

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Bondenza 150 mg, filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg kyseliny ibandronovej (ako sodný monohydrát).

Pomocné látky so známym účinkom:

obsahuje 162,75 mg monohydrátu laktózy (čo zodpovedá 154,6 mg bezvodej laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety

Biele až šedobiele filmom obalené tablety podlhovastého tvaru, na jednej strane označené „BNVA“ a na druhej strane označené „150“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba osteoporózy u žien po menopauze so zvýšeným rizikom fraktúr (pozri časť 5.1).

Preukázalo sa zníženie rizika vertebrálnych fraktúr, účinnosť u fraktúr femorálneho krčku nebola stanovená.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna 150 mg filmom obalená tableta raz mesačne. Tableta sa má pokiaľ možno užívať v rovnaký deň každý mesiac.

Bondenza sa má užívať ráno nalačno (najmenej 6 hodín) a 1 hodinu pred prvým jedlom alebo nápojom (okrem vody) toho dňa (pozri časť 4.5) alebo akýmkoľvek ďalším perorálnym liekom alebo výživovým doplnkom (vrátane vápnika).

V prípade vynechania dávky sa majú pacienti poučiť o tom, aby zabudnutú 150 mg tabletu užili hneď ráno po tom, ako si to uvedomia, pokiaľ neostáva do ďalšej plánovanej dávky menej ako 7 dní. Pacienti sa majú potom vrátiť k užívaniu ich dávky jedenkrát mesačne podľa pôvodnej schémy. Ak ostáva do ďalšej plánovanej dávky menej ako 7 dní, pacienti majú počkať s užitím tablety do ďalšej dávky a potom pokračovať v užívaní jedenkrát mesačne podľa pôvodnej schémy. Pacienti nemajú užiť dve tablety v ten istý týždeň.

Pacienti majú užívať vápnik a/alebo vitamín D vo forme výživového doplnku, ak je ich príjem zo stravy nedostatočný (pozri časť 4.4 a časť 4.5).

Optimálna dĺžka liečby osteoporózy bisfosfonátmi sa nestanovila. Potreba pokračovať v liečbe sa má u jednotlivých pacientov pravidelne prehodnocovať na základe prínosu a možných rizík Bondenzy, najmä po 5 alebo viacerých rokoch používania.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

V dôsledku obmedzených klinických skúseností sa Bondenza neodporúča pacientom s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min (pozri časť 4.4 a časť 5.2).

U pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie obličiek, u ktorých je klírens kreatinínu rovný alebo vyšší ako 30 ml/min, nie je potrebné upraviť dávku.

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Starší pacienti (>65 rokov)

Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Deti a dospievajúci

Bondenza sa nepoužíva u detí do 18 rokov, a Bondenza nebola študovaná v tejto populácii (pozri časť 5.1 a časť 5.2).

Spôsob podania:

Na perorálne použitie.

- Tablety sa majú prehltnúť celé a zapiť pohárom vody (180 až 240 ml). Pacient pritom musí sedieť alebo stáť vo vzpriamenej polohe. Voda s vysokou koncentráciou vápnika sa nemá používať. V prípade obavy z možnej vysokej hladiny vápnika vo vode z vodovodu (tvrdá voda) sa odporúča použiť fľaškovú vodu s nízkym obsahom minerálov.
- Pacienti si nemajú ľahnúť hodinu po užití Bondenzy.
- Voda je jediný nápoj, ktorý sa môže užívať s Bondenzou.
- Pacienti nemajú tablety žuť alebo cmúľať, pretože je možné riziko orofaryngeálnej ulcerácie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na kyselinu ibandronovú alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Hypokalcémia
- Abnormality funkcie pažeráka, ktoré spomaľujú jeho vyprázdňovanie, ako striktúra alebo achalázia
- Neschopnosť stáť alebo vzpriamene sedieť najmenej 60 minút

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypokalcémia

Pred začatím liečby Bondenzou sa musí upraviť prítomná hypokalcémia. Účinne treba liečiť aj ďalšie poruchy kostí a minerálneho metabolizmu. U všetkých pacientov je dôležitý adekvátny príjem vápnika a vitamínu D.

Podráždenie gastrointestinálneho traktu

Perorálne podávané bisfosfonáty môžu vyvolávať miestne podráždenie slizníc horného gastrointestinálneho traktu. Vzhľadom na tieto možné dráždivé účinky a na možnosť zhoršenia primárneho ochorenia treba postupovať opatrne, keď sa Bondenza podáva pacientom s aktívnym ochorením horného gastrointestinálneho traktu (napr. známy Barrettov pažerák, dysfagia, iné ochorenia pažeráka, gastritída, duodenitída alebo vredy).

U pacientov dostávajúcich liečbu perorálnymi bisfosfonátmi boli hlásené nežiaduce reakcie ako ezofagitída, vredy a erózie pažeráka, ktoré boli v niektorých prípadoch závažné a vyžiadali si hospitalizáciu; zriedkavo boli spojené s krvácaním alebo po nich došlo k striktúre či perforácii pažeráka. Riziko závažných ezofágových nežiaducich udalostí sa zdá vyššie u pacientov, ktorí nedodržiavajú pokyny o dávkovaní a/alebo ktorí naďalej užívajú perorálne bisfosfonáty po tom, ako sa u nich rozvinuli príznaky poukazujúce na podráždenie pažeráka. Pacienti majú venovať zvýšenú pozornosť pokynom o dávkovaní a majú byť schopní ich dodržiavať (pozri časť 4.2).

Lekári si majú všimnúť akékoľvek prejavy alebo príznaky signalizujúce možnú reakciu pažeráka a pacientov treba upozorniť, aby prestali užívať Bonvivu a vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich rozvinie dysfágia, odynofágia, bolesť za hrudnou kosťou alebo sa objaví pálenie záhy, prípadne sa pálenie záhy zhorší.

Zatiaľ čo sa v kontrolovaných klinických skúšaní nepozorovalo zvýšené riziko, jestvujú hlásenia po uvedení lieku na trh o prípadoch žalúdočných a dvanástnikových vredov pri perorálnom používaní bisfosfonátov, z ktorých niektoré boli závažné a spojené s komplikáciami.

Keďže nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) a bisfosfonáty sa spájajú s podráždením gastrointestinálneho traktu, je potrebná opatrnosť pri ich súbežnom užívaní.

Osteonekróza čeľuste

U pacientov s nádorovým ochorením, ktorí v liečbe dostávali najmä intravenózne podávané bisfosfonáty, sa zaznamenala osteonekróza čeľuste väčšinou v súvislosti s extrakciou zubu a/alebo lokálnou infekciou (vrátane osteomyelitídy). Mnoho z týchto pacientov dostávalo tiež chemoterapiu a kortikosteroidy. Osteonekróza čeľuste sa zaznamenala aj u pacientov s osteoporózou, ktorí dostávali perorálne bisfosfonáty.

Pred začiatkom liečby s bisfosfonátmi sa má u pacientov s rizikovými faktormi (napr. nádorové ochorenie, chemoterapia, rádioterapia, kortikosteroidy, slabá ústna hygiena) zvážiť zubné vyšetrenie a primeraný preventívny stomatologický výkon.

Ak je to možné, liečení pacienti sa majú vyhýbať invazívnym stomatologickým procedúram. U pacientov, u ktorých sa počas liečby bisfosfonátmi vyvinula osteonekróza čeľuste, môže stomatologický zásah stav zhoršiť. Pre pacientov, ktorí vyžadujú stomatologické procedúry, nie sú dostupné údaje, či prerušenie liečby bisfosfonátmi redukuje riziko osteonekrózy čeľuste. Klinické rozhodnutie ošetrojúceho lekára, ako postupovať, má zohľadniť individuálne zhodnotenie prínosu/rizika pre pacienta.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti, predovšetkým u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili na osteoporózu. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny môžu vzniknúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti, tesne pod malým trochanterom až po suprakondylickú časť. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientov sa niekoľko týždňov až mesiacov pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti vyskytne bolesť v stehne alebo slabina, pri zobrazovacom vyšetrení často spojená s charakteristikami únavovej zlomeniny. Zlomeniny sú často bilaterálne, preto sa má u pacientov liečených bisfosfonátmi, ktorí utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín. U pacientov s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti sa má na základe individuálneho zhodnotenia prínosu a rizika pre pacienta zvážiť prerušenie liečby bisfosfonátmi.

Počas liečby bisfosfonátmi treba pacientov poučiť, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedre alebo slabine a každého pacienta s takýmito príznakmi je potrebné vyšetriť na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti.

Poškodenie funkcie obličiek

Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa Bondenza neodporúča pacientom s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min (pozri časť 5.2).

Intolerancia galaktózy

Pacienti so zriedkavou dedičnou poruchou tolerancie galaktózy, s deficienciou Lapp-laktázy alebo s malabsorpciou glukózy- galaktózy nemajú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcia liek - jedlo

Perorálna biologická dostupnosť kyseliny ibandronovej je vo všeobecnosti znížená v prítomnosti jedla. Obzvlášť produkty obsahujúce vápnik, vrátane mlieka, a iné multivalentné kationy (napríklad hliník, horčík, železo) pravdepodobne narušajú absorpciu Bondenzy, čo je v súlade s výsledkami štúdií vykonanými na zvieratách. Preto by pacienti, predtým ako užijú Bondenzu nemali nič jesť (najmenej 6 hodín) a po užití Bondenzy nemajú jesť aspoň 1 hodinu (pozri časť 4.2).

Interakcie s inými liekmi

Metabolické interakcie sa nepovažujú za pravdepodobné, pretože kyselina ibandronová neinhibuje hlavné izoenzymy pečeneového cytochrómového systému P450 u ľudí a ukázalo sa, že neindukuje pečeneový cytochrómový systém P450 u potkanov (pozri časť 5.2). Kyselina ibandronová sa vylučuje len renálnou exkréciou a nepodlieha žiadnej biotransformácii.

Výživové doplnky obsahujúce vápnik, antacidá a niektoré perorálne lieky obsahujúce multivalentné kationy

Výživové doplnky obsahujúce vápnik, antacidá a niektoré perorálne lieky obsahujúce multivalentné kationy (napríklad hliník, horčík, železo) pravdepodobne narušajú absorpciu Bondenzy. Preto pacienti nemajú užívať ďalšie perorálne lieky najmenej 6 hodín pred požitím Bondenzy a aspoň jednu hodinu po požití Bondenzy.

Kyselina acetylsalicylová a NSAID

V dvojročnej štúdiu u žien po menopauze s osteoporózou (BM 16549) bol výskyt nežiaducich príhod v hornej časti gastrointestinálneho traktu u pacientok užívajúcich kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne alebo 150 mg mesačne súbežne s kyselinou acetylsalicylovou alebo NSAID podobný po jednom a dvoch rokoch.

Blokátory H2 receptorov alebo inhibítory protónovej pumpy

Z viac ako 1500 pacientok zaradených do štúdie BM 16549 porovnávajúcej mesačný a denný dávkovací režim kyseliny ibandronovej, 14 % a 18 % pacientok užívalo blokátory histamínových (H2) receptorov alebo inhibítory protónovej pumpy počas jedného a dvoch rokov. Spomedzi týchto pacientok bol výskyt nežiaducich príhod v hornej časti gastrointestinálneho traktu podobný u pacientok liečených Bonvivou 150 mg mesačne a kyselinou ibandronovou 2,5 mg denne.

U zdravých mužov- dobrovoľníkov a žien po menopauze intravenózne podanie ranitidínu spôsobilo zvýšenie biologickej dostupnosti kyseliny ibandronovej o približne 20 %, pravdepodobne následkom zníženej kyslosti žalúdka. Ale pretože je tento nárast v rámci normálnej variability biologickej dostupnosti kyseliny ibandronovej, nie je potrebná úprava dávky, keď sa podáva Bondenza s H2-antagonistami alebo inými aktívnymi látkami, ktoré zvyšujú pH žalúdka.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú dostupné žiadne adekvátne údaje o používaní kyseliny ibandronovej u gravidných žien. Štúdie vykonané na potkanoch dokázali určitú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Bondenza sa nemá užívať počas gravidity.

Laktácia

Nie je známe, či sa kyselina ibandronová vylučuje do materského mlieka u ľudí. Štúdie vykonané u dojčiacich potkanov dokázali prítomnosť nízkych hladín kyseliny ibandronovej v mlieku po intravenóznom podaní.

Bondenza sa nemá používať počas laktácie.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch kyseliny ibandronovej u ľudí. V reprodukčných štúdiách u potkanov perorálne podávaná kyselina ibandronová znížila fertilitu. V štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandronová znížila fertilitu pri vysokých denných dávkach (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlásených nežiaducich reakcií sa predpokladá, že Bondenza nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil Bondenzy je odvodený z kontrolovaných klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli artralgia a príznaky podobné chrípke. Tieto príznaky typické pri podaní prvej dávky, zvyčajne majú krátke trvanie, miernu alebo strednú intenzitu a zvyčajne ustúpia počas pokračovania v liečbe bez nutnosti ich liečby (pozri odsek „Ochorenie podobné chrípke“).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 1 je uvedený prehľad nežiaducich reakcií na liek. Bezpečnosť perorálnej liečby 2,5 mg kyseliny ibandronovej denne bola hodnotená u 1 251 pacientov liečených v 4 placebom kontrolovaných klinických štúdiách, z ktorých veľká väčšina pacientov sa zúčastnila pivotnej trojročnej štúdie zameranej na zlomeniny (MF 4411).

V dvojročnej štúdii u žien po menopauze s osteoporózou (BM 16549) bola celková bezpečnosť Bondenzy v dávke 150 mg jedenkrát mesačne a kyseliny ibandronovej v dávke 2,5 mg jedenkrát denne podobná. Pri podávaní Bondenzy v dávke 150 mg jedenkrát mesačne bol celkový podiel pacientiek, u ktorých sa objavila nežiaduca reakcia, po jednom roku 22,7 % a po dvoch rokoch 25,0 %. Väčšina prípadov neviedla k ukončeniu liečby.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u žien po menopauze, ktoré užívali Bondenzu 150 mg raz mesačne alebo kyselinu ibandrónovú 2,5 mg denne vo fáze III štúdií BM16549 a MF4411 a zo skúseností po registrácii lieku.

Nežiaduce reakcie sú vymenované podľa tried orgánových systémov MedDRA a kategórií frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.				
Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému			reakcia z precitlivosti	anafylaktická reakcia/šok*†
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat		
Poruchy oka			zápal oka*†	
Poruchy gastrointestinálneho traktu *	ezofagitída, gastritída, gastroezofageálny reflux, dyspepsia, hnačka, abdominálna bolesť, nauzea	ezofagitída vrátane ezofagálnych vredov alebo striktúr a dysfágia, vracanie, plynatosť	zápal oka*† duodenitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka		angioedém, edém tváre, urtikária	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, myalgia, bolesť svalov, svalové kŕče, svalová stuhnutosť	bolesť chrbta	atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti†	osteonekróza čeľuste*†
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	ochorenie podobné chrípke *	únava		

*Pozri ďalšie informácie nižšie

†Uvedené zo skúseností po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v gastrointestinálnom trakte

Do štúdie zameranej na liečbu jedenkrát mesačne boli zahrnutí pacienti s gastrointestinálnym ochorením v anamnéze, vrátane pacientov s peptickým vredom bez nedávneho krvácania alebo hospitalizácie, a pacientov s dyspepsiou alebo refluxom, ktoré boli regulované liekmi. U týchto pacientov sa nepozoroval rozdiel vo výskyte nežiaducich udalostí v hornej časti gastrointestinálneho traktu pri režime 150 mg raz mesačne oproti režimu 2,5 mg raz denne.

Ochorenie podobné chrípke

Chrípke podobné ochorenie zahŕňa udalosti hlásené ako reakcie alebo symptómy akútnej fázy, ako myalgia, artralgia, horúčka, triaška, únava, nauzea, strata chuti do jedla alebo bolesť kostí.

Osteonekróza čeľuste

U pacientov liečených bisfosfonátmi sa zaznamenala osteonekróza čeľuste. Väčšina týchto prípadov sa vyskytla u pacientov s nádorovým ochorením, ale hlásili sa aj prípady u pacientov liečených

pre osteoporózu. Osteonekróza čeľuste je väčšinou spojená s extrakciou zubu a/alebo lokálnou infekciou (vrátane osteomyelitídy). Diagnóza nádorového ochorenia, chemoterapia, rádioterapia, kortikosteroidy a slabá ústna hygiena sa tiež považujú za rizikové faktory (pozri časť 4.4).

Zápal oka

Zápaly oka ako uveitída, episkleritída a skleritída boli hlásené pri liečbe bifosfonátmi, vrátane kyseliny ibandronovej. V niekoľkých prípadoch tieto zápaly neustúpili, pokiaľ nebola prerušená liečba bisfosfonátmi.

Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylaktickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych prípadov, boli hlásené u pacientov liečených podávaním intravenózne kyseliny ibandronovej.

4.9 Predávkovanie

Nie je dostupná žiadna informácia o predávkovaní pri liečbe Bondenzou.

Avšak na základe poznatkov tejto triedy zlúčenín perorálne predávkovanie môže mať za následok nežiaduce účinky v hornej časti gastrointestinálneho traktu (napríklad narušené trávenie, dyspepsia, ezofagitída, gastritída alebo vred) alebo hypokalcémiu. Na naviazanie Bondenzy sa môže podať mlieko alebo antacidá a všetky nežiaduce účinky sa môžu liečiť symptomaticky. Pre riziko podráždenia pažeráka sa nemá vyvolávať zvracanie a pacient má ostať v úplne vzpriamenej polohe.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na liečbu ochorenia kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05B A06

Mechanizmus účinku

Kyselina ibandronová je vysoko účinný bisfosfonát patriaci k skupine bisfosfonátov obsahujúcich dusík, ktoré pôsobia selektívne na kostné tkanivo a špecificky inhibujú aktivitu osteoklastov bez priameho vplyvu na tvorbu kostí. Neinterferuje so zhľukovaním osteoklastov. Kyselina ibandronová vedie k progresívnym čistým prírastkom kostnej hmoty a k zníženiu výskytu zlomenín v dôsledku redukcie zvýšenej premeny kostí u žien po menopauze, až po dosiahnutie hladín pred menopauzou.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamickým účinkom kyseliny ibandronovej je inhibícia kostnej rezorpcie. Kyselina ibandronová *in vivo* bráni experimentálne indukovanej deštrukcii kostí spôsobenej zastavením funkcie gonád, vplyvom retinoidov, nádorov alebo nádorových extraktov. U mladých (rýchlo rastúcich) potkanov je tiež inhibovaná endogénna kostná rezorpcia, čo vedie k nárastu normálnej kostnej hmoty v porovnaní so zvieratami, ktoré nepodstúpili liečbu.

Živočíšne modely potvrdzujú, že kyselina ibandronová je vysoko účinný inhibítor aktivity osteoklastov. U rastúcich potkanov nebol žiadny náznak poruchy mineralizácie kostí ani pri dávkach vyšších ako 5 000-násobok dávky potrebnej na liečbu osteoporózy.

Tak denné, ako aj prerušované (s predĺženým intervalom bez dávky) podávanie lieku u potkanov, psov a opíc bolo spojené s tvorbou novej kosti normálnej kvality, pričom sa udržala alebo zvýšila mechanická pevnosť kosti dokonca aj pri dávkach v toxickom rozsahu. U ľudí bola účinnosť denného a prerušovaného podávania s intervalom bez dávky 9-10 týždňov kyseliny ibandronovej potvrdená v klinickej štúdii (MF 4411), v ktorej kyselina ibandronová preukázala účinnosť v prevencii zlomenín.

Na zvieracích modeloch spôsobila kyselina ibandronová biochemické zmeny naznačujúce inhibíciu kostnej rezorpcie v závislosti od dávky vrátane supresie urinárnych biochemických markerov degradácie kostného kolagénu (napríklad deoxypyridinolínu a priečne viazaných telopeptidov N kolagénu typu I (NTX)).

Vo fáze 1 bioekvivalenčnej štúdie vykonanej u 72 žien po menopauze dostávajúcich 150 mg perorálne každých 28 dní, celkovo 4 dávky, inhibícia sérového CTX nasledujúca po prvej dávke bola pozorovaná už do 24 hodín po dávke (medián inhibície 28 %), s mediánom maximálnej inhibície (69 %) pozorovaným 6 dní neskôr. Po tretej a štvrtej dávke bol medián maximálnej inhibície 6 dní po dávke 74 % s redukciou na medián inhibície 56 % pozorovaný 28 dní po štvrtej dávke. Ak sa už ďalšia dávka nepodá, dochádza k strate supresie biochemických markerov kostnej resorpcie.

Klinická účinnosť

Nezávislé rizikové faktory, napríklad nízka BMD, vek, prítomnosť prekonaných fraktúr, fraktúry v rodinnej anamnéze, značný úbytok kostnej hmoty a nízky index telesnej hmotnosti sa majú brať do úvahy, aby sa zistilo, či má žena zvýšené riziko osteoporotických fraktúr.

Bondenza 150 mg raz mesačne

Hustota kostných minerálov (BMD)

V dvojročnej, dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii (BM 16549) u žien po menopauze s osteoporózou (T skóre BMD v drierkovej chrbtici nižšie ako – 2,5 SD vo východiskovom bode) sa Bondenza 150 mg raz mesačne ukázala byť vo zvýšení BMD aspoň tak účinná ako kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne. Bolo to dokázané na základe primárnej analýzy jednoročných výsledkov, aj na základe potvrdzujúcej analýzy dvojročných konečných výsledkov (tabuľka 2).

Tabuľka 2: Priemerná relatívna zmena BMD drierkovej chrbtice, bedrovej oblasti, femorálneho krčka a trochantera v porovnaní s východiskovou hodnotou po jednoročnej liečbe (primárna analýza) a dvojročnej liečbe (populácia podľa protokolu) v štúdii BM 16549.

	Jednorčné údaje zo štúdie BM 16549		Dvojročné údaje zo štúdie BM 16549	
Priemerné relatívne zmeny oproti východiskovej hodnote % [95 % IS]	kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne (N=318)	Bondenza 150 mg raz mesačne (N=320)	kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne (N=294)	Bondenza 150 mg raz mesačne (N=291)
BMD drierkovej chrbtice 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 bedrovej oblasti	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 femorálneho krčku	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 trochantera	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

Okrem toho sa overilo, že Bondenza 150 mg raz mesačne je účinnejšia na zvýšenie BMD drierkovej chrbtice ako kyselina ibandronová 2,5 mg v prospektívne plánovanej analýze po jednom roku, $p = 0,002$ a po dvoch rokoch, $p < 0,001$.

Po jednom roku (primárna analýza) u 91,3 % ($p = 0,005$) pacientov, ktorí dostávali Bondenzu 150 mg raz mesačne, bola BMD drierkovej chrbtice vyššia alebo rovná východiskovej hodnote (BMD respondentí) v porovnaní s 84,0 % pacientov, ktorí dostávali kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne. Po dvoch rokoch respondenti tvorili 93,5 % ($p = 0,004$) a 86,4 % pacientov, ktorí dostávali Bonvivu 150 mg raz mesačne alebo kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne.

Stanovením BMD bedrovej oblasti, 90,0 % ($p < 0,001$) pacientov, ktorí dostávali Bondenzu 150 mg raz mesačne a 76,7 % pacientov, ktorí dostávali kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne, mali po roku BMD bedrovej oblasti vyššiu alebo rovnú východiskovej hodnote. Po dvoch rokoch 93,4 % ($p < 0,001$) pacientov, ktorí dostávali Bondenzu 150 mg raz mesačne a 78,4 % pacientov, ktorí dostávali kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne, mali BMD bedrovej oblasti vyššiu alebo rovnú východiskovej hodnote.

Ak sa hodnotí prísnejšie kritérium, ktoré kombinuje BMD driekovej chrbtice a bedrovej oblasti, po jednom roku toto kritérium splnilo 83,9 % ($p < 0,001$) a 65,7 % pacientov, ktorí dostávali Bondenzu 150 mg raz mesačne alebo kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne. Po dvoch rokoch splnilo toto kritérium 87,1 % ($p < 0,001$) a 70,5 % pacientov v ramenách so 150 mg raz mesačne a 2,5 mg denne.

Biochemické markery kostného obratu

Klinicky významné redukcie sérových hladín CTX sa pozorovali vo všetkých sledovaných časoch, t. j. 3., 6., 12. a 24. mesiac. Po jednom roku (primárna analýza) bol medián relatívnej zmeny oproti východiskovej hodnote – 76 % pre Bondenzu 150 mg raz mesačne a – 67 % pre kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne. Po dvoch rokoch bol medián relatívnej zmeny – 68 % a – 62 % v skupine, ktorá dostávala 150 mg raz mesačne alebo 2,5 mg denne.

Po jednom roku liečby odpovedalo na liečbu 83,5 % ($p = 0,006$) pacientok užívajúcich Bondenzu 150 mg raz mesačne a u 73,9 % pacientok užívajúcich kyselinu ibandronovú 2,5 mg raz denne (definovaná ako zníženie o ≥ 50 % v porovnaní so vstupnou hodnotou). Po dvoch rokoch bola odpoveď na liečbu v skupine liečenej 150 mg mesačne u 78,7 % ($p = 0,002$) pacientok a v skupine liečenej 2,5 mg denne u 65,6 % pacientok.

Na základe výsledkov štúdie BM 16549 sa očakáva, že Bondenza 150 mg raz mesačne bude aspoň tak účinná v prevencii zlomenín ako kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne.

Kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne

V úvodnej trojročnej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii zameranej na zlomeniny (MF 4411) sa dokázal štatisticky významný, s liečbou súvisiaci pokles výskytu nových rádiografických morfometrických a klinických vertebrálnych fraktúr (tabuľka 3). V tejto štúdii bola kyselina ibandronová vyhodnocovaná pri denných perorálnych dávkach 2,5 mg a prerušovaných 20 mg dávkach slúžiacich ako výskumný režim. Kyselina ibandronová sa užívala 60 minút pred prvým jedlom alebo nápojom dňa (obdobie pôstu po podaní dávky). Štúdia skúmala ženy vo veku 55 až 80 rokov, ktoré boli najmenej 5 rokov po menopauze a u ktorých bola BMD v driekovej chrbtici s SD od 2 do 5-krát nižšej ako priemerná hodnota pred menopauzou (T-skóre) najmenej v jednom stavci [L1-L4] a ktoré mali obvykle jednu až štyri zlomeniny stavcov. Všetky pacientky dostávali denne 500 mg vápnika a 400 IU vitamínu D. Účinnosť bola vyhodnotená u 2 928 pacientok.

Pri dennom podávaní kyseliny ibandronovej 2,5 mg sa prejavilo štatisticky významné zníženie výskytu nových vertebrálnych fraktúr. Tento režim počas troch rokov trvania štúdie znížil výskyt nových rádiografických vertebrálnych fraktúr o 62 % ($p = 0,0001$). Zníženie relatívneho rizika o 61 % sa pozorovalo po 2 rokoch ($p = 0,0006$). Po 1 roku liečby sa nedosiahol žiadny štatisticky významný rozdiel ($p = 0,056$). Účinnosť v prevencii zlomenín sa udržiaval počas trvania štúdie. Nepozoroval sa žiadny náznak ubúdania účinku vplyvom času.

Tiež sa významne znížil výskyt klinických vertebrálnych fraktúr o 49 % ($p = 0,011$). Silný vplyv na vertebrálne fraktúry tiež odzrkadľovala štatisticky významná redukcia úbytku telesnej výšky v porovnaní s placebom ($p < 0,0001$).

Tabuľka 3: Výsledky trojročnej štúdie MF 4411 (% , 95 % IS) zameranej na fraktúry

	Placebo (N = 974)	kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne (N = 977)
Zníženie relatívneho rizika výskytu nových morfometrických vertebrálnych fraktúr		62 % (40,9, 75,1)
Výskyt nových morfometrických vertebrálnych fraktúr	9,56 % (7,5, 11,7)	4,68 % (3,2, 6,2)
Zníženie relatívneho rizika klinickej vertebrálnej fraktúry		49 % (14,03, 69,49)
Výskyt klinickej vertebrálnej fraktúry	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
BMD – priemerná zmena vzhľadom na východiskový stav driekovej chrbtice v 3. roku	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)
BMD – priemerná zmena vzhľadom na východiskový stav bedrovej oblasti v 3. roku	-0,69 % (-1,0, -0,4)	3,36 % (3,0, 3,7)

Účinok liečby kyselinou ibandronovou bol ďalej stanovený na základe analýzy podskupiny pacientok, ktoré mali vo východiskovom bode T-skóre BMD driekovej chrbtice nižšie ako -2,5. Zníženie rizika vertebrálnych fraktúr bolo s tým v úplnej zhode a bolo pozorované v celkovej populácii.

Tabuľka 4: Výsledky trojročnej štúdie MF 4411 (% , 95 % IS) zameranej na fraktúry u pacientok, ktoré mali vo východiskovom bode T-skóre BMD driekovej chrbtice nižšie ako -2,5

	Placebo (N = 587)	kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne (N = 575)
Zníženie relatívneho rizika výskytu nových morfometrických vertebrálnych fraktúr		59 % (34,5, 74,3)
Výskyt nových morfometrických vertebrálnych fraktúr	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)
Zníženie relatívneho rizika klinickej vertebrálnej fraktúry		50 % (9,49, 71,91)
Výskyt klinickej vertebrálnej fraktúry	6,97 % (4,67, 9,27)	3,57 % (1,89, 5,24)
BMD – priemerná zmena vzhľadom na východiskový stav driekovej chrbtice v 3. roku	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)
BMD – priemerná zmena vzhľadom na východiskový stav bedrovej oblasti v 3. roku	-0,70 % (-1,1, -0,2)	3,59 % (3,1, 4,1)

V celej populácii pacientov v štúdiu MF4411 sa nezaznamenalo zníženie výskytu nevertebrálnych fraktúr, avšak pri dennom podávaní kyseliny ibandronovej sa dokázala účinnosť u vysoko rizikovej podskupiny (s hodnotami T-skóre BMD stehenného krčku < -3,0), kde sa zaznamenalo zníženie rizika nevertebrálnych fraktúr o 69 %.

Denná liečba v dávke 2,5 mg mala za následok progresívny nárast BMD na vertebrálnych i nevertebrálnych miestach kostry.

Nárast BMD driekovej chrbtice počas troch rokov v porovnaní s placebom bol 5,3 % a 6,5 % v porovnaní s východiskovým stavom. Nárast v bedrovej oblasti, v mieste stehnového krčku v porovnaní s východiskovým bodom bol 2,8 %, v celej bedrovej oblasti 3,4 % a 5,5 % v trochanteri. Biochemické markery kostného metabolizmu (napríklad urinárny CTX a sérový osteokalcín) dokázali očakávanú supresiu až po hladiny pred menopauzou a maximálna supresia bola dosiahnutá v období 3 až 6 mesiacov.

Klinicky významná 50 %-ná redukcia biochemických markerov kostnej rezorpcie bola pozorovaná skoro, už jeden mesiac po začiatku liečby kyselinou ibandronovou 2,5 mg.

Po skončení liečby sa pozoruje návrat k patologickým ukazovateľom zvýšenej kostnej rezorpcie súvisiacim s postmenopauzálnou osteoporózou.

Histologická analýza kostných biopsií po dvoch a troch rokoch liečby žien po menopauze dokázala kosti normálnej kvality, kde nebol žiadny náznak poruchy mineralizácie.

Deti a dospievajúci (pozri časť 4.2 a časť 5.2)

Bondenza nebola skúmaná u detí a dospievajúcich, preto nie sú k dispozícii žiadne údaje účinnosti a bezpečnosti pre túto skupinu pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Primárne farmakologické účinky kyseliny ibandronovej na kosť nesúvisia priamo s aktuálnymi koncentráciami v plazme, ako dokázali rôzne štúdie na zvieratách a ľuďoch.

Absorpcia

Absorpcia kyseliny ibandronovej v hornej časti gastrointestinálneho traktu je po perorálnom podaní rýchla a plazmatické koncentrácie sa pri perorálnom prijíme zvyšujú úmerne dávke až do 50 mg, s väčšími ako dávke úmernými zvýšeniami pozorovanými nad touto dávkou. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahli od 0,5 do 2 hodín (priemerne po 1 hodine) pri užívaní lieku nalačno a absolútna biologická dostupnosť bola približne 0,6 %. Rozsah absorpcie je narušený, keď sa liek užíva spolu s jedlom alebo nápojmi (okrem vody). Biologická dostupnosť sa znížila asi o 90 %, keď bola kyselina ibandronová podávaná so štandardnými raňajkami v porovnaní s biologickou dostupnosťou u pacientov, ktorí liek užívali nalačno. Biologická dostupnosť sa významne neznižuje, ak sa kyselina ibandronová užíva 60 minút pred prvým jedlom dňa. Biologická dostupnosť a prírastky BMD sa znižujú, keď sa jedlo alebo nápoj prijme skor ako za 60 minút po podaní kyseliny ibandronovej.

Distribúcia

Kyselina ibandronová sa po počiatočnej systémovej expozícii rýchlo viaže na kosť alebo sa vylúči do moču. U ľudí je zrejmy terminálny distribučný objem najmenej 90 l a množstvo dávky, ktoré sa dostane do kosti, sa odhaduje na 40 až 50 % cirkulujúcej dávky. Väzba na proteíny v ľudskej plazme je približne 85 až 87 % (stanovená *in vitro* pri terapeutických koncentráciách lieku), a preto existuje len malý potenciál interakcie s inými liekmi v dôsledku vytesnenia.

Biotransformácia

Neexistuje žiadny dôkaz, že kyselina ibandronová je u zvierat alebo u ľudí metabolizovaná.

Eliminácia

Absorbovaná frakcia kyseliny ibandronovej je odstránená z obehu prostredníctvom kostnej absorpcie (odhaduje sa, že je to 40 až 50 % absorpcie u žien po menopauze) a zvyšok je eliminovaný v nezmenenom stave obličkami. Neabsorbovaná frakcia kyseliny ibandronovej sa vylučuje v nezmenenom stave stolicou.

Rozsah pozorovaných zrejmych polčasov je široký, zrejmy terminálny polčas sa vo všeobecnosti pohybuje v rozsahu 10 – 72 hodín. Keďže vypočítané hodnoty sú z veľkej časti závislé od dĺžky štúdie, použitej dávky a citlivosti testu, skutočný terminálny polčas je pravdepodobne podstatne dlhší, rovnako ako u ostatných bisfosfonátov. Skoré plazmatické hladiny rýchlo klesajú dosahujúc 10 % maximálnych hodnôt po 3 a 8 hodinách po intravenóznom alebo perorálnom podaní.

Celkový klírens kyseliny ibandronovej je nízky s priemernými hodnotami v rozsahu 84 až 160 ml/min. Renálny klírens (približne 60 ml/min u zdravých žien po menopauze) predstavuje 50 – 60 %

celkového klírensu a súvisí s klírensom kreatinínu. Rozdiel medzi zdanlivým celkovým a renálnym klírensom sa považuje za odraz príjmu kosťou.

Zdá sa, že sekrečná dráha eliminácie nezahŕňa známe kyslé alebo zásadité transportné systémy podieľajúce sa na vylučovaní iných liečiv. Okrem toho kyselina ibandronová neinhibuje hlavné izoenzy my pečeneového cytochrómového systému P450 u ľudí a neindukuje pečeneový cytochrómový systém P450 u potkanov.

Farmakokinetika v osobitných klinických situáciách

Pohlavie

Biologická dostupnosť a farmakokinetika kyseliny ibandronovej je u mužov a žien podobná.

Rasa

Neexistuje žiadny dôkaz klinicky významných etnických rozdielov medzi Aziatmi a belochmi o vylučovaní kyseliny ibandronovej. Je dostupných len veľmi málo údajov o pacientoch s africkým pôvodom.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

Renálny klírens kyseliny ibandronovej u pacientov s rôznymi stupňami renálnej insuficiencie je lineárne úmerný klírensu kreatinínu.

U pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie obličiek (CL_{cr} rovný alebo väčší ako 30 ml/min) nie je potrebné upraviť dávku, čo dokazuje štúdia BM 16549, v ktorej väčšina pacientov má mierne až stredne závažné poškodenie funkcie obličiek.

Pacienti so závažným poškodením funkcie obličiek (CL_{cr} menší ako 30 ml/min), ktorí denne dostávali perorálnu dávku 10 mg kyseliny ibandronovej počas 21 dní, mali 2 až 3-krát vyššie plazmatické koncentrácie ako pacienti s normálnou funkciou obličiek a celkový klírens kyseliny ibandronovej u nich bol 44 ml/min. Po intravenóznom podaní 0,5 mg lieku pacientom so závažným stupňom poškodenia funkcie obličiek poklesol celkový, renálny a nerenálny klírens o 67 %, 77 % a 50 %. Avšak nepozorovalo sa žiadne zníženie znášanlivosti spojené so zvýšením expozície. Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa Bondenza neodporúča pacientom so závažným poškodením funkcie obličiek (pozri časť 4.2 a časť 4.4). Farmakokinetika kyseliny ibandronovej nebola stanovená u pacientov s renálnym ochorením v konečnej fáze, ktoré bolo kontrolované inak ako hemodialýzou. Farmakokinetika kyseliny ibandronovej u týchto pacientov nie je známa, a preto by sa kyselina ibandronová nemala používať za týchto okolností.

Pacienti s poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.2)

Nie sú známe žiadne farmakokinetické údaje o kyseline ibandronovej u pacientov s poškodením funkcie pečene. Pečeň nemá žiadnu významnú úlohu pri klírense kyseliny ibandronovej, ktorá nie je metabolizovaná, ale je uvoľnená renálnou exkréciou a absorbovaná kosťami. Preto u pacientov s poškodením funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávku.

Starší pacienti (pozri časť 4.2)

Na základe viacnásobnej analýzy sa nezistilo, že by vek bol nezávislým faktorom akéhokoľvek zo študovaných farmakokinetických parametrov. Jediný faktor, ktorý treba brať do úvahy je ten, že s vekom sa zhoršuje funkcia obličiek (pozri časť poškodenie funkcie obličiek).

Deti a dospievajúci (pozri časť 4.2 a časť 5.1)

Neexistujú žiadne údaje o užívaní Bondenzy pacientmi tejto vekovej skupiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxické účinky, t. j. príznaky renálneho poškodenia sa pozorovali u psov len pri expozíciách považovaných za dostatočné v nadbytku maximálnej expozície u ľudí, čo naznačuje malý význam pre klinické použitie.

Mutagenita/Karcinogenita

Nepozoroval sa žiadny náznak karcinogénneho potenciálu. Testy na genotoxicitu nedokázali genetickú aktivitu kyseliny ibandrónovej.

Reprodukčná toxicita

U potkanov a králikov, ktorí dostávali perorálne kyselinu ibandrónovú, sa nedokázal jej priamy toxický alebo teratogénny vplyv na plod a u potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na vývin potomstva F₁ pri extrapolovanej expozícii, ktorá bola najmenej 35-krát väčšia ako expozícia u ľudí. V reprodukčných štúdiách u potkanov perorálne podávanie pri dávkach 1 mg/kg/deň a vyšších viedlo k nárastu preimplantačných potratov. V reprodukčných štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandrónová znížila počet spermií pri dávkach 0,3 a 1 mg/kg/deň a znížila fertilitu u samcov pri dávke 1 mg/kg/deň a u žien pri dávke na 1,2 mg/kg/deň. Nežiaduce účinky kyseliny ibandrónovej v štúdiách o reprodukčnej toxicite u potkanov boli také aké sa zvyčajne pozorujú v prípade bisfosfonátov. Zahŕňajú znížený počet implantačných miest, narušenie prirodzeného pôrodu (dystokia) a nárast viscerálnych odchýlok (renal pelvis ureter syndrome).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Monohydrát laktózy

Povidón

Mikrokryštalická celulóza

Krospovidón

Kyselina steárová

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Obal tablety

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Mastenec

Makrogol 6 000

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bondenza 150 mg, filmom obalené tablety sa dodáva v blistroch (PVC/PVDC zatavené hliníkovou fóliou) obsahujúcich 1 alebo 3 tablety.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne. Uvoľnenie liečiv do prostredia má byť znížené na minimum.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/265/003
EU/1/03/265/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23.02.2004
Dátum posledného predĺženia: 23.02.2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Bondenza 3 mg injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna naplnená injekčná striekačka s 3 ml roztoku obsahuje 3 mg kyseliny ibandronovej (ako sodný monohydrát).

Koncentrácia kyseliny ibandronovej v injekčnom roztoku je 1 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba osteoporózy u žien po menopauze so zvýšeným rizikom fraktúr (pozri časť 5.1).

Preukázalo sa zníženie rizika vertebrálnych fraktúr, účinnosť u fraktúr femorálneho krčku nebola stanovená.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie:

Odporúčaná dávka kyseliny ibandronovej je 3 mg, podávaná vo forme intravenózneho injekcie počas 15-30 sekúnd každé tri mesiace.

Pacienti musia užívať vápnik a vitamín D vo forme výživových doplnkov (pozri časť 4.4 a časť 4.5).

Optimálna dĺžka liečby osteoporózy bisfosfonátmi sa nestanovila. Potreba pokračovať v liečbe sa má u jednotlivých pacientov pravidelne prehodnocovať na základe prínosu a možných rizík Bondenzy, najmä po 5 alebo viacerých rokoch používania.

Ak sa dávka vynechá, injekcia sa má podať čo najskôr ako je možné. Potom sa injekcie majú naplánovať každé tri mesiace od dátumu poslednej injekcie.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

Použitie injekcie Bondenzy sa neodporúča pacientom, ktorí majú sérový kreatinín vyšší ako 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) alebo ktorí majú klírens kreatinínu (odmeraný alebo predpokladaný) nižší ako 30 ml/min, kvôli obmedzeným klinickým údajom dostupným zo štúdií u takýchto pacientov (pozri časť 4.4 a časť 5.2).

U pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie obličiek, u ktorých je sérový kreatinín rovný alebo nižší ako 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) alebo u ktorých je klírens kreatinínu (odmeraný alebo predpokladaný) rovný alebo vyšší ako 30 ml/min, nie je potrebné upraviť dávku.

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Starší pacienti (>65 rokov)

Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Deti a dospievajúci

Bondenza sa nepoužíva u detí do 18 rokov, a Bondenza nebola študovaná v tejto populácii (pozri časť 5.1 a časť 5.2).

Spôsob podania:

Na intravenózne použitie.

Je potrebné prísne dodržiavať intravenózne spôsoby podania (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na kyselinu ibandronovú alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Hypokalcémia

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nesprávne podanie

Musí sa dávať pozor, aby sa injekcia Bondenzy nepodala intraarteriálne alebo paravenózne, pretože to môže viesť k poškodeniu tkaniva.

Hypokalcémia

Bondenza, tak ako ostatné bisfosfonáty podávané intravenózne, môže spôsobiť prechodný pokles hodnôt vápnika v sére.

Pred liečbou injekciou Bondenzy sa musí upraviť prírodná hypokalcémia. Skôr ako sa začne liečba injekciou Bondenzy, majú sa účinne liečiť aj ďalšie poruchy kostí a metabolizmu minerálov.

Všetci pacienti musia mať primerane doplnený vápnik a vitamín D.

Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylaktickej reakcie/šoku vrátane fatálnych prípadov, boli hlásené u pacientov liečených intravenózne podávanou kyselinou ibandronovou.

Pri podávaní intravenózne injekcie Bondenzy má byť k dispozícii zodpovedajúca lekárska pomoc a výsledky monitorovania. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iné závažné reakcie z precitlivenosti / alergické reakcie, podávanie injekcie treba okamžite prerušiť a zahájiť vhodnú liečbu.

Poškodenie funkcie obličiek

Pacienti so sprievodnými ochoreniami alebo ktorí súbežne užívajú iné lieky, ktoré môžu mať nežiaduce účinky na obličky, sa majú počas liečby pravidelne kontrolovať v súlade s klinickou praxou.

Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa injekcia Bondenzy neodporúča pacientom so sérovým kreatinínom vyšším ako 200 µmol/l (2,3 mg/dl) alebo s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min. (pozri časť 4.2 a časť 5.2).

Pacienti s poruchou srdca

U pacientov s rizikom srdcového zlyhávania treba zabrániť prevodneniu.

Osteonekróza čeľuste

U pacientov s nádorovým ochorením, ktorí v liečbe dostávali najmä intravenózne podávané bisfosfonáty, sa zaznamenala osteonekróza čeľuste väčšinou v súvislosti s extrakciou zubu a/alebo lokálnou infekciou (vrátane osteomyelitidy). Mnoho z týchto pacientov dostávalo tiež chemoterapiu a kortikosteroidy. Osteonekróza čeľuste sa zaznamenala aj u pacientov s osteoporózou, ktorí dostávali perorálne bisfosfonáty.

Pred začiatkom liečby s bisfosfonátmi sa má u pacientov s rizikovými faktormi (napr. nádorové ochorenie, chemoterapia, rádioterapia, kortikosteroidy, slabá ústna hygiena), zvážiť zubné vyšetrenie a primeraný preventívny stomatologický výkon.

Ak je to možné, liečení pacienti sa majú vyhýbať invazívnym stomatologickým procedúram. U pacientov, u ktorých sa počas liečby bisfosfonátmi vyvinula osteonekróza čeluste, môže stomatochirurgický zásah stav zhoršiť. Pre pacientov, ktorí vyžadujú stomatologické procedúry, nie sú dostupné údaje, či prerušenie liečby bisfosfonátmi redukuje riziko osteonekrózy čeluste. Klinické rozhodnutie ošetrojúceho lekára, ako postupovať, má zohľadniť individuálne zhodnotenie prínosu/rizika pre pacienta.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti, predovšetkým u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili na osteoporózu. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny môžu vzniknúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti, tesne pod malým trochanterom až po suprakondylickú časť. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientov sa niekoľko týždňov až mesiacov pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti vyskytne bolesť v stehne alebo slabine, pri zobrazovacom vyšetrení často spojená s charakteristikami únavovej zlomeniny. Zlomeniny sú často bilaterálne, preto sa má u pacientov liečených bisfosfonátmi, ktorí utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín. U pacientov s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti sa má na základe individuálneho zhodnotenia prínosu a rizika pre pacienta zvážiť prerušenie liečby bisfosfonátmi.

Počas liečby bisfosfonátmi treba pacientov poučiť, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedre alebo slabine a každého pacienta s takýmito príznakmi je potrebné vyšetriť na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti.

Bondenza je v podstate bez sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolické interakcie sa nepovažujú za pravdepodobné, pretože kyselina ibandronová neinhibuje hlavné izoenzy my pečeneového cytochrómového systému P450 u ľudí a ukázalo sa, že neindukuje pečeneový cytochrómový systém P450 u potkanov (pozri časť 5.2).

Kyselina ibandronová sa vylučuje len renálnou exkréciou a nepodlieha žiadnej biotransformácii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú dostupné žiadne adekvátne údaje o používaní kyseliny ibandronovej u gravidných žien. Štúdie vykonané na potkanoch dokázali určitú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Bondenza sa nemá používať počas gravidity.

Laktácia

Nie je známe, či sa kyselina ibandronová vylučuje do materského mlieka u ľudí. Štúdie vykonané u dojčiacich potkanov dokázali prítomnosť nízkych hladín kyseliny ibandronovej v mlieku po intravenóznom podaní. Bondenza sa nemá používať počas laktácie.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch kyseliny ibandronovej u ľudí. V reprodukčných štúdiách u potkanov perorálne podávaná kyselina ibandronová znížila fertilitu. V štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandronová znížila fertilitu pri vysokých denných dávkach (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlásených nežiaducich reakcií sa predpokladá, že Bondenza nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil Bondenzy je odvodený z kontrolovaných klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli artralgia a príznaky podobné chrípke. Tieto príznaky typické pri podaní prvej dávky, zvyčajne majú krátke trvanie, miernu alebo strednú intenzitu a zvyčajne ustúpia počas pokračovania v liečbe bez nutnosti ich liečby (pozri odsek „Ochorenie podobné chrípke“).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 1 je uvedený prehľad nežiaducich reakcií. Bezpečnosť perorálnej liečby 2,5 mg kyseliny ibandronovej denne bola vyhodnotená u 1 251 pacientov liečených v 4 placebom kontrolovaných klinických štúdiách, z ktorých veľká väčšina pacientov sa zúčastnila pilotnej trojročnej štúdie zameranej na zlomeniny (MF 4411).

V pivotnej dvojročnej štúdii u žien po menopauze s osteoporózou (BM 10530) bola dokázaná podobná celková bezpečnosť intravenózneho iniektu Bondenzy 3 mg každé 3 mesiace a perorálnej kyseliny ibandronovej 2,5 mg denne. Celkový podiel pacientov, u ktorých sa objavila nežiaduca reakcia, bol pre Bondenzu 3 mg iniektu každé tri mesiace 26,0 % po jednom roku a 28,6 % po dvoch rokoch. Väčšina prípadov nežiaducich reakcií nevedla k ukončeniu liečby.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u žien po menopauze, ktoré dostali intravenóznú injekciu Bondenzy 3 mg každé 3 mesiace alebo užívali kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne vo fáze III štúdií BM16549 a MF4411 a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce reakcie sú vymenované podľa tried orgánových systémov MedDRA a kategórií frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.				
Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému			reakcia z precitlivenosti	anafylaktická reakcia/šok*†
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy			
Poruchy oka			zápal oka*†	
Poruchy ciev		flebitída/tromb oflebitída		
Poruchy gastrointestinálneho traktu *	gastritída, dyspepsia, hnačka, abdominálna bolesť, nauzea, plynatosť			
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka		angioedém, edém tváre, urtikária	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť, bolesť chrbta	bolesť kostí	atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti†	osteonekróza čeľuste*†
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	ochorenie podobné chrípke*, Únava	reakcie v mieste podania injekcie, asténia		

*Pozri ďalšie informácie nižšie

†Uvedené zo skúseností po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Ochorenie podobné chrípke

Ochorenie podobné chrípke zahŕňa udalosti hlásené ako reakcia alebo príznaky akútnej fázy, zahŕňajúce myalgiu, artralgii, horúčku, triašku, únavu, nauzeu, stratu chuti do jedla a bolesť kostí.

Osteonekróza čeľuste

U pacientov liečených bisfosfonátmi sa zaznamenala osteonekróza čeľuste. Väčšina týchto prípadov sa vyskytla u pacientov s nádorovým ochorením, ale hlásili sa aj prípady u pacientov liečených pre osteoporózu. Osteonekróza čeľuste je väčšinou spojená s extrakciou zubu a/alebo lokálnou infekciou (vrátane osteomyelitídy). Diagnóza nádorového ochorenia, chemoterapia, rádioterapia, kortikosteroidy a slabá ústna hygiena sa tiež považujú za rizikové faktory (pozri časť 4.4).

Zápal oka

Zápaly oka ako uveitída, episkleritída a skleritída boli hlásené pri liečbe bifosfonátmi, vrátane kyseliny ibandronovej. V niekoľkých prípadoch tieto zápaly neustúpili, pokiaľ nebola prerušená liečba bisfosfonátmi.

Anafylaktická reakcia/šok

Prípady anafylaktickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych prípadov, boli hlásené u pacientov liečených intravenózne podávanou kyselinou ibandronovou.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné žiadne špecifické informácie o predávkovaní pri liečbe Bonvivou.

Na základe poznatkov tejto skupiny zlúčenín intravenózne predávkovanie môže mať za následok hypokalcémiu, hypofosfatémiu a hypomagneziémiu. Klinicky významné poklesy sérových hladín vápnika, fosforu a horčíka sa majú upraviť intravenóznym podaním glukonátu vápenatého, draslíka alebo fosforečnanu sodného a síranu horečnatého.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na liečbu ochorenia kostí, bisfosfonáty ATC kód: M05B A06

Mechanizmus účinku

Kyselina ibandronová je vysoko účinný bisfosfonát patriaci k skupine bisfosfonátov obsahujúcich dusík, ktoré pôsobia selektívne na kostné tkanivo a špecificky inhibujú aktivitu osteoklastov bez priameho vplyvu na tvorbu kostí. Neinterferuje so zhlukovaním osteoklastov. Kyselina ibandronová vedie k progresívnym čistým prírastkom kostnej hmoty a k zníženiu výskytu zlomenín v dôsledku redukcie zvýšeného kostného obratu u žien po menopauze smerom k úrovni pred menopauzou.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamickým účinkom kyseliny ibandronovej je inhibícia kostnej rezorpcie. Kyselina ibandronová *in vivo* bráni experimentálne indukovanej deštrukcii kostí, spôsobenej prerušením funkcie gonád, vplyvom retinoidov, nádorov alebo nádorových extraktov. U mladých (rýchlo rastúcich) potkanov je tiež inhibovaná endogénna kostná rezorpcia, čo vedie k nárastu normálnej kostnej hmoty v porovnaní so zvieratami, ktoré nepodstúpili liečbu.

Živočíšne modely potvrdzujú, že kyselina ibandronová je vysoko účinný inhibitor aktivity osteoklastov. U rastúcich potkanov nebol žiadny náznak poruchy mineralizácie kostí, ani pri dávkach vyšších ako 5 000-násobok dávky potrebnej na liečbu osteoporózy.

Každodenné aj intermitentné (s predĺženými intervalmi bez dávky) dlhodobé podávanie lieku u potkanov, psov a opíc bolo spojené s tvorbou novej kosti normálnej kvality, pričom sa udržala alebo zvýšila mechanická pevnosť kosti dokonca aj pri dávkach v toxickom rozsahu. U ľudí bola účinnosť každodenného aj intermitentného podávania (s 9 až 10-týždňovými intervalmi bez dávky) kyseliny ibandronovej potvrdená v klinickej štúdii (MF 4411), v ktorej sa preukázala účinnosť kyseliny ibandronovej proti fraktúram.

Na zvieracích modeloch kyselina ibandronová spôsobila biochemické zmeny, ktoré poukazujú na inhibíciu kostnej rezorpcie v závislosti od dávky, vrátane supresie biochemických markerov degradácie kostného kolagénu (napríklad deoxypyridinolínu a priečne viazaných N-telopeptidov kolagénneho typu I (NTX)) v moči.

Každodenné aj intermitentné (s 9 až 10-týždňovými intervalmi bez dávky na štvrtý rok) perorálne dávky ako aj intravenózne dávky kyseliny ibandronovej u žien po menopauze spôsobili biochemické zmeny poukazujúce na inhibíciu kostnej rezorpcie v závislosti od dávky.

Intravenózna injekcia Bondenzy znížila hladiny sérového C-telopeptidu alfa reťazca kolagénu I. typu (CTX) v priebehu 3 - 7 dní od začiatku liečby a znížila hladiny osteokalcínu v priebehu 3 mesiacov.

Po skončení liečby dochádza k návratu k patologickým ukazovateľom zvýšenej kostnej rezorbcie, ktoré sa vyskytovali pred liečbou v súvislosti s postmenopauzálnou osteoporózou.

Histologické vyšetrenie kostných biopsií po dvoch a troch rokoch liečby žien po menopauze s dávkami perorálnej kyseliny ibandronovej 2,5 mg denne a intermitentnými intravenóznymi dávkami až do 1 mg každé tri mesiace, dokázalo normálnu kvalitu kostí, bez náznaku poruchy mineralizácie kostí. Očakávané zníženie kostného obratu, kosti normálnej kvality a neprítomnosť poruchy minerálov sa pozorovali aj po dvoch rokoch liečby injekciou Bondenza 3 mg.

Klinická účinnosť

Nezávislé rizikové faktory, napríklad nízka BMD, vek, prítomnosť prekonaných fraktúr, fraktúry v rodinnej anamnéze, značný úbytok kostnej hmoty a nízky index telesnej hmotnosti sa majú brať do úvahy, aby sa zistilo, či má žena zvýšené riziko osteoporotických fraktúr.

Bondenza 3 mg injekcia každé 3 mesiace

Hustota kostných minerálov (BMD)

V dvojročnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdii (BM 16550) so zameraním na dôkaz rovnocennej účinnosti u žien (1386 žien vo veku 55-80 rokov) s osteoporózou (východiskové T-skóre BMD driekovej chrbtice nižšie ako -2,5SD) po menopauze sa dokázalo, že Bondenza 3 mg intravenózna injekcia, podávaná každé 3 mesiace, je najmenej rovnako účinná ako perorálna kyselina ibandronová 2,5 mg denne. Bolo to dokázané v primárnej analýze jednoročných výsledkov, aj v konfirmačnej analýze dvojročných konečných výsledkov (tabuľka 2).

Primárna analýza údajov zo štúdie BM 16550 po jednom roku a potvrdzujúca analýza po 2 rokoch nepreukázali nižšiu účinnosť dávkovacej schémy s 3 mg injekciou každé 3 mesiace v porovnaní s dávkovacou schémou s 2,5 mg dennou perorálnou dávkou, pokiaľ ide o priemerné zvýšenia BMD driekovej chrbtice, bedrovej oblasti, femorálneho krčka a trochantera (tabuľka 2).

Tabuľka 2: Priemerná relatívna zmena od východiskovej hodnoty BMD driekovej chrbtice, bedrovej oblasti, femorálneho krčka a trochantera po jednoročnej liečbe (primárna analýza) a dvojročnej liečbe (populácia podľa protokolu) v štúdii BM 16550.

	Jednorôčné údaje zo štúdie BM 16550		Dvojročné údaje zo štúdie BM 16550	
Priemerné relatívne zmeny od východiskovej hodnoty % [95 % CI]	kyselina ibandronová 2,5 mg denne (N=377)	Bondenza 3 mg injekcia každé 3 mesiace (N=365)	kyselina ibandronová 2,5 mg denne (N=334)	Bondenza 3 mg injekcia každé 3 mesiace (N=334)
BMD driekovej chrbtice L2-L4	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
BMD bedrovej oblasti	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 femorálneho krčka	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
BMD trochantera	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

V prospektívne plánovanej analýze sa okrem toho dokázalo, že Bondenza 3 mg injekcia každé 3 mesiace je účinnejšia ako perorálna kyselina ibandronová 2,5 mg denne vo zvýšení BMD driekovej chrbtice po jednom roku, $p<0,001$ a po dvoch rokoch, $p<0,001$.

Stanovením BMD driekovej oblasti po 1 roku liečby, BMD sa zvýšila alebo udržala (t.j. pacienti reagovali na liečbu) u 92,1 % pacientov, ktorí dostali 3 mg injekciu každé tri mesiace v porovnaní s 84,9 % pacientov, ktorí užívali perorálne 2,5 mg denne ($p=0,002$). Po 2 rokoch liečby sa BMD driekovej chrbtice zvýšila alebo udržala u 92,8 % pacientov, ktorí dostali 3 mg injekcie a u 84,7 % pacientov, ktorí užívali perorálne 2,5 mg denne ($p=0,001$).

Pokiaľ ide o BMD bedrovej oblasti po jednom roku, na liečbu reagovalo 82,3 % pacientov, ktorí dostali 3 mg injekciu každé tri mesiace v porovnaní so 75,1 % pacientov, ktorí užívali perorálne 2,5 mg denne ($p=0,02$). Po 2 rokoch liečby sa BMD bedrovej oblasti zvýšila alebo udržala u 85,6 % pacientov, ktorí dostali 3 mg injekcie a u 77,0 % pacientov, ktorí užívali perorálne 2,5 mg denne ($p=0,004$).

Podiel pacientov, u ktorých sa po jednom roku BMD driekovej chrbtice aj bedrovej oblasti zvýšila alebo udržala, bol 76,2 % v skupine s 3 mg injekciou každé 3 mesiace a 67,2 % v skupine s 2,5 mg dennou perorálnou dávkou ($p=0,007$). Po dvoch rokoch toto kritérium splnilo 80,1 % pacientov v skupine s 3 mg injekciou každé 3 mesiace a 68,8 % pacientov v skupine s 2,5 mg dennou perorálnou dávkou ($p=0,001$).

Biochemické markery kostného obratu

Klinicky významné zníženia sérových hladín CTX sa pozorovali vo všetkých hodnotených časových obdobiach. Po 12 mesiacoch bola stredná hodnota relatívnych zmien od východiskovej hodnoty – 58,6 % pre schému s 3 mg intravenóznou injekciou každé 3 mesiace a – 62,6 % pre schému s 2,5 mg dennou perorálnou dávkou. Okrem toho sa zistilo, že na liečbu reagovalo (t.j. zníženie o ≥ 50 % od východiskovej hodnoty) 64,8 % pacientov, ktorí dostali 3 mg injekciu každé 3 mesiace v porovnaní so 64,9 % pacientov, ktorí užívali perorálne 2,5 mg denne. Zníženie sérových hladín CTX sa udržalo počas 2 rokov, pričom v oboch skupinách na liečbu reagovala viac ako polovica pacientov.

Na základe výsledkov štúdie BM 16550 sa očakáva, že Bondenza 3 mg intravenózna injekcia, podávaná každé 3 mesiace, je prinajmenšom rovnako účinná v prevencii zlomenín ako schéma s 2,5 mg dennou perorálnou dávkou kyseliny ibandronovej.

Kyselina ibandronová 2,5 mg tablety raz denne

V úvodnej trojročnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii zameranej na zlomeniny (MF 4411) sa dokázal štatisticky významný, s liečbou súvisiaci pokles výskytu nových rádiografických morfometrických a klinických vertebrálnych fraktúr (tabuľka 3). V tejto štúdii bola vyhodnocovaná kyselina ibandronová pri denných perorálnych dávkach 2,5 mg a intermitentných perorálnych dávkach 20 mg, ktoré sa použili ako výskumný režim. Kyselina ibandronová sa užívala 60 minút pred prvým jedlom alebo nápojom dňa (obdobie nalačno po podaní dávky). Štúdia skúmala ženy vo veku 55 až 80 rokov, ktoré boli najmenej 5 rokov po menopauze a u ktorých bola BMD v driekovej chrbtici s SD od -2 do 5-krát nižšej ako priemerná hodnota pred menopauzou (T-skóre) najmenej v jednom stavci [L1-L4] a ktoré mali jednu až štyri bežné fraktúry stavcov. Všetky pacientky dostávali denne 500 mg vápnika a 400 IU vitamínu D. Účinnosť bola vyhodnotená u 2928 pacientok. Pri dennom podávaní kyseliny ibandronovej 2,5 mg sa prejavilo štatisticky významné zníženie výskytu nových vertebrálnych fraktúr v dôsledku liečby. Tento režim počas troch rokov trvania štúdie znížil výskyt nových rádiografických vertebrálnych fraktúr o 62 % ($p = 0,0001$). Zníženie relatívneho rizika o 61 % sa pozorovalo po 2 rokoch ($p = 0,0006$). Po 1 roku liečby sa nedosiahol žiadny štatisticky významný rozdiel ($p = 0,056$). Účinok na fraktúry sa udržiaval počas trvania štúdie. V priebehu času sa nepozoroval žiaden náznak nižšieho účinku.

Tiež sa významne znížil výskyt klinických vertebrálnych fraktúr o 49 % po 3 rokoch ($p = 0,011$). Silný vplyv na vertebrálne fraktúry tiež odrážala štatisticky významná redukcia straty telesnej výšky v porovnaní s placebom ($p < 0,0001$).

Tabuľka 3: Výsledky trojročnej štúdie MF 4411 (%; 95 % IS) zameranej na fraktúry

	Placebo (N = 974)	kyselina ibandronová 2,5 mg denne (N = 977)
Zníženie relatívneho rizika výskytu nových morfometrických vertebrálnych fraktúr		62 % (40,9, 75,1)
Výskyt nových morfometrických vertebrálnych fraktúr	9,56 % (7,5, 11,7)	4,68 % (3,2, 6,2)
Zníženie relatívneho rizika klinickej vertebrálnej fraktúry		49 % (14,03, 69,49)
Výskyt klinickej vertebrálnej fraktúry	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
BMD – priemerná zmena vzhľadom na východiskový stav driekovej chrbtice v 3. roku	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)
BMD – priemerná zmena vzhľadom na východiskový stav bedrovej oblasti v 3. roku	-0,69 % (-1,0, -0,4)	3,36 % (3,0, 3,7)

Účinnosť liečby kyselinou ibandronovou sa ďalej stanovil na základe analýzy podskupiny pacientok, ktoré mali vo východiskovom bode T-skóre BMD driekovej chrbtice nižšie ako -2,5 (tabuľka 4). Zníženie rizika vertebrálnych fraktúr bolo s tým v úplnej zhode a pozorovalo sa v celkovej populácii.

Tabuľka 4: Výsledky trojročnej štúdie MF 4411 (%; 95 % IS) zameranej na fraktúry u pacientok, ktoré mali vo východiskovom bode T-skóre BMD driekovej chrbtice nižšie ako -2,5

	Placebo (N = 582)	kyselina ibandronová 2,5 mg denne (N = 575)
Zníženie relatívneho rizika výskytu nových morfometrických vertebrálnych fraktúr		59 % (34,5, 74,3)
Výskyt nových morfometrických vertebrálnych fraktúr	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)
Zníženie relatívneho rizika klinickej vertebrálnej fraktúry		50 % (9,49, 71,91)
Výskyt klinickej vertebrálnej fraktúry	6,97 % (4,67, 9,27)	3,57 % (1,89, 5,24)
BMD – priemerná zmena vzhľadom na východiskový stav driekovej chrbtice v 3. roku	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)
BMD – priemerná zmena vzhľadom na východiskový stav bedrovej oblasti v 3. roku	-0,70 % (-1,1, -0,2)	3,59 % (3,1, 4,1)

V celej populácii pacientov v štúdiu MF4411 sa nezaznamenalo zníženie výskytu nevertebrálnych fraktúr, avšak pri dennom podávaní kyseliny ibandronovej sa dokázala účinnosť u vysoko rizikovej podskupiny (s hodnotami T-skóre BMD stehnového krčku < -3,0), kde sa zaznamenalo zníženie rizika nevertebrálnych fraktúr o 69%.

Denná perorálna liečba v dávke 2,5 mg kyseliny ibandronovej mala za následok progresívny nárast BMD na vertebrálnych i nevertebrálnych miestach kostry.

Nárast BMD driekovej chrbtice počas troch rokov v porovnaní s placebom bol 5,3 % a 6,5 % v porovnaní s východiskovým stavom. Nárast v bedrovej oblasti, v mieste krčku stehennej kosti v porovnaní s východiskovým bodom bol 2,8 %, v celej bedrovej oblasti 3,4 % a 5,5 % v trochanteri.

Biochemické markery kostného metabolizmu (napríklad CTX v moči a sérový osteokalcín) dokázali očakávanú supresiu až po hladiny pred menopauzou a maximálna supresia sa dosiahla v období 3 až 6 mesiacov používania 2,5 mg kyseliny ibandronovej denne.

Klinicky významná 50 %-ná redukcia biochemických markerov kostnej rezorpcie sa pozorovala skoro, už jeden mesiac po začiatku liečby kyselinou ibandronovou 2,5 mg.

Deti a dospievajúci (pozri časť 4.2 a časť 5.2)

Bondenza nebola skúmaná u detí a dospievajúcich, preto nie sú k dispozícii žiadne údaje účinnosti a bezpečnosti pre túto skupinu pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Primárne farmakologické účinky kyseliny ibandronovej na kosť nesúvisia priamo s aktuálnymi koncentráciami v plazme, ako dokázali rôzne štúdie u zvierat aj u ľudí.

Plazmatické koncentrácie kyseliny ibandronovej sa po intravenóznom podaní 0,5 mg až 6 mg zvyšujú úmerne dávke.

Absorpcia

Neaplikovateľné

Distribúcia

Kyselina ibandronová sa po počiatkovej systémovej expozícii rýchlo viaže na kosť alebo sa vylúči do moču. U ľudí je zrejmy terminálny distribučný objem najmenej 90 l a množstvo dávky, ktoré sa dostane do kosti, sa odhaduje na 40 až 50 % cirkulujúcej dávky. Väzba na proteíny v ľudskej plazme je približne 85 až 87 % (stanovená *in vitro* pri terapeutických koncentráciách kyseliny ibandronovej), a preto existuje len malý potenciál interakcie s inými liekmi v dôsledku vytesnenia.

Biotransformácia

Neexistuje žiadny dôkaz, že kyselina ibandronová je u zvierat alebo u ľudí metabolizovaná.

Eliminácia

Kyselina ibandronová sa eliminuje z obehu prostredníctvom kostnej absorpcie (odhaduje sa, že je to 40 až 50 % absorpcie u žien po menopauze) a zvyšok je eliminovaný v nezmenenom stave obličkami.

Rozsah pozorovaných zrejmych polčasov je široký, zdanlivý terminálny polčas sa vo všeobecnosti pohybuje v rozsahu 10 – 72 hodín. Keďže vypočítané hodnoty sú z veľkej časti závislé od dĺžky štúdie, použitej dávky a citlivosti testu, skutočný terminálny polčas je pravdepodobne podstatne dlhší, rovnako ako u ostatných bisfosfonátov. Včasné plazmatické hladiny rýchlo klesajú dosahujúc 10 % maximálnych hodnôt po 3 a 8 hodinách po intravenóznom alebo perorálnom podaní.

Celkový klírens kyseliny ibandronovej je nízky s priemernými hodnotami v rozsahu 84 až 160 ml/min. Renálny klírens (približne 60 ml/min u zdravých žien po menopauze) činí 50 – 60 % celkového klírnsu a súvisí s klírensom kreatinínu. Rozdiel medzi zdanlivým celkovým a renálnym klírensom sa odráža vychytávanie liečiva kosťou.

Zdá sa, že sekrečná dráha eliminácie nezahŕňa známe kyslé alebo zásadité transportné systémy podieľajúce sa na vylučovaní iných liečiv. Okrem toho kyselina ibandronová neinhibuje hlavné izoenzy my pečeneového cytochrómového systému P450 u ľudí a neindukuje pečeneový cytochrómový systém P450 u potkanov.

Farmakokinetika v osobitných klinických situáciách

Pohlavie

Farmakokinetika kyseliny ibandronovej je u mužov a žien podobná.

Rasa

Pokiaľ ide o vylučovanie kyseliny ibandronovej, neexistuje žiadny dôkaz klinicky významných etnických rozdielov medzi Ažiatmi a belochmi. Je dostupných málo údajov o pacientoch afrického pôvodu.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

Renálny klírens kyseliny ibandronovej u pacientov s rôznymi stupňami poškodenie funkcie obličiek je lineárne úmerný klírensu kreatinínu (CL_{Cr}).

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou renálnou insuficienciou (CL_{Cr} rovný alebo väčší ako 30/min) nie je potrebné upraviť dávku.

Pacienti s ťažkým poškodením funkcie obličiek (CL_{Cr} menší ako 30 ml/min), ktorí denne dostávali perorálnu dávku 10 mg kyseliny ibandronovej počas 21 dní, mali 2 až 3-krát vyššie plazmatické koncentrácie ako pacienti s normálnou renálnou funkciou a celkový klírens kyseliny ibandronovej u nich bol 44 ml/min. Po intravenóznom podaní 0,5 mg kyseliny ibandronovej pacientom s ťažkým stupňom renálnej insuficiencie poklesol celkový klírens o 67 %, renálny klírens o 77 % a nerenálny klírens o 50 %. Avšak nepozorovalo sa žiadne zníženie znášanlivosti spojené so zvýšením expozície. Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa Bondenza neodporúča pacientom s ťažkou renálnou insuficienciou (pozri časť 4.2 a časť 4.4). Farmakokinetika kyseliny ibandronovej u pacientov s renálnym ochorením v konečnej fáze bola stanovená len u malého počtu pacientov kontrolovaných hemodialýzou, a z tohto dôvodu farmakokinetika kyseliny ibandronovej u pacientov, ktorí nepodstupujú hemodialýzu, nie je známa. Vzhľadom k tomu, že k dispozícii sú len obmedzené údaje, kyselina ibandronová sa nemá používať u všetkých pacientov s renálnym ochorením v terminálnej fáze.

Pacienti s poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.2)

Nie sú známe žiadne farmakokinetické údaje o kyseline ibandronovej u pacientov s hepatálnou insuficienciou. Pečeň nehrá žiadnu významnú úlohu pri klírense kyseliny ibandronovej, ktorá nie je metabolizovaná, ale je uvoľnená renálnou exkréciou a absorbovaná kosťami. Preto u pacientov s hepatálnou insuficienciou nie je potrebné upraviť dávku.

Starší pacienti (pozri časť 4.2)

Na základe viacnásobnej analýzy sa nezistilo, že by akýkoľvek zo študovaných farmakokinetických parametrov bol závislý od veku. Keďže funkcia obličiek sa vekom zhoršuje, je to jediný faktor, ktorý treba brať do úvahy (pozri časť Poškodenie funkcie obličiek).

Deti a dospievajúci (pozri časť 4.2 a časť 5.1)

Neexistujú žiadne údaje o užívaní Bondenzy pacientmi tejto vekovej skupiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxické účinky, t. j. príznaky renálneho poškodenia, sa pozorovali u psov len pri expozíciách dostatočne prevyšujúcich maximálne expozície u ľudí, čo naznačuje malý význam pre klinické použitie.

Mutagenita/Karcinogenita

Nepozoroval sa žiadny náznak karcinogénneho potenciálu. Testy na genotoxicitu nedokázali genetickú aktivitu kyseliny ibandronovej.

Reprodukčná toxicita

Špecifické štúdie zamerané na dávkovací režim s podaním každé 3 mesiace sa neuskutočnili.

V štúdiách zameraných na denné intravenózne podávanie kyseliny ibandronovej sa u potkanov a králikov nedokázal priamy toxický alebo teratogénny vplyv na plod. Nárast telesnej hmotnosti bol znížený u potomstva F₁ u potkanov. V reprodukčných štúdiách u potkanov perorálne podávanie pri dávkach 1 mg/kg/deň a vyšších viedlo k nárastu preimplantačných potratov. V reprodukčných štúdiách u potkanov intravenózne podávaná kyselina ibandronová znížila počet spermií pri dávkach 0,3 a 1 mg/kg/deň a znížila fertilitu u samcov pri dávke 1 mg/kg/deň a u žien pri dávke na 1,2 mg/kg/deň. Ďalšie nežiaduce reakcie na kyselinu ibandronovú v štúdiách reprodukčnej toxicity u potkanov sa nelíšili od nežiaducich reakcií, ktoré sa zvyčajne pozorujú u bisfosfonátov. Zahŕňajú znížený počet implantačných miest, narušenie prirodzeného pôrodu (dystokia) a nárast viscerálnych odchýlok (renal pelvis ureter syndrome).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Ladová kyselina octová
Nátriumacetát
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Bondenza injekčný roztok sa nesmie miešať s roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo s inými intravenózne podávanými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnené injekčné striekačky (5 ml) vyrobené z bezfarebného skla typu I, šedá pryžová zátka a kryt hrotu sú vyrobené z butylkaučuku laminovaného fluórovými živcami, obsahujú 3 ml injekčného roztoku.

Balenie obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku a 1 injekčnú ihlu alebo 4 naplnené injekčné striekačky a 4 injekčné ihly.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Ak sa má liek podať do existujúceho intravenózneho prístupu, infúzny roztok sa má obmedziť buď na izotonický fyziologický roztok alebo na 50 mg/ml (5 %) roztok glukózy. Platí to aj pre roztoky používané na prepláchnutie krídľkového adaptéra a iných pomôcok.

Nepoužitý injekčný roztok, injekčná striekačka a injekčná ihla majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami. Uvoľnenie liečiv do prostredia má byť znížené na minimum.

Pri použití a likvidácii injekčných striekačiek a ďalších injekčných ihlíc sa majú dôsledne dodržať nasledujúce body:

- Injekčné ihly a injekčné striekačky sa nemajú znovu použiť.
- Všetky injekčné ihly a injekčné striekačky po použití dajte do nádoby na ostré predmety (odpadková nádoba odolná proti prerezaniu).
- Nádobu uchovávajte mimo dosahu detí.
- Nádobu na ostré predmety nedávajte do bežného odpadu.
- Naplnenú nádobu zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami alebo pokynov svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/265/005
EU/1/03/265/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23.02.2004
Dátum posledného predĺženia: 23.02.2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Filmom obalené tablety:

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

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke:

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi predloženého v rámci modulu 1.8.1. žiadosti o registráciu lieku ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

Plán riadenia rizík (Risk management plan RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku má uskutočňovať aktivity v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v pláne dohľadu nad liekmi tak, ako boli dohodnuté v RMP predloženom v module 1.8.2. žiadosti o registráciu lieku a všetkých ďalších aktualizáciách RMP odsúhlasených Výborom pre lieky na humánne použitie (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

Podľa usmernenia výboru CHMP k systémom riadenia rizika pre lieky na humánne použitie, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť v rovnakom čase ako ďalšia správa o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR).

Okrem toho je potrebné predložiť aktualizovaný plán riadenia rizík:

- ak sa získa nová informácia, ktorá môže mať vplyv na aktuálne špecifikácie bezpečnosti, plán dohľadu nad liekmi alebo na činnosti zamerané na minimalizáciu rizika,
- do 60 dní dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika),
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky.

PSUR

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku má podať PSUR pre tento liek podľa požiadaviek v zozname únie referenčných údajov (EURD zoznam) ustanovených v článku 107c (7) smernice 2001/83/ES a zverejnené na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Bondenza 150 mg filmom obalené tablety
Kyselina ibandronová

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg kyseliny ibandronovej (ako sodný monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tablety obsahujú aj laktózu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľov

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
1 filmom obalená tableta
3 filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Tablety necmúľajte, nežujte ani nedrvtvte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov
Jedna tableta na mesiac
Vnútorne použitie

Mesiac 1 __/__/__ 3 filmom obalené tablety
Mesiac 2 __/__/__ 3 filmom obalené tablety
Mesiac 3 __/__/__ 3 filmom obalené tablety
Poznamenajte si dátum užitia tablety

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/265/003 1 filmom obalená tableta
EU/1/03/265/004 3 filmom obalené tablety

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

bondenza 150 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister

1. NÁZOV LIEKU

Bondenza 150 mg filmom obalené tablety
Kyselina ibandronová

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration Ltd.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA – 1 NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Bondenza 3 mg injekčný roztok
Kyselina ibandronová

2. LIEČIVO

Jedna naplnená injekčná striekačka s 3 ml roztoku obsahuje 3 mg kyseliny ibandronovej (ako sodný monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje chlorid sodný, ľadovú kyselinu octovú, natriumacetát, vodu na injekciu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľov

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka + 1 injekčná ihla

4 naplnené injekčné striekačky + 4 injekčné ihly

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov
Len na intravenózne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/265/005 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/03/265/006 4 naplnené injekčné striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Bondenza 3 mg injekčný roztok
Kyselina ibandronová
Len na i.v. použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

3 mg/3 ml

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľov

Bondenza 150 mg filmom obalené tablety
Kyselina ibandronová

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uchovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

Plánovanie užívania lieku Bondenza

so samolepiacimi nálepkami pre Váš osobný kalendár

1. Čo je Bondenza a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Bondenzu
3. Ako užívať Bondenzu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Bondenzu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Bondenza a na čo sa používa

Bondenza patrí do skupiny liekov nazývaných bisfosfonáty. Obsahuje liečivo kyselinu ibandronovú. Bondenza môže zvrátiť kostné straty zastavením ďalších strát kostnej hmoty u väčšiny žien, ktoré ju užívajú i keď ženy nemusia vidieť alebo cítiť rozdiel. Bondenza môže pomôcť znížiť riziko zlomenín kostí (fraktúr). Toto zníženie rizika sa dokázalo pri zlomenine stavcov chrbtice, ale nie pri zlomeninách v oblasti bedrového kĺbu.

Bondenza vám bola predpísaná na liečbu osteoporózy po menopauze, lebo máte zvýšené riziko zlomenín. Osteoporóza je rednutie a oslabenie kostí, čo je časté u žien po menopauze. V menopauze vaječníky prestávajú vytvárať ženský hormón estrogén, ktorý pomáha udržať kostru ženy v dobrom stave.

Čím skôr sa u ženy objaví menopauza, tým je vyššie riziko zlomenín pri osteoporóze. Ďalšími faktormi, ktoré môžu zvýšiť riziko zlomenín, sú:

- nedostatočný príjem vápnika a vitamínu D zo stravy
- fajčenie alebo pitie prílišného množstva alkoholu
- nedostatok chôdze alebo iného cvičenia so záťažou
- výskyt osteoporózy v rodine

Zdravý životný štýl Vám tiež pomôže mať čo najväčší úžitok z liečby. K tomu patrí:

- vyvážená strava bohatá na vápnik a vitamín D
- chôdza alebo cvičenie so záťažou
- nefajčiť a nepiť príliš veľké množstvo alkoholu.

2. Čo potrebuje vedieť skôr, ako užijete Bondenzu

Neužívajte Bonvivu

- ak ste alergický na kyselinu ibandronovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak trpíte určitou poruchou pažeráka (ezofagus) ako napríklad zúženie alebo ťažkosti s prehĺtaním.
- ak nie ste schopný stáť alebo sedieť vo vzpriamenej polohe súvisle aspoň jednu hodinu (60 minút).
- **ak máte alebo ste mali nízku hladinu vápnika v krvi.** Prosím obráťte sa na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Niektorí pacienti musia byť zvlášť opatrní pri užívaní Bondenzy. Povedzte svojmu lekárovi predtým ako užijete Bondenzu:

- ak máte akékoľvek poruchy minerálneho metabolizmu (napríklad nedostatok vitamínu D).
- ak máte poruchu funkcie obličiek.
- ak máte nejaké ťažkosti s prehĺtaním alebo trávením
- ak ste v súčasnosti v starostlivosti stomatóloga alebo plánujete stomatologický výkon, povedzte svojmu zubárovi, že sa liečite Bondenzou.

Podráždenie, zápal alebo zvredovatenie pažeráka (ezofagus), často s príznakmi prudkej bolesti v hrudníku, prudkej bolesti po prehĺtnutí jedla či nápoja, silná nevoľnosť alebo vracanie sa môžu vyskytnúť najmä vtedy, ak nevypijete plný pohár vody a/alebo ak si ľahnete skôr ako o hodinu po užití Bondenzy. Ak sa u vás prejavia tieto príznaky, prestaňte užívať Bondenzu a bezodkladne to oznámte lekárovi (pozri časť 3).

Deti a dospievajúci

Bondenzu nepodávajú deťom ani dospievajúcim vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Bondenza

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Najmä:

- **Doplňky výživy obsahujúce vápnik, horčík, železo alebo hliník**, pretože pravdepodobne môžu ovplyvniť účinky Bondenzy.
- Kyselina acetylsalicylová a ďalšie nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) (k nim patrí ibuprofen, soľná soľ diklofenaku a naproxen) môžu podráždiť žalúdok a črevá. Môže to byť aj v prípade bisfosfonátov (ako Bondenza). Preto buďte obzvlášť opatrný, ak súčasne s Bondenzou užívate lieky proti bolesti alebo protizápalové lieky

Po užití mesačnej tablety Bondenzy **počkajte jednu hodinu, kým užijete akýkoľvek ďalší liek**, vrátane liekov na trávenie, výživových doplnkov obsahujúcich vápnik alebo vitamínov.

Bondenza a jedlo a nápoje

Bondenzu neužívajte spolu s jedlom. Ak užijete Bondenzu spolu s jedlom, je menej účinná.

Môžete piť vodu, ale nie iné nápoje (pozri časť 3. Ako užívať Bondenzu).

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Bondenzu, ak ste tehotná alebo ak dojčíte. Ak dojčíte, možno budete musieť s dojčením prestať, aby ste mohli užívať Bondenzu.

Predtým ako začnete užívať tento liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Môžete viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože sa predpokladá, že nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Bondenza obsahuje laktózu (mliečny cukor).

Ak vám lekár povedal, že neznášate alebo neviete stráviť niektoré cukry (napr. ak máte intoleranciu galaktózy, lapónsky deficit laktázy alebo máte problémy so vstrebávaním glukózo-galaktózy), pred užitím tohto lieku kontaktujte svojho lekára.

3. Ako užívať Bondenzu

Vždy užívajte tento liek presne tak ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná dávka Bondenzy je jedna tableta raz mesačne.

Užívanie mesačnej dávky

Je dôležité dôsledne sa riadiť týmito pokynmi. Sú určené na to, aby sa tableta Bondenzy rýchlo dostala do žalúdka, čím sa zníži pravdepodobnosť podráždenia.

- **Užite jednu 150 mg tabletu Bondenzy raz mesačne.**
- **Vyberte si jeden deň v mesiaci**, ktorý si ľahko zapamätáte. Môžete si vybrať buď rovnaký dátum (napr. prvého v každom mesiaci) alebo rovnaký deň (napr. prvá nedeľa v každom mesiaci) na užitie tablety Bondenzy. Vyberte si taký dátum, ktorý najviac vyhovuje vášmu obvyklému režimu.
- Tabletu Bondenzy užite najmenej **6 hodín po poslednom jedle** alebo nápoji okrem vody.
- Tabletu Bondenzy užite
 - **ihneď ako ráno vstanete a**
 - **skôr ako niečo zjete alebo vypijete** (na lačný žalúdok)
- **Tabletu zapite plným pohárom vody** (najmenej 180 ml).

Tabletu **nezapíjajte** vodou s vysokou koncentráciou vápnika, ovocným džúsom ani akýmkoľvek inými nápojmi. Ak máte obavy z možnej vysokej hladiny vápnika vo vode z vodovodu (tvrdá voda), odporúča sa použiť fľaškovú vodu s nízkym obsahom minerálov.

- **Tabletu prehltajte celú** – nežujte, nelámate ani nenechajte rozpustiť v ústach.
- **Hodinu (60 minút) po užití tablety**
 - **si neľahnite**. Ak neostanete vo vzpriamenej polohe (stáť alebo sedieť), nejaká časť lieku sa môže vrátiť do pažeráka.



- **nič nejedzte**



- **nič nepite** (okrem vody v prípade potreby)
 - **neužívajte žiadne iné lieky**
- Po jednej hodine sa môžete naraňajkovať a napiť. Keď ste sa najedli, ak chcete, môžete si ľahnúť a v prípade potreby môžete užiť akékoľvek ďalšie lieky.

Tabletu **neužívajte** pred spaním alebo predtým než ráno vstanete.

Pokračovanie v užívaní Bondenzy

Je dôležité užívať Bondenzu každý mesiac, tak dlho ako vám predpíše lekár.

Bondenza môže liečiť osteoporózu, len pokiaľ ho budete ďalej užívať.

Ak ste užili viac Bondenzy ako ste mali

Ak omylom užijete viac ako jednu tabletu, **vypite plný pohár mlieka a ihneď vyhľadajte lekára.**

Nevyvolávajte si vracanie a neľahnite si – to by mohlo spôsobiť podráždenie pažeráka.

Ak ste zabudli užiť Bondenzu

Ak ste zabudli užiť tabletu ráno vo vami vybraný deň, už **neužite tabletu neskor v ten deň**. Namiesto toho si nájdete v kalendári, kedy máte užiť ďalšiu dávku:

Pokiaľ ostáva do vašej ďalšej plánovanej dávky iba 1 až 7 dní...

Počkajte do ďalšej dávky a užite ju tak, ako ste zvyknutý; potom pokračujte v užívaní jednej tablety mesačne v deň, ktorý máte vyznačený vo vašom kalendári.

Pokiaľ ostáva do vašej ďalšej plánovanej dávky viac ako 7 dní...

Tabletu užite nasledujúci deň ráno, potom, ako ste si sponenuli; potom pokračujte v užívaní jednej tablety mesačne v deň, ktorý máte vyznačený vo vašom kalendári.

Nikdy neužite dve tablety Bondenzy v ten istý týždeň.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ihneď informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov - môžete potrebovať naliehavé lekárske ošetrovanie:

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- príznaky podobné chrípke, vrátane horúčky, triašky a chvenia, pocitu choroby, bolesti kostí a bolesti svalov a kĺbov. Informujte svojho lekára, ak vám niektoré účinky spôsobujú ťažkosti alebo trvajú dlhšie ako niekoľko dní.
- vyrážka. Môžete mať alergickú reakciu na liek.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

- silná bolesť na hrudníku, silná bolesť po prehltnutí jedla alebo nápoja, silná nevoľnosť alebo vracanie, ťažkosti s prehltnutím. Môžete mať závažný zápal vášho pažeráka, možno aj s rankami alebo zúžením pažeráka.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb):

- svrbenie, opuch tváre, pier, jazyka a hrdla spolu so sťaženým dýchaním.
- pretrvávajúca bolesť a zápal oka
- nová bolesť, slabosť alebo ťažkosti so stehnom, bedrovým kĺbom alebo slabinou. Môžete mať skoré prejavy novej nezvyčajnej zlomeniny stehennej kosti.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 10 000 osôb):

- bolesť alebo boľavé miesto v ústach alebo čeľusti. Môžete mať skoré prejavy závažných problémov s čeľusťou (nekróza (odumretie kostného tkaniva) čeľustnej kosti).
- závažná, potenciálne život ohrozujúca alergická reakcia.

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy
- pálenie záhy, ťažkosti pri prehĺtaní, bolesť žalúdka alebo brucha (môže byť dôsledkom zápalu žalúdka), porucha trávenia, nevoľnosť, hnačka
- svalové kŕče, stuhnutosť kĺbov a končatín

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

- závrat
- plynatosť (vetry, pocit nafúknutia)
- bolesť chrbta
- pocit únavy a vyčerpanosti

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb):

- zápal dvanástnika (prvá časť čreva), ktorý spôsobuje bolesť žalúdka
- žihľavka

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. Ako uchovávať Bondenzu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Bondenza obsahuje

- Liečivo je kyselina ibandrónová. Každá tableta obsahuje 150 mg kyseliny ibandrónovej (ako sodný monohydrát).
- Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety: monohydrát laktózy, povidón, mikrokryštalická celulóza, krospovidón, kyselina steárová, koloidný bezvodý oxid kremičitý

Obal tablety: hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), mastenec, makrogol 6 000

Ako vyzerá Bondenza a obsah balenia

Bondenza tablety sú biele až šedobiele tablety podlhovastého tvaru, na jednej strane označené „BNVA“ a na druhej strane označené „150“. Tablety sa dodávajú v blistroch obsahujúcich 1 alebo 3 tablety.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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 7 039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

TEXT NA PRIPOMIENKOVOM ŠTÍTKU

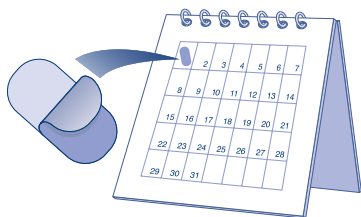
PLÁNOVANIE UŽITIA LIEKU BONDENZA

Dávka Bondenza je jedna tableta raz mesačne. Vyberte si jeden dátum v mesiaci, ktorý si ľahko zapamätáte:

- buď rovnaký dátum (napr. prvého v každom mesiaci)
- alebo rovnaký deň (napr. prvá nedeľa v každom mesiaci).

Použite samolepiace nálepky na označenie dátumov vo vašom kalendári.

Keď užijete tabletu, zaškrtnite políčko na nálepke.



SAMOLEPIACE NÁLEPKY PRE VÁŠ OSOBNÝ KALENDÁR

Mesačná dávka Mesačná dávka Mesačná dávka

Bondenza Bondenza Bondenza

Je dôležité, aby ste Bondenzu užívali každý mesiac.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľov

Bondenza 3 mg injekčný roztok kyselina ibandronová

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým ako začnete používať tento liek pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Bondenza a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr ako vám podajú Bondenzu
3. Ako sa Bondenza podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Bondenzu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Bondenza a na čo sa používa

Bondenza patrí do skupiny liekov nazývaných bisfosfonáty. Obsahuje liečivo kyselinu ibandronovú.

Bondenza môže zvrátiť kostné straty zastavením ďalších strát kostnej hmoty u väčšiny žien, ktoré ju užívajú i keď ženy nemusia vidieť alebo cítiť rozdiel. Bondenza môže pomôcť znížiť riziko zlomenín kostí (fraktúr). Toto zníženie rizika sa dokázalo pri zlomenine stavcov chrbtice ale nie pri zlomeninách v oblasti bedrového kĺbu.

Bondenza 3 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke je roztok na intravenóznú injekciu, ktorú má podať zdravotnícky pracovník. **Bondenzu si nepodávajú sami.**

Bondenza vám bola predpísaná na liečbu osteoporózy po menopauze, lebo máte zvýšené riziko zlomenín. Osteoporóza je rednutie a oslabenie kostí, čo je časté u žien po menopauze. V menopauze vaječníky prestávajú vytvárať ženský hormón estrogén, ktorý pomáha udržať kostru ženy v dobrom stave.

Čím skôr sa u ženy objaví menopauza, tým je vyššie riziko zlomenín pri osteoporóze. Ďalšími faktormi, ktoré môžu zvýšiť riziko zlomenín, sú:

- nedostatočný príjem vápnika a vitamínu D zo stravy
- fajčenie cigariet alebo pitie prílišného množstva alkoholu
- nedostatok chôdze alebo iného cvičenia
- nedostatok chôdze alebo iného cvičenia so záťažou
- výskyt osteoporózy v rodine

Zdravý životný štýl vám tiež pomôže mať čo najväčší úžitok z liečby. K tomu patrí:

- vyvážená strava bohatá na vápnik a vitamín D
- chôdza alebo iné cvičenie so záťažou, ktoré má vplyv na telesnú hmotnosť
- nefajčiť a nepiť príliš veľké množstvo alkoholu.

2. Čo potrebuje vedieť skôr, ako použijete Bondenzu

Bondenzu vám nesmú podať

- ak **máte alebo ste mali nízku hladinu vápnika v krvi**. Poradte sa so svojim lekárom
- ak ste alergický na kyselinu ibandronovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Niektorí pacienti musia byť zvlášť opatrní pri používaní Bondenzy. Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete používať Bondenzu:

- ak máte alebo ak ste niekedy mali problémy s obličkami, zlyhanie obličiek alebo ak ste potrebovali dialýzu, alebo ak máte akékoľvek iné ochorenie, ktoré môže poškodiť vaše obličky
- ak máte akékoľvek poruchy minerálneho metabolizmu (napríklad nedostatok vitamínu D)
- počas liečby Bonvivou musíte užívať vápnik a vitamín D vo forme výživových doplnkov. Ak ich nemôžete užívať, musíte o tom informovať svojho lekára.
- ak ste v súčasnosti v starostlivosti stomatóloga alebo plánujete stomatologický výkon, povedzte svojmu zubárovi, že sa liečite Bondenzou.
- ak máte problémy so srdcom a lekár vám odporučil obmedziť denný príjem tekutín.

Prípady závažnej, niekedy smrteľnej alergickej reakcie boli hlásené u pacientov liečených kyselinou ibandronovou podávanou do žily. Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov ako dýchavičnosť/tŕažkosť s dýchaním, pocit stiahnutého hrdla, opuch jazyka, závrat, pocit straty vedomia, sčervenanie alebo opuch tváre, vyrážku na tele, nevoľnosť a vracanie, ihneď upozornite lekára alebo zdravotnú sestru (pozri časť 4).

Deti a dospievajúci

Bondenza sa nesmie podávať deťom ani dospievajúcim vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Bondenza

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Injekciu Bondenzy nesmiete dostať, ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná. Ak dojčíte, budete musieť dojčenie ukončiť, aby ste mohli dostať Bondenzu.

Predtým ako začnete užívať tento liek, poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Môžete viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože sa predpokladá, že Bondenza nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Bondenza obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke (3 ml), t.j. v podstate je bez obsahu sodíka.

3. Ako sa Bondenza podáva

Odporúčaná dávka intravenózneho injekcie Bondenzy je 3 mg (1 naplnená injekčná striekačka) podaná jedenkrát každé 3 mesiace.

Injekciu má podať do žily lekár alebo kvalifikovaný/zaškolený zdravotnícky pracovník. Nepodávajte si injekciu sama.

Injekčný roztok sa musí podať len do žily a nie do iného miesta na tele.

Pokračovanie v podávaní Bondenzy

Aby ste mali čo najväčší úžitok z liečby, je dôležité, aby ste injekciu dostávali pravidelne každé 3 mesiace tak dlho, ako vám predpíše lekár.

Bondenza lieči osteoporózu len dovtedy, kým dostávate liečbu, aj keď nevidíte alebo necítite rozdiel.

Musíte užívať tiež vápnik a vitamín D vo forme výživových doplnkov tak, ako vám odporučil váš lekár.

Ak dostanete vyššiu dávku Bondenzy ako máte

Môže to viesť k nízkym hladinám vápnika, fosforu alebo horčika v krvi. Váš lekár prijme opatrenia na úpravu takýchto zmien a môže vám podať injekciu s obsahom týchto minerálov.

Ak vynecháte dávku Bondenzy

Čo najskôr si dohodnite návštevu u lekára, aby ste dostali nasledujúcu injekciu. Potom budete znovu dostávať injekciu každé 3 mesiace od dátumu podania poslednej injekcie.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ihneď informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov - môžete potrebovať naliehavé lekárske ošetrovanie:

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- príznaky podobné chrípke, vrátane horúčky, triasky a chvenia, pocitu choroby, únavy, bolesti kostí a bolesti svalov a kĺbov. Informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak vám niektoré účinky spôsobujú ťažkosti alebo trvajú dlhšie ako niekoľko dní.
- vyrážka. Môžete mať alergickú reakciu na liek.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb):

- svrbenie, opuch tváre, pier, jazyka a hrdla spolu so sťaženým dýchaním.
- pretrvávajúca bolesť a zápal oka (ak pretrváva)
- nová bolesť, slabosť alebo ťažkosti so stehnom, bedrovým kĺbom alebo slabinou. Môžete mať skoré prejavy možnej nezvyčajnej zlomeniny stehennej kosti.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 10 000 osôb):

- bolesť alebo boľavé miesto v ústach alebo čeľusti. Môžete mať skoré prejavy závažných problémov s čeľusťou (nekróza (odumretie kostného tkaniva) čeľustnej kosti).
- závažná, potenciálne život ohrozujúca alergická reakcia (pozri časť 2).

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy
- bolesť žalúdka (ako gastritída) alebo bolesť brucha, porucha trávenia, nevoľnosť, hnačka alebo zápcha
- bolesť svalov, kĺbov alebo chrbta
- pocit únavy a vyčerpanosti

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):

- zápal žily
- bolesť alebo poranenie v mieste injekcie
- bolesť kosti
- pocit slabosti

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb):

- žihľavka

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. Ako uchovávať Bondenzu

Uchovávajte tento liek mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení skatule a na štítku injekčnej striekačky po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Osoba, ktorá injekciu podáva, musí zlikvidovať všetok nepoužitý roztok a vyhodiť použitú injekčnú striekačku a ihlu do nádoby na odpad.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje Bondenza

- Liečivo je kyselina ibandronová. Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 3 mg kyseliny ibandronovej v 3 ml roztoku (ako sodný monohydrát).
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, kyselina octová, natriumacetát a voda na injekciu.

Ako vyzerá Bondenza a obsah balenia

Bondenza 3 mg injekčný roztok v naplnených injekčných striekačkách je číry bezfarebný roztok. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 3 ml roztoku. Bondenza sa dodáva v balení ako 1 naplnená injekčná striekačka a jedna injekčná ihla alebo ako 4 naplnené injekčné striekačky a 4 injekčné ihly.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Veľká Británia.

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Osterreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

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

Ireland

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

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

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

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

INFORMÁCIA PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV

Viac informácií si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

Podanie Bondenzy 3 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke:

Bondenza 3 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke sa má aplikovať intravenózne počas doby 15-30 sekúnd.

Roztok je dráždivý a preto je dôležité prísne dodržiavať intravenózne spôsoby podania. Ak injekciu neúmyselne aplikujete do tkanív v okolí žily, u pacientov sa môže vyskytnúť lokálne podráždenie, bolesť a zápal v mieste podania injekcie.

Bondenza 3 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke sa **nesmie** miešať s roztokmi obsahujúcimi vápnik (roztok Ringer-laktát, heparín) alebo inými intravenózne podávanými liekmi. Ak sa Bondenza podáva cez už existujúci infúzny intravenózne prístup, infúzny roztok sa má obmedziť buď na izotonický fyziologický roztok alebo na 50 mg/ml (5 %) roztok glukózy.

Vynechaná dávka:

Ak sa dávka vynechá, injekcia sa má podať čo najskôr ako je to možné. Potom sa injekcie majú naplánovať každé tri mesiace od dátumu poslednej injekcie.

Predávkovanie:

Nie sú dostupné žiadne špecifické informácie o liečbe predávkovania Bondenzou.

Na základe poznatkov tejto skupiny zlúčenín intravenózne predávkovanie môže mať za následok hypokalcémiu, hypofosfatémiu a hypomagnezémiu, ktoré môžu spôsobiť parestéziu. V závažných prípadoch môžu byť potrebné vhodné dávky glukonátu vápenatého, draslíka alebo fosforečnanu sodného a síranu horečnatého.

Všeobecné odporúčania:

Bondenza 3 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, tak ako ostatné bisfosfonáty podávané intravenózne, môže spôsobiť prechodný pokles hodnôt vápnika v sére.

Hypokalcémiu a ďalšie poruchy kostí a metabolizmu minerálov sa musia zhodnotiť a liečiť skôr, ako sa začne liečba injekciou Bondenzy. U všetkých pacientov je dôležitý adekvátny príjem vápnika a vitamínu D. Všetci pacienti musia užívať vápnik a vitamín D vo forme výživového doplnku.

Pacienti so sprievodnými ochoreniami alebo pacienti, ktorí užívajú lieky, ktoré môžu mať nežiaduce účinky na obličky, sa majú počas liečby pravidelne kontrolovať v súlade s klinickou praxou.

Všetok nepoužitý injekčný roztok, injekčná striekačka a injekčná ihla majú byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami.