenie, ból kości i pobolewania mięśni oraz stawów. Należy porozmawiać z pielęgniarką lub z lekarzem, jeśli jakiegokolwiek z objawów stanie się dokuczliwy lub trwa dłużej niż kilka dni.
- wysypka. Może świadczyć o uczuleniu na ten lek.

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1000 osób):

- świąd, obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, z trudnościami w oddychaniu. Może to świadczyć o uczuleniu na lek, które w bardzo rzadkich przypadkach może być groźne.
- przewlekły ból i zapalenie oczu, (jeśli występują długotrwale)
- nowy ból, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie. Mogą wystąpić wczesne objawy wskazujące na możliwość nietypowych złamań kości udowej.

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć 1 na 10 000 osób)

- ból lub owrzodzenie jamy ustnej lub szczęki. Mogą wystąpić wczesne objawy poważnych problemów w obrębie szczęki (martwica (martwa tkanka kostna) w kości szczęki)
- poważne, niekiedy zakończone zgonem, reakcje alergiczne (patrz punkt 2).

Inne możliwe działania niepożądane

Często (mogą dotyczyć 1 na 10 osób)

- ból głowy
- ból żołądka (takie jak zapalenie żołądka) lub ból brzucha, niestrawność, nudności, biegunka (luźne stolce) lub zaparcie
- ból mięśni, stawów lub pleców
- uczucie zmęczenia i wyczerpania
- ból pleców

Nierzbyt często (mogą dotyczyć 1 na 100 osób)

- zapalenie żyły
- ból lub rana w miejscu wstrzyknięcia
- ból kości
- uczucie osłabienia

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1000 osób):

- pokrzywka

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Bondenza

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Ten produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności, który jest zamieszczony na opakowaniu i na strzykawce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Osoba wykonująca zastrzyk powinna usunąć wszelkie niewykorzystane pozostałości leku i wyrzucić zużytą strzykawkę i igłę do odpowiedniego pojemnika na tego typu odpady.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Bondenza

- substancją czynną leku jest kwas ibandronowy. Każda ampułko-strzykawka zawiera 3 mg kwasu ibandronowego w 3 ml roztworu (w postaci jednowodnej soli sodowej).
- Pozostałe składniki to: sodu chlorek, kwas octowy, sodu octan trójwodny, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Bondenza i co zawiera opakowanie

Bondenza 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest klarownym, bezbarwnym roztworem. Każda ampułko-strzykawka zawiera 3 ml roztworu. Bondenza jest dostępna w opakowaniach: 1 ampułko-strzykawka i 1 igła do wstrzykiwań lub 4 ampułko-strzykawki i 4 igły do wstrzykiwań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

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 7 039831

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

INFORMACJA DLA PERSONELU MEDYCZNEGO

W celu uzyskania dokładniejszych informacji należy się zapoznać z treścią charakterystyki produktu leczniczego.

Sposób podawania roztworu Bondenza 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawkach:

Produkt Bondenza 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawkach należy wstrzykiwać dożylnie w ciągu 15-30 sekund.

Roztwór ma działanie drażniące, w związku z czym należy go podawać wyłącznie drogą dożylną. W przypadku przypadkowego wstrzyknięcia go do tkanek wokół żyły u pacjenta może wystąpić miejscowe podrażnienie, ból i zapalenie w miejscu wstrzyknięcia.

Produktu Bondenza 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawkach **nie wolno** mieszać z roztworami zawierającymi wapń (takimi jak: roztwór Ringera z dodatkiem miedzanów, sól wapniowa heparyny) ani z innymi lekami podawanymi dożylnie. Gdy produkt Bondenza podaje się przez założony wcześniej zestaw do wlewów dożylnych, podawanymi wcześniej płynami mogą być wyłącznie albo roztwór soli fizjologicznej, albo 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy.

Pominięcie dawki:

W razie pominięcia dawki następną iniekcję leku należy wykonać tak szybko, jak to jest możliwe. Kolejne wstrzyknięcia leku należy planować co 3 miesiące od daty ostatniej iniekcji.

Przedawkowanie:

Brak szczegółowych informacji na temat leczenia przedawkowania produktu Bondenza.

Na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy możemy oczekiwać, że przedawkowanie dożylnej postaci leku może spowodować hipokalcemię, hipofosfatemię i hipomagnezemię, co może wywołać parestezje. W ciężkich przypadkach może być konieczne podanie odpowiednich dawek glukonianu wapnia, potasu i fosforanu sodu, jak również siarczanu magnezu we wlewie dożylnym.

Informacje ogólne:

Stosowanie produktu Bondenza 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawkach, podobnie jak stosowanie innych bisfosfonianów podawanych dożylnie, może powodować przemijające zwiększenie stężenia wapnia w surowicy.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Bondenza należy ocenić i wyrównać niedobór wapnia i inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego. U wszystkich pacjentów ważne jest zapewnianie odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D. Wszyscy chorzy muszą otrzymywać uzupełniające produkty wapnia i witaminy D.

Pacjenci ze współwystępującymi schorzeniami lub stosujący inne leki, które mogą wywierać niekorzystne działanie na nerki, powinni być poddawani regularnym kontrolom zgodnym z najlepszymi zasadami sztuki lekarskiej w trakcie leczenia.

Wszelkie niewykorzystane pozostałości roztworu do wstrzykiwań, jak również zużytą strzykawkę i igłę do wstrzykiwań, należy usunąć zgodnie z miejscowymi wymaganiami.