

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Bondenza 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

vsebuje 162,75 mg laktoze monohidrata (enakovredno 154,6 mg brezvodne laktoze).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Filmsko obložene tablete so bele do sivo bele barve, podolgovate oblike z oznako "BNVA" na eni strani in "150" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje osteoporoze pri postmenopavznih ženskah s povečanim tveganjem za zlome (glejte poglavje 5.1).

Dokazano je bilo zmanjšanje tveganja za vretenčne zlome, učinkovitosti pri zlomih stegneničnega vratu pa niso ugotovili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena 150-mg filmsko obložena tableta na mesec. Tableto je priporočeno vzeti na isti datum v mesecu.

Zdravilo Bondenza je treba vzeti zjutraj na prazen želodec (najmanj 6 ur brez obroka) in 1 uro pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače, ki ni voda (glejte poglavje 4.5), ali zaužitjem drugih peroralnih zdravil ali dodatkov (vključno s kalcijem).

Če bolnik odmerek izpusti, mu je treba svetovati, naj vzame eno 150-mg tableto zdravila Bondenza naslednje jutro potem, ko se spomni, razen če je do naslednjega načrtovanega odmerka manj kot 7 dni. Bolnik naj nadaljuje jemanje odmerka enkrat na mesec na prvotno izbrani dan.

Če je do naslednjega načrtovanega odmerka manj kot 7 dni, naj bolnik počaka do tega odmerka in nadaljuje jemanje ene tablete enkrat na mesec po prvotnem načrtu.

Bolnik ne sme vzeti dveh tablet v enem tednu.

Če vnos s hrano ni zadosten, morajo bolniki prejemati dodatke kalcija, vitamina D ali obojega (glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.5).

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z difosfonati še ni določeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Bondenza je treba periodično ponovno oceniti glede na koristi in tveganja za posameznega bolnika, še posebno po 5 letih ali več uporabe.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično okvaro

Uporaba zdravila Bondenza pri bolnikih s kreatininskim očistkom pod 30 ml/min zaradi malo kliničnih izkušenj ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro, ki imajo očistek kreatinina enak ali večji kot 30 ml/min, prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Bolniki z jetrno okvaro

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki (>65 let)

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrični bolniki

Uporaba zdravila Bondenza pri otrocih, mlajših od 18 let, ni smotrna. Zdravila Bondenza pri tej populaciji bolnikov niso proučevali (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

- Tablete je treba pogoltniti cele, s kozarcem vode (180 do 240 ml), bolnik mora pri tem stati ali pokončno sedeti. Vode z visoko koncentracijo kalcija se ne sme uporabljati. Če obstaja skrb, da je v vodi iz pipe visok delež kalcija (trda voda), je priporočljivo uporabljati ustekleničeno vodo z nizko vsebnostjo mineralov.
- Po zaužitju zdravila Bondenza bolniki 1 uro ne smejo leči.
- Voda je edina tekočina, ki jo lahko bolnik zaužije z zdravilom Bondenza.
- Bolniki tablet ne smejo žvečiti ali sesati, ker lahko pride do ulceracije žrela.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na ibandronsko kislino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- Hipokalcemija
- Nenormalnosti požiralnika, ki podaljšajo praznjenje požiralnika, kot npr. striktura ali ahalazija
- Nesposobnost stati ali pokončno sedeti vsaj 60 minut

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipokalcemija

Obstoječo hipokalcemijo je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bondenza.

Učinkovito je treba zdraviti tudi ostale motnje presnove kosti in mineralov. Zadosten vnos kalcija in vitamina D je pomemben za vse bolnike.

Bolezni prebavil

Peroralni difosfonati lahko povzročijo lokalno draženje sluznice zgornjega dela prebavil. Zaradi možnih dražečih učinkov ter možnega poslabšanja predhodne bolezni je treba zdravilo Bondenza pri bolnikih z aktivnimi obolenji zgornjega dela prebavil (npr. potrjenim Barrettovim požiralnikom, disfagijo, drugimi boleznimi požiralnika, gastritisom, duodenitisom ali razjedami) uporabljati previdno.

Pri bolnikih, ki so prejeli peroralne difosfonate, so poročali o neželenih učinkih, kot so ezofagitis, razjede požiralnika in erozije požiralnika; le-ti so bili v nekaterih primerih hudi in so zahtevali hospitalizacijo, redko so jih spremljale krvavitve ali posledična striktura ali perforacija požiralnika. Tveganje za resne neželene učinke v požiralniku je večje pri bolnikih, ki se ne držijo navodil za uporabo in/ali ki peroralne difosfonate po pojavu simptomov draženja požiralnika jemljejo še naprej. Bolniki morajo skrbno prebrati navodila za uporabo in jim biti sposobni slediti (glejte poglavje 4.2). Zdravniki morajo biti pozorni na znake ali simptome, ki opozarjajo na možno reakcijo v požiralniku, bolnikom pa je treba naročiti, da naj v primeru če se pri njih pojavijo disfagija, odinofagija,

retrosternalna bolečina ali novonastala ali poslabšana zgaga, prekinijo zdravljenje z zdravilom Bondenza in poiščejo zdravniško pomoč.

Čeprav v okviru nadzorovanih kliničnih preskušanj niso opazili povečanega tveganja pri uporabi peroralnih difosfonatov, so v obdobju po prihodu na trg poročali o razjedah želodca in dvanajstnika; nekateri primeri so bili hudi in z zapleti.

Ker nesteroidna protivnetna zdravila in difosfonate povezujejo z gastrointestinalnim draženjem, je pri sočasnem peroralnem jemanju teh zdravil potrebna previdnost.

Osteonekroza čeljustnic

Pri bolnikih z rakom, ki so prejeli zdravljenje, ki je prvenstveno vključevalo difosfonate, dane intravensko, so poročali o osteonekrozi čeljustnic, po navadi povezani z izdrtjem zoba ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom) ali obojim. Veliko teh bolnikov je prejelo tudi kemoterapijo in kortikosteroide. O osteonekrozi čeljustnic so poročali tudi pri bolnikih z osteoporozo, ki so difosfonate prejeli peroralno.

Pri bolnikih s sočasnimi dejavniki tveganja (npr. rak, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi, slaba ustna higiena) je treba pred začetkom zdravljenja z difosfonati razmisliti o pregledu zobovja in primernih preventivnih zobozdravstvenih posegih.

Med zdravljenjem naj se ti bolniki, če je le mogoče, izogibajo invazivnim zobozdravstvenim posegom. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z difosfonati pojavi osteonekroza čeljustnic, lahko zobne operacije stanje poslabšajo. Za bolnike, pri katerih je potreben zobozdravstveni poseg, ni na voljo podatkov o tem, ali prekinitev zdravljenja z difosfonati zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljustnic. Glede na klinično presojo zdravnika, ki oceni razmerje med tveganjem in koristjo za vsakega bolnika posebej, je treba osnovati načrt ravnanja.

Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati sporočijo kakršnekoli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

Ledvična okvara

Zaradi malo kliničnih izkušenj zdravila Bondenza ne priporočamo bolnikom, ki imajo kreatininski očistek manjši kot 30 ml/min (glejte poglavje 5.2).

Intoleranca za galaktozo

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje med zdravilom in hrano

Peroralna biološka uporabnost ibandronske kisline je v prisotnosti hrane večinoma zmanjšana. Posebno pripravki, ki vsebujejo kalcij, vključno z mlekom, in druge večvalentne katione (kot so aluminij, magnezij, železo) lahko vplivajo na absorpcijo zdravila Bondenza, kar je v skladu z

ugotovitvami študij na živalih. Zato morajo bolniki jemati zdravilo Bondenza zjutraj na prazen želodec (vsaj 6 ur brez obroka), po zaužitju zdravila Bondenza pa morajo biti še 1 uro tešči (glejte poglavje 4.2).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Presnovna medsebojna delovanja niso verjetna, ker ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoencimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450 (glejte poglavje 5.2). Ibandronska kislina se izloča le z renalno ekskrecijo in ni podvržena biotransformaciji.

Dodatki kalcija, antacidi in nekatera peroralna zdravila, ki vsebujejo večvalentne katione

Dodatki kalcija, antacidi in nekatera peroralna zdravila, ki vsebujejo večvalentne katione (kot so aluminij, magnezij, železo), lahko vplivajo na absorpcijo zdravila Bondenza, zato bolniki najmanj 6 ur pred zaužitjem zdravila Bondenza ter še 1 uro po ne smejo jemati drugih peroralnih zdravil.

Acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila

V dveletni študiji pri ženskah z osteoporozo v postmenopavzi (BM 16549), ki so sočasno jemale acetilsalicilno kislino ali nesteroidna protivnetna zdravila, je bila incidenca neželenih učinkov v zgornjem delu prebavil podobna pri tistih, ki so jemale ibandronsko kislino 2,5 mg vsak dan ali 150 mg enkrat na mesec eno ali dve leti.

Antagonisti histaminskih receptorjev H2 in zaviralci protonске črpalke

Od več kot 1.500 bolnikov, vključenih v študijo BM 16549, ki je primerjala mesečno jemanje ibandronske kisline z dnevnim, je po enem letu 14 % bolnikov uporabljalo antagoniste histaminskih receptorjev H2 ali zaviralce protonске črpalke, po dveh letih pa 18 % bolnikov. Pri teh bolnikih je bila incidenca neželenih učinkov v zgornjem delu prebavil podobna pri tistih, ki so se zdravili z zdravilom Bondenza 150 mg enkrat na mesec ali ibandronsko kislino 2,5 mg vsak dan.

Pri zdravih moških prostovoljcih in ženskah v postmenopavzi je intravensko apliciran ranitidin zvečal biološko uporabnost ibandronske kisline za približno 20 %, kar je verjetno posledica zmanjšane kislosti želodca. Ker je to zvečanje v mejah normalne variabilnosti biološke uporabnosti ibandronske kisline, pri sočasnem jemanju zdravila Bondenza z antagonisti histaminskih receptorjev H2 ali drugimi zdravili, ki zvečajo pH želodca, prilagajanje odmerkov ni potrebno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi ibandronske kisline pri nosečnicah. Študije na podganah so pokazale določen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Bondenza se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se ibandronska kislina izloča v materino mleko. Študije pri podganah v laktaciji so pokazale, da je po intravenskem dajanju v mleku prisotna majhna količina ibandronske kisline. Zdravila Bondenza se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

O vplivu ibandronske kisline pri ljudeh ni podatkov. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah, v katerih so ibandronsko kislino dajali peroralno, je ta zmanjšala plodnost. V študijah pri podganah z uporabo intravenske poti je ibandronska kislina zmanjšala plodnost pri velikih dnevnih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Glede na farmakodinamske in farmakokinetične lastnosti ter poročane neželene učinke pričakujemo, da zdravilo Bondenza nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Varnostni profil zdravila Bondenza izhaja iz kontroliranih kliničnih preskušanj in izkušenj po prihodu zdravila na trg. Najpogostejše poročani neželeni učinki so bili artralgijski in simptomi, podobni gripi. Ti simptomi so značilno povezani s prvim odmerkom, ponavadi so kratkotrajni, blagi do zmerno močni in ponavadi izginejo z nadaljevanjem zdravljenja brez posegov v samo zdravljenje (prosimo, glejte odstavek Bolezen, podobna gripi).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

V preglednici 1 je pregled neželenih učinkov. Varnost peroralnega zdravljenja z ibandronske kisline 2,5 mg na dan so proučevali v 4 s placebom kontroliranih kliničnih študijah pri 1.251 bolnikih; velika večina bolnikov je sodelovala v ključni triletni študiji zlomov (MF 4411).

V dveletni študiji pri ženskah z osteoporozo v postmenopavzi (BM 16549) je bila celokupna varnost zdravila Bondenza 150 mg enkrat na mesec in ibandronske kisline 2,5 mg enkrat na dan podobna. Celoten delež bolnikov, pri katerih se je pojavil neželeni učinek, je bil 22,7 % za zdravilo Bondenza 150 mg enkrat na mesec po enem letu in 25,0 % po dveh letih. V večini primerov prekinitev zdravljenja ni bila potrebna.

Preglednica 1: Neželeni učinki, ki so se pojavili pri postmenopavznih ženskah, ki so v študijah faze III BM16549 in MF4411 ter po prihodu zdravila na trg prejemale zdravilo Bondenza 150 mg enkrat na mesec ali ibandronske kisline 2,5 mg na dan.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti po MedDRA. Glede na pogostnost so neželeni učinki opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($\leq 1/10.000$), z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.				
Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostna reakcija	anafilaktična reakcija/šok*†
Bolezni živčevja	glavobol	omotica		
Očesne bolezni			vnetje oči*†	
Bolezni prebavil*	ezofagitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, dispepsija, diareja, abdominalna bolečina, navzea	ezofagitis, vključno z ezofagealnimi ulceracijami ali zožitvami ter disfagijo, bruhanje, flatulenca	duodenitis	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj		angioedem, edem obraza, urtikarija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgijski, mialgijski, mišičnoskeletna bolečina, mišični krči, mišičnoskeletna atrofija	bolečina v hrbtu	atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice†	osteonekroza čeljustnic*†
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolezen, podobna gripi*	utrujenost		

*Za nadaljnje informacije glejte spodnje besedilo.

†Odkrito po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki v prebavilih

Bolniki z anamnezo bolezni prebavil, vključno s peptično razjedo brez nedavne krvavitve ali hospitalizacije, dispepsijo ali refluksom, urejenim z zdravili, so bili vključeni v študijo z odmerjanjem enkrat na mesec. Razlik v incidenci neželenih učinkov v zgornjem delu prebavil pri teh bolnikih glede na jemanje 150 mg enkrat na mesec ali 2,5 mg enkrat na dan ni bilo.

Bolezen, podobna gripi

Gripi podobna bolezen vključuje neželene učinke, o katerih so poročali kot o reakciji akutne faze ali simptomih, vključno z mialgijo, artralgijo, povišano telesno temperaturo, mrzlico, utrujenostjo, slabostjo, izgubo apetita ali bolečino v kosteh.

Osteonekroza čeljustnic

Pri bolnikih, zdravljenih z difosfonati, so poročali o osteonekrozi čeljustnic. Večina primerov je bila pri bolnikih z rakom, vendar tudi pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi osteoporoze. Osteonekroza čeljustnic je navadno povezana z izdrtjem zoba ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom) ali obojim. Rak, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi in slaba ustna higiena se prav tako štejejo za dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.4).

Vnetje oči

Pri zdravljenju z difosfonati, vključno z ibandronsko kislino, so poročali o vnetnih stanjih oči, kot so uveitis, episkleritis, skleritis. V nekaterih primerih ti dogodki niso prenehali dokler niso difosfonate ukinili.

Anafilaktična reakcija/šok

Pri bolnikih, zdravljenih z ibandronsko kislino, dano intravensko, so poročali o primerih anafilaktične reakcije/šoku, vključno z dogodki s smrtnim izidom.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnih informacij o zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Bondenza ni na voljo. Glede na podatke o tej skupini zdravil lahko preveliko peroralno odmerjanje povzroči neželene učinke v zgornjem delu prebavil (kot so razdražen želodec, dispepsija, ezofagitis, gastritis ali razjeda) ali hipokalcemijo. Za vezavo zdravila Bondenza je treba zaužiti mleko ali antacide, neželene učinke pa zdravimo simptomatično. Zaradi nevarnosti draženja požiralnika bruhanja ne smemo izzvati, bolnik pa mora ostati v povsem pokončnem položaju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje bolezni kosti, difosfonati. Oznaka ATC: M05BA06.

Mehanizem delovanja

Ibandronska kislina je visoko učinkovit difosfonat iz skupine dušik vsebujočih difosfonatov, ki selektivno delujejo na kostno tkivo in specifično zavirajo osteoklastno aktivnost brez neposrednega vpliva na proces tvorbe kosti. Ibandronska kislina ne vpliva na zbiranje osteoklastov. Ibandronska kislina povzroči progresivno čisto povečanje kostne mase in zmanjša incidenco zlomov, tako da pri ženskah v postmenopavzi zmanjša povečano razmerje med razgradnjo in tvorbo kosti in ga približa razmerju pred menopavzo.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamični učinek ibandronske kisline je zaviranje resorpcije kosti. *In vivo* ibandronska kislina preprečuje eksperimentalno povzročeno razgradnjo kosti zaradi prenehanja delovanja žlez, retinoidov, tumorjev ali ekstraktov tumorjev. Pri mladih (hitro rastočih) podganah je prav tako prišlo do zaviranja endogene resorpcije kosti, kar je v primerjavi z nezdravljenimi živalmi povečalo normalno kostno maso.

Živalski modeli potrjujejo, da je ibandronska kislina visoko učinkovit zaviralec osteoklastne aktivnosti. Pri rastočih podganah niso našli dokazov o motnji mineralizacije tudi pri odmerkih, ki so bili 5.000-krat večji od odmerkov, potrebnih za zdravljenje osteoporoze.

Tako dnevno kot intermitentno (s podaljšanimi premori brez odmerkov) dolgotrajno dajanje zdravila podganam, psom in opicam je bilo povezano s tvorbo nove kosti normalne kakovosti, mehanska moč pa je bila ohranjena ali celo povečana tudi pri toksičnih odmerkih. Pri ljudeh je bila učinkovitost tako dnevnega kot intermitentnega dajanja ibandronske kisline z 9- do 10-tedenskim premorom brez odmerka potrjena v kliničnem preskušanju (MF 4411), v katerem je ibandronska kislina dokazala učinkovitost proti zlomom.

Pri živalskih modelih je ibandronska kislina povzročila biokemične spremembe, ki kažejo na od odmerka odvisno zaviranje resorpcije kosti, vključno s supresijo urinarnih biokemičnih označevalcev razgradnje kostnega kolagena (kot so deoksipiridinolin in navzkrižni N-telopeptidi kolagena tipa I (NTX)).

V fazi I bioekvivalenčne študije pri 72 ženskah v postmenopavzi, ki so prejemale 150 mg peroralno vsakih 28 dni, skupno štiri odmerke, je bila inhibicija serumskega CTX po prvem odmerku opazna že 24 ur po odmerku (mediana inhibicije 28 %) z mediano maksimalne inhibicije (69 %), opaženo 6 dni pozneje. Po tretjem in četrtem odmerku je bila mediana maksimalne inhibicije 6 dni po odmerku 74 % z zmanjšanjem na mediano inhibicije 56 % po 28 dneh po četrtem odmerku. Brez nadaljnjega odmerjanja pride do izgube supresije biokemičnih označevalcev resorpcije kosti.

Klinična učinkovitost

Pri prepoznavanju žensk s povečanim tveganjem za osteoporotični zlom moramo upoštevati neodvisne dejavnike tveganja, kot so na primer nizka mineralna kostna gostota, starost, obstoj predhodnih zlomov, družinska obremenjenost z zlomi, visoko razmerje med razgradnjo in tvorbo kosti in nizek indeks telesne mase.

Bondenza 150 mg enkrat na mesec

Mineralna kostna gostota (MKG)

Zdravilo Bondenza 150 mg enkrat na mesec se je v povišanju MKG izkazalo za najmanj enako učinkovito kakor ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan v dveletni dvojno slepi, multicentrični študiji (BM 16549) pri ženskah z osteoporozo v postmenopavzi (izhodiščna T-vrednost MKG ledvene hrbtenice pod $-2,5$ SD). To je bilo dokazano v primarni analizi po enem letu in v potrditveni analizi v končni točki po dveh letih (Preglednica 2).

Preglednica 2: Povprečna relativna sprememba od izhodiščne vrednosti MKG ledvene hrbtenice, kolka, femoralnega vratu in trohantra po enem letu (primarna analiza) in dveh letih zdravljenja (populacija po protokolu) v študiji BM 16549.

	Enoletni podatki iz študije BM 16549		Dveletni podatki iz študije BM 16549	
Povprečna relativna sprememba od izhodiščne vrednosti % [95-% interval zaupanja]	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 318)	Bondenza 150 mg enkrat na mesec (n = 320)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 294)	Bondenza 150 mg enkrat na mesec (n = 291)
MKG ledvene hrbtenice 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]
MKG kolka	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]
MKG femoralnega vratu	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
MKG trohantra	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

Zdravilo Bondenza 150 mg enkrat na mesec se je izkazalo za boljše kakor ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan v povišanju MKG ledvene hrbtenice v prospektivno načrtovani analizi po enem letu, $p = 0,002$, in dveh letih, $p < 0,001$.

Po enem letu (primarna analiza) se je 91,3 % ($p = 0,005$) bolnikom, ki so prejeli zdravilo Bondenza 150 mg enkrat na mesec, MKG lumbalne hrbtenice povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti (bolniki, odzivni na povišanje MKG) v primerjavi s 84,0 % bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 2,5 mg na dan. Po dveh letih je bilo od njih 93,5 % bolnikov ($p = 0,004$), ki so prejeli zdravilo Bondenza 150 mg enkrat na mesec, in 86,4 % bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 2,5 mg enkrat na dan.

MKG kolka se je po enem letu povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti pri 90,0 % ($p < 0,001$) bolnikov, ki so prejeli 150 mg enkrat na mesec, in 76,7 % bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 2,5 mg na dan. Po dveh letih se je MKG kolka povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti pri 93,4 % bolnikov ($p < 0,001$), ki so prejeli zdravilo Bondenza 150 mg enkrat na mesec, in 78,4 % bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 2,5 mg enkrat na dan.

Če upoštevamo strožji kriterij, ki združuje MKG ledvene hrbtenice in kolka, je bilo po enem letu odzivnih 83,9 % ($p < 0,001$) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Bondenza 150 mg enkrat na mesec, in 65,7 % bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 2,5 mg na dan. Po dveh letih je 87,1 % ($p < 0,001$) bolnikov, ki so prejeli 150 mg enkrat na mesec, in 70,5 % bolnikov, ki so prejeli 2,5 mg na dan, zadostilo kriterijem za odzivnost.

Biokemični označevalci kostne premene

Klinično pomembno zmanjšanje serumskih vrednosti CTX so opazili ob merjenju v vseh časovnih obdobjih, to je po 3, 6, 12 in 24 mesecih. Po enem letu (primarna analiza) je bila mediana relativne spremembe od izhodiščne vrednosti -76% za zdravilo Bondenza 150 mg enkrat na mesec in -67% za ibandronsko kislino 2,5 mg enkrat na dan. Po dveh letih je bila mediana relativne spremembe -68% za mesečno odmerjanje 150 mg in -62% za dnevno odmerjanje 2,5 mg.

Po enem letu je bilo odzivnih 83,5 % bolnikov ($p = 0,006$), ki so prejeli zdravilo Bondenza 150 mg enkrat na mesec, in 73,9 % bolnikov, ki so jemali ibandronsko kislino 2,5 mg enkrat na dan, odzivnost so definirali kot $\geq 50\%$ zmanjšanje od izhodišča. Po dveh letih je bilo odzivnih 78,7 % bolnikov

($p = 0,002$), ki so prejeli 150 mg enkrat na mesec, in 65,6 % bolnikov, ki so jemali 2,5 mg enkrat na dan.

Glede na rezultate študije BM 16549 pričakujemo, da je zdravilo Bondenza 150 mg enkrat na mesec najmanj enako učinkovito v preprečevanju zlomov kakor ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan.

Ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan

V prvotni triletni randomizirani, dvojno slepi, s placebom primerjani študiji zlomov (MF 4411) so ugotovili statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje incidence novih zlomov vretenc, določeno radiografsko, morfometrično ali klinično (preglednica 3). V tej študiji so proučevali ibandronsko kislino v peroralnem odmerku 2,5 mg na dan in 20 mg intermitentno kot raziskovalno odmerjanje. Ibandronsko kislino so bolniki vzeli 60 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače (z obdobjem brez zaužite hrane in pijače po odmerku). Študija je vključevala ženske, stare od 55 do 80 let, ki so bile vsaj 5 let v postmenopavzi in ki so imele MKG ledvene hrbtenice 2 do 5 SD pod povprečno vrednostjo pred menopavzo (T-vrednost) pri vsaj enem vretencu (L1-L4) ter so imele enega do štiri predhodnih zlomov vretenc. Vse bolnice so prejemale 500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D na dan. Učinkovitost so proučevali pri 2.928 bolnicah. Dajanje 2,5 mg ibandronske kisline na dan je povzročilo statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje incidence novih zlomov vretenc. Ta shema je v triletni študiji zmanjšala pojavnost novih zlomov vretenc, določeno radiografsko, za 62 % ($p = 0,0001$). Zmanjšanje relativnega tveganja za 61 % so opazili po 2 letih ($p = 0,0006$). Po 1 letu zdravljenja niso opazili statistično značilne razlike ($p = 0,056$). Učinek proti zlomom je trajal med celotno študijo. Znakov upadanja tega učinka v tem času ni bilo. Incidenca kliničnih zlomov vretenc je bila značilno zmanjšana za 49 % ($p = 0,011$). Močan vpliv na zlome vretenc se je kazal tudi s statistično značilno manjšo izgubo telesne višine v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$).

Preglednica 3: Rezultati 3-letne študije zlomov MF 4411 (%; 95-% interval zaupanja).

	placebo (n = 974)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 977)
Zmanjšanje relativnega tveganja za nove zlome vretenc (določeno morfometrično)		62 % (40,9; 75,1)
Incidenca novih zlomov vretenc (določeno morfometrično)	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Zmanjšanje relativnega tveganja za klinične zlome vretenc		49 % (14,03; 69,49)
Incidenca kliničnih zlomov vretenc	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost za ledveno hrbtenico po 3 letih	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost kolka po 3 letih	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Učinek zdravljenja z ibandronsko kislino so nadalje proučevali v analizi podskupine bolnikov, katerih T-vrednost MKG ledvene hrbtenice je bila na začetku zdravljenja pod -2,5. Zmanjšanje relativnega tveganja za zlome vretenc je bilo zelo skladno s tistimi, ki so ga opazili v celotni populaciji.

Preglednica 4: Rezultati 3-letne študije zlomov MF 4411 (%; 95-% interval zaupanja) za bolnike, ki so imeli na začetku zdravljenja T-vrednost MKG ledvene hrbtenice pod –2,5.

	placebo (n = 587)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 575)
Zmanjšanje relativnega tveganja za nove zlome vretenc (določeno morfometrično)		59 % (34,5; 74,3)
Incidenca novih zlomov vretenc (določeno morfometrično)	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Zmanjšanje relativnega tveganja za klinične zlome vretenc		50 % (9,49; 71,91)
Incidenca novih zlomov vretenc	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost za ledveno hrbtenico po 3 letih	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost kolka po 3 letih	–0,70 % (–1,1; –0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

V celotni populaciji bolnikov v študiji MF4411 niso opazili zmanjšanja nevretenčnih zlomov, ugotovili pa so, da je bila ibandronska kislina enkrat na dan učinkovita pri podskupini bolnikov z visokim tveganjem (T-vrednost MKG stegneničnega vratu pod –3,0), kjer se je tveganje za nevretenčne zlome zmanjšalo za 69 %.

Zdravljenje z 2,5 mg na dan je povzročilo progresivno zvečanje MKG vretenc in nevretenčnih delov skeleta.

Porast MKG ledvene hrbtenice je po 3 letih v primerjavi s placebom znašal 5,3 %, v primerjavi z izhodiščno vrednostjo pa 6,5 %. V primerjavi z izhodiščno vrednostjo je porast mineralne kostne gostote znašal za stegnenični vrat 2,8 %, za kolka 3,4 % in 5,5 % za trohanter.

Biokemični označevalci kostne premenije (kot so urinarni CTX in serumski osteokalcin) so pokazali pričakovani vzorec supresije do vrednosti pred menopavzo, največjo supresijo so dosegli po 3 do 6 mesecih.

Klinično pomembno 50-% zmanjšanje biokemičnih označevalcev kostne resorpcije so opazili že en mesec po začetku zdravljenja z 2,5 mg ibandronske kisline.

Po prekinutvi zdravljenja so patološke vrednosti zvišane kostne resorpcije, povezane s postmenopavzno osteoporozo spet enake kot pred začetkom zdravljenja.

Histološka analiza biopsij kosti po dveh in treh letih zdravljenja žensk v postmenopavzi je pokazala normalno kakovost kosti in odsotnost motenj mineralizacije.

Pediatrični bolniki (glejte poglavji 4.2 in 5.2)

Zdravila Bondenza pri pediatričnih bolnikih niso proučevali, zato za to skupino bolnikov ni na voljo podatkov o učinkovitosti in varnosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Primarni farmakološki učinki ibandronske kisline na kosti niso neposredno povezani z dejanskimi plazemskimi koncentracijami, kar so pokazale številne študije pri živalih in ljudeh.

Absorpcija

Po peroralnem jemanju je absorpcija ibandronske kisline v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta hitra, plazemske koncentracije naraščajo do peroralnega vnosa 50 mg v odvisnosti od odmerka, pri večjih vnosih pa so opazili večje poraste plazemskih koncentracij od sorazmernih z odmerkom.

Najvišje plazemske koncentracije so bile med postom dosežene v času od 0,5 ure do 2 ur (mediana časa 1 ura), absolutna biološka uporabnost je bila okoli 0,6-%. Obseg absorpcije je pri sočasnem

jemanju hrane ali pijače (druge kot voda) zmanjšan. Pri sočasnem jemanju ibandronske kisline s standardnim zajtrkom se biološka uporabnost zmanjša za okoli 90 % v primerjavi z biološko uporabnostjo, ki so jo opazili pri bolnikih po postu. Če vzamemo ibandronsko kislino 60 minut pred prvim obrokom, biološka uporabnost ni pomembno zmanjšana. Če zaužijemo hrano ali pijačo, preden je minilo 60 minut od jemanja ibandronske kisline, sta zmanjšana biološka uporabnost in porast MKG.

Porazdelitev

Po prvotni sistemski izpostavljenosti se ibandronska kislina hitro veže v kostno tkivo ali pa se izloči skozi ledvice. Pri ljudeh znaša navidezni končni volumen porazdelitve najmanj 90 l, količina odmerka, ki doseže kosti, je ocenjena na 40 do 50 % odmerka, ki je v krvnem obtoku. Vežava na plazemske beljakovine pri ljudeh je približno 85- do 87-% (določeno *in vitro* pri terapevtskih koncentracijah), zato je medsebojno delovanje z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja malo verjetno.

Biotransformacija

Ni dokazov, da bi se ibandronska kislina pri ljudeh in živalih presnavljala.

Izločanje

Absorbiran delež ibandronske kisline se iz sistemskega krvnega obtoka v kostno tkivo odstrani z absorpcijo (ocenjeno na 40 do 50 % pri ženskah v postmenopavzi), ostanek pa se izloči skozi ledvice v nespremenjeni obliki. Neabsorbirani delež ibandronske kisline se izloči nespremenjen s fecesom.

Razpon opaženih navideznih razpolovnih časov je širok. Navidezni končni razpolovni čas je v splošnem v razponu od 10 do 72 ur. Ker so izračunane vrednosti precej odvisne od trajanja študije, uporabljenega odmerka in občutljivosti metode, je pravi končni razpolovni čas verjetno precej daljši, kar je skupno vsem difosfonatom. Zgodnje plazemske koncentracije hitro padejo, 10 % največje vrednosti dosežejo 3 ure po intravenskem dajanju in 8 ur po peroralnem dajanju.

Skupni očistek ibandronske kisline je majhen, povprečna vrednost znaša od 84 do 160 ml/min. Ledvični očistek (okoli 60 ml/min pri zdravih ženskah v postmenopavzi) znaša okoli 50 do 60 % celotnega očistka in je povezan s kreatininskim očistkom. Razlika med navideznim celokupnim in ledvičnim očistkom kaže na prevzem v kostno tkivo.

Poti izločanja ne vključujejo znanih kislinskih ali bazičnih transportnih sistemov, ki sodelujejo pri izločanju drugih zdravilnih učinkovin. Dodatno ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoencimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Spol

Biološka uporabnost in farmakokinetika ibandronske kisline sta pri moških in ženskah podobni.

Rasa

Za klinično pomembne medetnične razlike v razpoložljivosti ibandronske kisline med Azijci in Kavkazijci ni dokazov. Na voljo je zelo malo podatkov za bolnike afriškega porekla.

Bolniki z ledvično okvaro

Renalni očistek ibandronske kisline pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične okvare je v linearni odvisnosti od kreatininskega očistka.

Za bolnike z blago ali zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina (CL_{Cr}) enak ali večji kot 30 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno, kar se je pokazalo v študiji BM 16549, kjer je večina bolnikov imela blažjo do zmerno ledvično okvaro.

Bolniki s hudo motnjo ledvičnega delovanja (CL_{Cr} manjši kot 30 ml/min), ki so prejeli peroralno 10 mg ibandronske kisline na dan 21 dni, so imeli 2- do 3-krat višje plazemske koncentracije kot osebe z normalno ledvično funkcijo. Celokupni očistek ibandronske kisline je bil pri teh bolnikih 44 ml/min. Po intravenskem dajanju odmerka 0,5 mg se je pri bolnikih s hudo ledvično okvaro celokupni očistek zmanjšal za 67 %, ledvični očistek za 77 %, neledvični očistek pa za 50 %. Zaradi povečane izpostavljenosti pa ni prišlo do zmanjšanja prenašanja zdravila. Zaradi omejenih kliničnih izkušenj jemanje zdravila Bondenza pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni priporočljivo (glejte poglavje 4.2 in

poglavje 4.4). Farmakokinetike ibandronske kisline pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki jih niso zdravili s hemodializo, niso proučevali. Ker je farmakokinetika ibandronske kisline pri tej skupini bolnikov neznana, ibandronske kisline pri njih ne smemo uporabljati.

Bolniki z jetrno okvaro (glejte poglavje 4.2)

Za bolnike z jetrno okvaro za ibandronsko kislino ni farmakokinetičnih podatkov. Jetra niso pomembna za očistek ibandronske kisline, ker se ne presnavlja, ampak izloča z renalno ekskrecijo in vstopanjem v kostno tkivo. Za bolnike z jetrno okvaro prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Starejši bolniki (glejte poglavje 4.2)

Multivariantna analiza je pokazala, da starost za vse preizkušane farmakokinetične parametre ni neodvisen dejavnik. Ker se ledvična funkcija z leti zmanjšuje, je to edini dejavnik, ki ga je treba upoštevati (glejte odstavek glede ledvične okvare).

Pediatrični bolniki (glejte poglavji 4.2 in 5.1)

O uporabi zdravila Bondenza pri tej skupini bolnikov ni podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksične učinke, na primer znake poškodbe ledvic, so opazili pri psih samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen tveganje za klinično uporabo.

Mutagenost/kancerogenost:

Kancerogenega potenciala niso opazili. Študije genotoksičnosti ne kažejo genetske aktivnosti ibandronske kisline.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja:

Pri podganah in kuncih, ki so peroralno prejeli ibandronsko kislino, niso opazili neposrednih škodljivih vplivov na plod ali teratogenega delovanja. Pri ekstrapolaciji izpostavljenosti, ki je 35-krat presegala izpostavljenost pri človeku, na razvoj F₁ potomcev podgan niso opazili škodljivih vplivov. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah s peroralnim dajanjem je vpliv na plodnost predstavljal povečana izguba pred vgnjezditvijo pri odmerkih 1 mg/kg/dan ali večjih. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah z intravenskim dajanjem pa je ibandronska kislina zmanjšala število semenčic pri odmerku 0,3 in 1 mg/kg/dan in zmanjšala plodnost samcev pri odmerku 1 mg/kg/dan in samic pri 0,2 mg/kg/dan. Neželeni učinki ibandronske kisline v študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah so bili pričakovano značilni za to vrsto zdravil (difosfonati). Vključujejo zmanjšano število vsaditvenih mest, motnje naravnega poroda (distocija) in zvečano število visceralnih sprememb (ledvični pieloureterni sindrom).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
povidon
mikrokristalna celuloza
krospovidon
stearinska kislina
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga tablete

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
smukec
makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete Bondenza 150 mg so na voljo v pretisnih omotih (iz PVC/PVDC, aluminijeve folije) z 1 ali 3 tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Izpust farmacevtskih izdelkov v okolje je treba zmanjšati na najnižjo možno raven.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23.02.2004
Datum zadnjega podaljšanja: 20.02.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Bondenza 3 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata) v 3 ml raztopine.

Koncentracija ibandronske kisline v raztopini za injiciranje je 1 mg na ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje osteoporoze pri postmenopavznih ženskah s povečanim tveganjem za zlome (glejte poglavje 5.1).

Dokazano je bilo zmanjšanje tveganja za vretenčne zlome, učinkovitosti pri zlomih stegneničnega vratu pa niso ugotovili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek ibandronske kisline je 3 mg v obliki intravenske injekcije, ki jo dajemo 15 do 30 sekund, vsake 3 mesece.

Bolniki morajo prejemati dodatke kalcija in vitamina D (glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.5).

Če bolnik odmerek izpusti, mu je treba injekcijo dati takoj, ko je mogoče. Nato moramo injekcije dajati vsake 3 mesece od dneva zadnje.

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z difosfonati še ni določeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Bondenza je treba periodično ponovno oceniti glede na koristi in tveganja za posameznega bolnika, še posebno po 5 letih ali več uporabe.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično okvaro

Uporaba zdravila Bondenza v obliki injekcije pri bolnikih s serumskim kreatininom nad 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ali s kreatininskim očistkom (izmerjenim ali ocenjenim) pod 30 ml/min zaradi malo kliničnih podatkov iz študij, ki so vključevale take bolnike, ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro, ki imajo serumski kreatinin enak ali manjši kot 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ali očistek kreatinina (izmerjen ali ocenjen) enak ali večji kot 30 ml/min, prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Bolniki z jetrno okvaro

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki (> 65 let)

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrični bolniki

Uporaba zdravila Bondenza pri otrocih, mlajših od 18 let, ni smotrna. Zdravila Bondenza pri tej populaciji bolnikov niso proučevali (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Zdravilo moramo dajati izključno intravensko (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na ibandronsko kislino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- Hipokalcemija

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Napake pri aplikaciji

Potrebna je previdnost, da injekcije zdravila Bondenza ne damo intraarterijsko ali paravensko, ker lahko poškodujemo tkivo.

Hipokalcemija

Zdravilo Bondenza lahko, tako kot drugi difosfonati, ki jih dajemo intravensko, povzroči prehodno zmanjšanje serumskih vrednosti kalcija.

Obstoječo hipokalcemijo je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bondenza v obliki injekcije. Pred začetkom zdravljenja je treba učinkovito zdraviti tudi ostale motnje presnove kosti in mineralov.

Vsi bolniki morajo prejemati ustrezne dodatke kalcija in vitamina D.

Anafilaktična reakcija/šok

Pri bolnikih, zdravljenih z intravensko ibandronsko kislino, so poročali o primerih anafilaktične reakcije/šoku, vključno z dogodki s smrtnim izidom.

Pri dajanju intravenske injekcije zdravila Bondenza mora biti na voljo ustrezna medicinska podpora in nadzor. Če pride do pojave anafilaktične ali druge hude preobčutljivostne/alergijske reakcije, takoj prekinite z injiciranjem in začnite z ustreznim zdravljenjem.

Ledvična okvara

Bolnike, ki imajo hkrati še druge bolezni ali jemljejo zdravila z možnimi neželenimi učinki za ledvice, je treba med zdravljenjem redno spremljati v skladu z dobro zdravniško prakso.

Zaradi omejenih kliničnih izkušenj zdravila Bondenza v obliki injekcije ne priporočamo bolnikom, ki imajo serumski kreatinin nad 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ali kreatininski očistek, manjši kot 30 ml/min (glejte poglavje 4.2 in poglavje 5.2).

Bolniki s srčno okvaro

Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za srčno popuščanje, se je treba izogibati pretirani hidraciji.

Osteonekroza čeljustnic

Pri bolnikih z rakom, ki so prejemali zdravljenje, ki je prvenstveno vključevalo difosfonate, dane intravensko, so poročali o osteonekrozi čeljustnic, po navadi povezani z izdrtjem zoba ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom) ali obojim. Veliko teh bolnikov je prejelo tudi kemoterapijo in kortikosteroide. O osteonekrozi čeljustnic so poročali tudi pri bolnikih z osteoporozo, ki so difosfonate prejemali peroralno.

Pri bolnikih s sočasnimi dejavniki tveganja (npr. rak, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi, slaba ustna higiena) je treba pred začetkom zdravljenja z difosfonati razmisliti o pregledu zobovja in primernih preventivnih zobozdravstvenih posegih.

Med zdravljenjem naj se ti bolniki, če je le mogoče, izogibajo invazivnim zobozdravstvenim posegom. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z difosfonati pojavi osteonekroza čeljustnic, lahko zobne operacije stanje poslabšajo. Za bolnike, pri katerih je potreben zobozdravstveni poseg, ni na voljo podatkov o tem, ali prekinitev zdravljenja z difosfonati zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljustnic. Glede na klinično presojo zdravnika, ki oceni razmerje med tveganjem in koristjo za vsakega bolnika posebej, je treba osnovati načrt ravnanja.

Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati sporočijo kakršnekoli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

Zdravilo Bondenza je praktično brez natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoenzimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450, zato presnovna medsebojna delovanja niso verjetna (glejte poglavje 5.2). Ibandronska kislina se izloča le z renalno ekskrecijo in ni podvržena biotransformaciji.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi ibandronske kisline pri nosečnicah. Študije na podganah so pokazale določen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Bondenza se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se ibandronska kislina izloča v materino mleko. Študije pri podganah v laktaciji so pokazale, da je po intravenskem dajanju v mleku prisotna majhna količina ibandronske kisline. Zdravilo Bondenza se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

O vplivu ibandronske kisline pri ljudeh ni podatkov. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah, v katerih so ibandronsko kislino dajali peroralno, je ta zmanjšala plodnost. V študijah pri podganah z uporabo intravenske poti je ibandronska kislina zmanjšala plodnost pri velikih dnevnih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Glede na farmakodinamske in farmakokinetične lastnosti ter poročane neželene učinke pričakujemo, da zdravilo Bondenza nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil zdravila Bondenza izhaja iz kontroliranih kliničnih preskušanj in izkušenj po prihodu zdravila na trg. Najpogostejše poročani neželeni učinki so bili artralgijska in simptomi, podobni gripi. Ti simptomi so značilno povezani s prvim odmerkom, ponavadi so kratkotrajni, blagi do zmerno močni in ponavadi izginejo z nadaljevanjem zdravljenja brez posegov v samo zdravljenje (prosimo, glejte odstavek »Bolezen, podobna gripi«).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

V preglednici 1 je pregled neželenih učinkov.

Varnost peroralnega zdravljenja z 2,5 mg ibandronske kisline na dan so proučevali v 4 s placebom kontroliranih kliničnih študijah pri 1.251 bolnikih; velika večina bolnikov je sodelovala v ključni triletni študiji zlomov (MF 4411).

V ključni dveletni študiji pri ženskah z osteoporozo v postmenopavzi (BM 16550) je bila celokupna varnost zdravila Bondenza 3 mg v obliki intravenske injekcije, dane vsake 3 mesece, in ibandronske kisline 2,5 mg, dane peroralno enkrat na dan, podobna. Celoten delež bolnikov, ki so imeli neželeni učinek, je bil 26,0 % za zdravilo Bondenza 3 mg v obliki injekcije, dane vsake 3 mesece, po enem letu in 28,6 % po dveh letih. V večini primerov prekinitve terapije zaradi neželenih učinkov ni bila potrebna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Preglednica 1: Neželeni učinki, ki so se pojavili pri postmenopavznih ženskah, ki so v študijah faze III BM16550 in MF4411 ter po prihodu zdravila na trg prejemale zdravilo Bondenza 3 mg v obliki injekcije vsake 3 mesece ali ibandronsko kislino 2,5 mg na dan.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti po MedDRA. Glede na pogostnost so neželeni učinki opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.				
Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostna reakcija	anafilaktična reakcija/šok*†
Bolezni živčevja	glavobol			
Očesne bolezni			vnetje oči	
Žilne bolezni		flebitis/ tromboflebitis		
Bolezni prebavil	gastritis, dispepsija, diareja, abdominalna bolečina, navzea, zaprtje			
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj		angioedem, otekanje obraza/edem, urtikarija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, mialgija, mišičnoskeletna bolečina, bolečina v hrbtu	bolečina v kosteh	atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice†	osteonekroza čeljustnic*†
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolezen, podobna gripi*, utrujenost	reakcije na mestu injiciranja, astenija		

*Za nadaljnje informacije glejte spodnje besedilo.

†Odkrito po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezen, podobna gripi

Gripi podobna bolezen vključuje neželene učinke, o katerih so poročali kot o reakciji akutne faze ali simptomih, vključno z mialgijo, artralgijo, povišano telesno temperaturo, mrzlico, utrujenostjo, slabostjo, izgubo apetita in bolečino v kosteh.

Osteonekroza čeljustnic

Pri bolnikih, zdravljenih z difosfonati, so poročali o osteonekrozi čeljustnic. Večina primerov je bila pri bolnikih z rakom, vendar tudi pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi osteoporoze. Osteonekroza čeljustnic je navadno povezana z izdrtjem zoba ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom) ali obojim. Rak, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi in slaba ustna higiena se prav tako štejejo za dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.4).

Vnetje oči

Pri zdravljenju z difosfonati, vključno z ibandronsko kislino, so poročali o vnetnih stanjih oči, kot so uveitis, episkleritis, skleritis. V nekaterih primerih ti dogodki niso prenehali dokler niso difosfonate ukinili.

Anafilaktična reakcija/šok

Pri bolnikih, zdravljenih z intravensko ibandronsko kislino, so poročali o primerih anafilaktične reakcije/šoku, vključno z dogodki s smrtnim izidom.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnih informacij o zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Bondenza ni na voljo.

Glede na podatke o tej skupini zdravil lahko preveliko intravensko odmerjanje povzroči hipokalcemijo, hipofosfatemijo in hipomagnezemijo. Klinično pomembno zmanjšanje serumskih vrednosti kalcija, fosforja in magnezija se mora popraviti z intravenskim dajanjem kalcijevega glukonata, kalijevega ali natrijevega fosfata oziroma magnezijevega sulfata.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje bolezni kosti, difosfonati. Oznaka ATC: M05BA06

Mehanizem delovanja

Ibandronska kislina je visoko učinkovit difosfonat iz skupine dušik vsebujočih difosfonatov, ki selektivno delujejo na kostno tkivo in specifično zavirajo osteoklastno aktivnost brez neposrednega vpliva na proces tvorbe kosti. Ibandronska kislina ne vpliva na zmanjšanje osteoklastov. Povzroči progresivno čisto povečanje kostne mase in zmanjša incidenco zlomov, tako da pri ženskah v postmenopavzi zmanjša povečano razmerje med razgradnjo in tvorbo kosti in ga približa razmerju pred menopavzo.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamični učinek ibandronske kisline je zaviranje resorpcije kosti. *In vivo* ibandronska kislina preprečuje eksperimentalno povzročeno razgradnjo kosti zaradi prenehanja delovanja žlez, retinoidov, tumorjev ali ekstraktov tumorjev. Pri mladih (hitro rastočih) podganah je prav tako prišlo do zaviranja endogene resorpcije kosti, kar je v primerjavi z nezdravljenimi živalmi povečalo normalno kostno maso.

Živalski modeli potrjujejo, da je ibandronska kislina visoko učinkovit zaviralec osteoklastne aktivnosti. Pri rastočih podganah niso našli dokazov o motnji mineralizacije tudi pri odmerkih, ki so bili 5.000-krat večji od odmerkov, potrebnih za zdravljenje osteoporoze.

Dnevno in intermitentno (s podaljšanimi premori brez odmerkov) dolgotrajno dajanje zdravila podganam, psom in opicam je bilo povezano s tvorbo nove kosti normalne kakovosti, mehanska moč pa je bila ohranjena ali celo povečana tudi pri toksičnih odmerkih. Pri ljudeh je bila učinkovitost dnevnega in tudi intermitentnega dajanja ibandronske kisline z 9- do 10-tedenskim premorom brez odmerka potrjena v kliničnem preskušanju (MF 4411), v katerem je ibandronska kislina dokazala učinkovitost proti zlomom.

Pri živalskih modelih je ibandronska kislina povzročila biokemične spremembe, ki kažejo na od odmerka odvisno zaviranje resorpcije kosti, vključno s supresijo urinarnih biokemičnih označevalcev razgradnje kostnega kolagena (kot so deoksipiridinolin in navzkrižni N-telopeptidi kolagena tipa I (NTX)).

Dnevno in intermitentno (z 9- do 10-tedenskimi premori brez odmerkov na četrletje) dajanje peroralnih odmerkov, kot tudi intravensko dajanje ibandronske kisline, je pri ženskah v postmenopavzi sprožilo biokemične spremembe, ki kažejo na od odmerka odvisno inhibicijo resorpcije kosti.

Intravenske injekcije zdravila Bondenza so zmanjšale vrednosti serumskih C-telopeptidov alfa verige kolagena tipa I (CTX) v 3 do 7 dneh po začetku zdravljenja in vrednosti osteokalcina v 3 mesecih.

Po prekinitvi zdravljenja se ponovno pojavijo patološke vrednosti zvišane resorpcije kosti, značilne za obdobje pred zdravljenjem, kar je povezano s postmenopavzno osteoporozo.

Histološka analiza biopsij kosti po dveh in treh letih zdravljenja žensk v postmenopavzi s peroralnimi 2,5-mg odmerki ibandronske kisline enkrat na dan in intermitentnimi intravenskimi odmerki do 1 mg vsake 3 mesece, je pokazala normalno kakovost kosti brez znakov motenj mineralizacije. Tudi dveletno zdravljenje s 3-mg injekcijo zdravila Bondenza je pokazalo pričakovano zmanjšanje kostne premene, normalno kakovost kosti in odsotnost motenj mineralizacije.

Klinična učinkovitost

Pri prepoznavanju žensk s povečanim tveganjem za osteoporotični zlom moramo upoštevati neodvisne dejavnike tveganja, kot so na primer nizka mineralna kostna gostota, starost, obstoj predhodnih zlomov, družinska obremenjenost z zlomi, visoko razmerje med razgradnjo in tvorbo kosti in nizek indeks telesne mase.

Bondenza 3 mg v obliki injekcije, dane vsake 3 mesece

Mineralna kostna gostota (MKG)

Zdravilo Bondenza v obliki 3-mg intravenske injekcije, ki se daje vsake 3 mesece, se je izkazalo za najmanj enako učinkovito kakor ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan peroralno v dveletni randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, neinferiorni študiji (BM 16550) pri ženskah z osteoporozo v postmenopavzi (1.386 žensk, starih 55 do 80 let z izhodiščno T-vrednostjo MKG ledvene hrbtenice pod $-2,5$ SD). To je bilo dokazano v primarni analizi po enem letu in v potrditveni analizi v končni točki po dveh letih (preglednica 2).

Primarna analiza podatkov iz študije BM 16550 po enem letu in potrditvena analiza po dveh letih sta pokazali, da v povprečnem zvišanju MKG ledvene hrbtenice, kolka, stegneničnega vratu in trohantra 3-mg injekcija, dana vsake 3 mesece ni manj učinkovita kot 2,5 mg peroralno na dan (preglednica 2).

Preglednica 2: Povprečna relativna sprememba od izhodiščne vrednosti MKG ledvene hrbtenice, kolka, stegneničnega vratu in trohantra po enem letu (primarna analiza) in dveh letih zdravljenja (populacija po protokolu) v študiji BM 16550.

	Enoletni podatki iz študije BM 16550		Dveletni podatki iz študije BM 16550	
Povprečna relativna sprememba od izhodiščne vrednosti % [95-% interval zaupanja]	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 377)	Bondenza 3 mg v obliki injekcije vsake 3 mesece (n = 365)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 334)	Bondenza 3 mg v obliki injekcije vsake 3 mesece (n = 334)
MKG ledvene hrbtenice 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]
MKG kolka	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
MKG stegneničnega vratu	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
MKG trohantra	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Zdravilo Bondenza 3 mg v obliki injekcije, dane vsake 3 mesece, se je izkazalo za boljše kakor peroralno dana ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan v povišanju MKG ledvene hrbtenice v prospektivno načrtovani analizi po enem letu, $p < 0,001$, in dveh letih, $p < 0,001$.

MKG ledvene hrbtenice se je po enem letu povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti pri 92,1 % bolnikov (t. i. odzivni bolniki), ki so prejeli 3-mg injekcijo vsake 3 mesece, in 84,9 % bolnikov, ki so prejeli 2,5 mg na dan peroralno ($p = 0,002$). Po dveh letih zdravljenja se je MKG ledvene hrbtenice povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti pri 92,8 % bolnikov, ki so prejeli 3-mg injekcije, in 84,7 % bolnikov, ki so prejeli peroralno zdravljenje z 2,5 mg ($p = 0,001$).

Po enem letu je bilo na MKG kolka odzivnih 82,3 % bolnikov, ki so prejeli 3-mg injekcijo vsake 3 mesece, in 75,1 % bolnikov, ki so jemali 2,5 mg na dan peroralno ($p = 0,02$). Po dveh letih se je MKG kolka povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti pri 85,6 % bolnikov, ki so prejeli 3-mg injekcije, in 77,0 % bolnikov, ki so prejeli peroralno zdravljenje z 2,5 mg ($p = 0,004$).

Delež bolnikov, ki se jim je MKG lumbalne hrbtenice in kolka povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti po enem letu je bil 76,2 % v skupini, ki je prejela 3-mg injekcijo vsake 3 mesece, in 67,2 % v skupini, ki je prejela 2,5 mg na dan peroralno ($p = 0,007$). Po dveh letih je tem kriterijem zadostilo 80,1 % bolnikov v skupini, ki je prejela 3 mg vsake 3 mesece, in 68,8 % bolnikov v skupini, ki je prejela 2,5 mg na dan ($p = 0,001$).

Biokemični označevalci kostne premene

Klinično pomembno zmanjšanje serumskih vrednosti CTX so opazili ob merjenju v vseh časovnih obdobjih. Po 12 mesecih je bila mediana relativne spremembe od izhodiščne vrednosti -58,6 % za odmerjanje 3 mg v obliki intravenskih injekcij vsake 3 mesece in -62,6 % za peroralno odmerjanje 2,5 mg na dan. Poleg tega je bilo 64,8 % bolnikov, ki so prejeli 3-mg injekcijo vsake 3 mesece, odzivnih (odzivnost so definirali kot $\geq 50\%$ zmanjšanje od izhodišča) v primerjavi s 64,9 % bolnikov, ki so prejeli 2,5 mg na dan peroralno. Zmanjšanje serumskih vrednosti CTX se je ohranilo preko dveh let, z več kot polovico odzivnih bolnikov v obeh skupinah.

Glede na rezultate študije BM 16550 pričakujemo, da je zdravilo Bondenza 3 mg v obliki intravenske injekcije, ki jo dajemo vsake 3 mesece, najmanj enako učinkovito v preprečevanju zlomov kakor peroralno odmerjena ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan.

Ibandronska kislina, 2,5-mg tableta, enkrat na dan

V prvotni triletni randomizirani, dvojno slepi, s placebom primerjani študiji zlomov (MF 4411) so ugotovili statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje incidence novih zlomov vretenc, določeno radiografsko, morfometrično ali klinično (preglednica 3). V tej študiji so proučevali ibandronsko kislino v peroralnem odmerku 2,5 mg na dan in 20 mg intermitentno kot raziskovalno odmerjanje. Ibandronsko kislino so bolniki vzeli 60 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače (z obdobjem brez zaužite hrane in pijače po odmerku). Študija je vključevala ženske, stare od 55 do 80 let, ki so bile vsaj 5 let po menopavzi in ki so imele MKG ledvene hrbtenice -2 do -5 SD pod povprečno vrednostjo pred menopavzo (T-vrednost) pri vsaj enem vretencu (L1-L4) ter so imele enega do štiri predhodnih zlomov vretenc. Vse bolnice so prejemale 500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D na dan. Učinkovitost so proučevali pri 2.928 bolnicah. Dajanje 2,5 mg ibandronske kisline na dan je povzročilo statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje incidence novih zlomov vretenc. Ta shema je v triletni študiji zmanjšala pojavnost novih zlomov vretenc, določeno radiografsko, za 62 % ($p = 0,0001$). Zmanjšanje relativnega tveganja za 61 % so opazili po 2 letih ($p = 0,0006$). Po 1 letu zdravljenja niso opazili statistično značilne razlike ($p = 0,056$). Učinek proti zlomu je trajal v obdobju celotne študije. Znakov upadanja tega učinka v tem času ni bilo.

Incidenca kliničnih zlomov vretenc je bila značilno zmanjšana za 49 % ($p = 0,011$) po 3 letih. Močan vpliv na zlome vretenc se je kazal tudi z značilno manjšo izgubo telesne višine v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$).

Preglednica 3: Rezultati 3-letne študije zlomov MF 4411 (%; 95-% interval zaupanja).

	placebo (n = 974)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 977)
Zmanjšanje relativnega tveganja za nove zlome vretenc (določeno morfometrično)		62 % (40,9; 75,1)
Incidenca novih zlomov vretenc (določeno morfometrično)	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Zmanjšanje relativnega tveganja za klinične zlome vretenc		49 % (14,03; 69,49)
Incidenca kliničnih zlomov vretenc	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost za ledveno hrbtenico po 3 letih	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost za kolk po 3 letih	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Učinek zdravljenja z ibandronsko kislino so nadalje proučevali v analizi podskupine bolnikov, katerih T-vrednost MKG ledvene hrbtenice je bila na začetku zdravljenja pod -2,5 (preglednica 4). Zmanjšanje relativnega tveganja za zlome vretenc je bilo zelo skladno s tistimi, ki so ga opazili v celotni populaciji.

Preglednica 4: Rezultati 3-letne študije zlomov MF 4411 (%; 95-% interval zaupanja) za bolnike, ki so imeli na začetku zdravljenja T-vrednost MKG ledvene hrbtenice pod -2,5.

	placebo (n = 587)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 575)
Zmanjšanje relativnega tveganja za nove zlome vretenc (določeno morfometrično)		59 % (34,5; 74,3)
Incidenca novih zlomov vretenc (določeno morfometrično)	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Zmanjšanje relativnega tveganja za klinične zlome vretenc		50 % (9,49; 71,91)
Incidenca kliničnih zlomov vretenc	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost za ledveno hrbtenico po 3 letih	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost za kolk po 3 letih	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

V celotni populaciji bolnikov v študiji MF4411 niso opazili zmanjšanja nevretenčnih zlomov, ugotovili pa so, da je bila ibandronska kislina enkrat na dan učinkovita pri podskupini bolnikov z visokim tveganjem (T-vrednost MKG stegneničnega vratu pod -3,0), kjer se je tveganje za nevretenčne zlome zmanjšalo za 69 %.

Peroralno zdravljenje z 2,5-mg tabletami ibandronske kisline enkrat na dan je povzročilo progresivno povišanje MKG vretenc in nevretenčnih delov skeleta.

Porast MKG ledvene hrbtenice je po 3 letih v primerjavi s placebom znašal 5,3 %, v primerjavi z izhodiščno vrednostjo pa 6,5 %. V primerjavi z izhodiščno vrednostjo je porast mineralne kostne gostote znašal za stegnenični vrat 2,8 %, za kolk 3,4 % in 5,5 % za trohanter.

Biokemični označevalci kostne premene (kot so urinarni CTX in serumski osteokalcin) so pokazali pričakovan vzorec supresije do vrednosti pred menopavzo, največjo supresijo pa so dosegli po 3 do 6 mesecih uporabe 2,5 mg ibandronske kisline enkrat na dan.

Klinično pomembno 50-% zmanjšanje biokemičnih označevalcev kostne resorpcije so opazili že en mesec po začetku zdravljenja z 2,5 mg ibandronske kisline.

Pediatrični bolniki (glejte poglavji 4.2 in 5.2)

Zdravila Bondenza pri pediatričnih bolnikih niso proučevali, zato za to skupino bolnikov ni na voljo podatkov o učinkovitosti in varnosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Primarni farmakološki učinki ibandronske kisline na kosti niso neposredno povezani z dejanskimi plazemskimi koncentracijami, kar so pokazale številne študije pri živalih in ljudeh.

Plazemske koncentracije ibandronske kisline se po intravenskem dajanju 0,5 mg do 6 mg povečujejo sorazmerno z odmerkom.

Absorpcija

Navedba smiselno ni potrebna.

Porazdelitev

Po prvotni sistemski izpostavljenosti se ibandronska kislina hitro veže v kostno tkivo ali pa se izloči skozi ledvice. Pri ljudeh znaša navidezni končni volumen porazdelitve najmanj 90 l, količina odmerka, ki doseže kosti, je ocenjena na 40 do 50 % odmerka, ki je v krvnem obtoku. Vežava na plazemske beljakovine pri ljudeh je približno 85- do 87-% (določeno *in vitro* pri terapevtskih koncentracijah ibandronske kisline), zato je medsebojno delovanje z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja malo verjetno.

Biotransformacija

Ni dokazov, da bi se ibandronska kislina pri ljudeh in živalih presnavljala.

Izločanje

Ibandronska kislina se odstrani iz obtoka s kostno absorpcijo (ocenjeno na 40 do 50 % pri ženskah v postmenopavzi), ostalek pa se izloči skozi ledvice v nespremenjeni obliki.

Razpon opaženih navideznih razpolovnih časov je širok. Navidezni končni razpolovni čas je v splošnem v razponu od 10 do 72 ur. Ker so izračunane vrednosti precej odvisne od trajanja študije, uporabljenega odmerka in občutljivosti metode, je pravi končni razpolovni čas verjetno precej daljši, kar je skupno vsem difosfonatom. Zgodnje plazemske koncentracije hitro padejo, 10 % največje vrednosti dosežejo 3 ure po intravenskem dajanju in 8 ur po peroralnem dajanju.

Skupni očistek ibandronske kisline je majhen, povprečna vrednost znaša od 84 do 160 ml/min. Ledvični očistek (okoli 60 ml/min pri zdravih ženskah v postmenopavzi) znaša okoli 50 do 60 % celotnega očistka in je povezan s kreatininskim očistkom. Razlika med navideznim celokupnim in ledvičnim očistkom kaže na prevzem v kostno tkivo.

Poti izločanja ne vključujejo znanih kislinskih ali bazičnih transportnih sistemov, ki sodelujejo pri izločanju drugih zdravilnih učinkovin. Dodatno ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoencimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Spol

Farmakokinetika ibandronske kisline je pri moških in ženskah podobna.

Rasa

Za klinično pomembne medetnične razlike v razpoložljivosti ibandronske kisline med Azijci in Kavkazijci ni dokazov. Na voljo je malo podatkov za bolnike afriškega izvora.

Bolniki z ledvično okvaro

Renalni očistek ibandronske kisline pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične okvare je v linearni odvisnosti od kreatininskega očistka (CL_{Cr}).

Za bolnike z blago ali zmerno ledvično okvaro (CL_{Cr} enak ali večji kot 30 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Bolniki s hudo motnjo ledvičnega delovanja (CL_{Cr} manjši kot 30 ml/min), ki so prejeli peroralno 10 mg ibandronske kisline na dan 21 dni, so imeli 2- do 3-krat višje plazemske koncentracije kot osebe z normalno ledvično funkcijo. Celokupni očistek ibandronske kisline je bil pri teh bolnikih 44 ml/min. Po intravenskem dajanju 0,5 mg ibandronske kisline se je pri bolnikih s hudo motnjo ledvičnega delovanja celokupni očistek zmanjšal za 67 %, ledvični očistek za 77 %, nелеdvični očistek pa za 50 %. Zaradi povečane izpostavljenosti pa ni prišlo do zmanjšanja prenašanja zdravila. Zaradi omejenih kliničnih izkušenj jemanje zdravila Bondenza pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni priporočljivo (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.4). Farmakokinetika ibandronske kisline pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo so proučevali le pri majhnem številu bolnikov, ki so se zdravili s hemodializo. Farmakokinetika ibandronske kisline pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ni poznana. Zaradi omejenih podatkov ibandronske kisline pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ne smemo uporabljati.

Bolniki z jetrno okvaro (glejte poglavje 4.2)

Za bolnike z jetrno okvaro za ibandronsko kislino ni farmakokinetičnih podatkov. Jetra niso pomembna za očistek ibandronske kisline, ker se ne presnavlja, ampak izloča z renalno ekskrecijo in vstopanjem v kostno tkivo. Za bolnike z jetrno okvaro prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Starejši bolniki (glejte poglavje 4.2)

Multivariantna analiza je pokazala, da starost za vse preizkušane farmakokinetične parametre ni neodvisen dejavnik. Ker se ledvična funkcija z leti zmanjšuje, je ledvična funkcija edini dejavnik, ki ga je treba upoštevati (glejte odstavek *ledvična okvara*).

Pediatrični bolniki (glejte poglavji 4.2 in 5.1)

O uporabi zdravila Bondenza pri tej skupini bolnikov ni podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksične učinke, na primer znake poškodbe ledvic, so opazili pri psih samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Mutagenost/kancerogenost:

Kancerogenega potenciala niso opazili. Študije genotoksičnosti ne kažejo genetske aktivnosti ibandronske kisline.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja:

Specifičnih študij za 3-mesečno odmerjanje niso izvajali. V študijah z dnevnim intravenskim odmerjanjem pri podganah in kuncih, niso opazili neposrednih škodljivih vplivov na plod ali teratogenega delovanja ibandronske kisline. Pridobivanje telesne mase je bilo pri F₁ potomcih podgan zmanjšano. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah s peroralnim dajanjem je vpliv na plodnost predstavljala povečana izguba pred vgnezditvijo pri odmerkih 1 mg/kg/dan ali

večjih. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah z intravenskim dajanjem pa je ibandronska kislina zmanjšala število semenčic pri odmerkih 0,3 in 1 mg/kg/dan in zmanjšala plodnost samcev pri odmerku 1 mg/kg/dan in samic pri 1,2 mg/kg/dan. Drugi neželeni učinki ibandronske kisline v študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah so bili pričakovano značilni za to skupino zdravil (difosfonati). Vključujejo zmanjšano število vsaditvenih mest, motnje naravnega poroda (distocija) in zvečano število visceralnih sprememb (ledvični pieloureterni sindrom).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
koncentrirana očetna kislina (ledocet)
natrijev acetat trihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Bondenza, raztopine za injiciranje, ne smemo mešati z raztopinami, ki vsebujejo kalcij, ali drugimi intravensko dajanimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjene injekcijske brizge (5 ml) so iz brezbarvnega stekla tipa I, siv gumijast zamašek bata in zaporka pa sta iz s fluororesinom laminirane gume; vsebujejo 3 ml raztopine za injiciranje. Na voljo je pakiranje po 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in 1 injekcijsko iglo ali po 4 napolnjene injekcijske brizge in 4 injekcijske igle.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Kadar se zdravilo daje v obstoječe intravenske infuzijske kanale, je infuzat lahko le izotonična raztopina natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5-%) raztopina glukoze. To velja tudi za raztopine, ki se uporabljajo za spiranje metuljčka in drugih naprav.

Neuporabljeni raztopini za injekcije, brizge in injekcijske igle zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Izpust farmacevtskih izdelkov v okolje je treba zmanjšati na najnižjo možno raven.

Naslednjih točk se je treba pri uporabi in odstranjevanju injekcijskih brizg in ostalih medicinskih ostrih predmetov strogo držati:

- igle in injekcijske brizge se nikoli ne smejo uporabiti ponovno;
- uporabljenje igle in injekcijske brizge odvrzite v zabojnik za ostre predmete;
- ta zabojnik shranjujte izven dosega otrok;
- dajanju uporabljenih zabojnikov za ostre predmete v gospodinske odpadke se je treba izogibati;

- poln zabojnik odstranite v skladu z lokalnimi predpisi ali kot vam je naročil zdravstveni delavec.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23.02.2004
Datum zadnjega podaljšanja: 20.02.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Filmsko obložene tablete:

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

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi:

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel farmakovigilančne aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP v soglasju z Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernico CHMP o sistemih za obvladovanje tveganj za zdravila za uporabo v humani medicini je treba posodobljen RMP predložiti hkrati z naslednjim rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti:

- po prejemu novih informacij, ki lahko vplivajo na trenutne specifikacije varnosti zdravila, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjšanje tveganja,
- v 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (farmakovigilančnem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja),
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.

PSUR

Imetnik dovoljenja za promet bo oddajal PSUR za to zdravilo v skladu z zahtevami, opisanimi v seznamu referenčnih datumov Unije (EURD seznamu), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

• POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Bondenza 150 mg filmsko obložene tablete
ibandronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Tablete vsebujejo tudi laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
1 filmsko obložena tableta
3 filmsko obložene tablete

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne sesajte, žvečite ali drobite
Pred uporabo preberite priloženo navodilo
mesečna tableta
peroralna uporaba

1. mesec _/ _/ _ 3 filmsko obložene tablete
2. mesec _/ _/ _ 3 filmsko obložene tablete
3. mesec _/ _/ _ 3 filmsko obložene tablete
Zapišite si datum, ko boste vzeli tableto

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/03/266/003 1 filmsko obložena tableta
EU/1/03/266/004 3 filmsko obložene tablete

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILOVI PISAVI

Bondenza 150 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Bondenza 150 mg filmsko obložene tablete
ibandronska kislina

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration Ltd.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Bondenza 3 mg raztopina za injiciranje
ibandronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata) v 3 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo vsebuje tudi natrijev klorid, koncentrirano očetno kislino (ledocet), natrijev acetat trihidrat in vodo za injekcije. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga + 1 injekcijska igla
4 napolnjene injekcijske brizge + 4 injekcijske igle

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
Samo za intravensko uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/03/266/005 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/03/266/006 4 napolnjene injekcijske brizge

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVEM PISAVI

[Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Bondenza 3 mg raztopina za injiciranje
ibandronska kislina
Samo za i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3 mg/3 ml

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Bondenza

150 mg filmsko obložene tablete
ibandronska kislina

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

Načrtovanje jemanja zdravila Bondenza z nalepkami za vaš osebni koledar

1. Kaj je zdravilo Bondenza in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Bondenza
3. Kako jemati zdravilo Bondenza
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Bondenza
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Bondenza in za kaj ga uporabljamo

Bondenza spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo difosfonati. Vsebuje zdravilno učinkovino ibandronska kislino.

Zdravilo Bondenza zavre izgubo kostne mase tako, da zaustavi njeno nadaljnjo izgubo. S tem kostno maso poveča pri večini bolnic, ki ga jemljejo, čeprav same ne bodo videle ali čutile razlike. Zdravilo Bondenza pomaga zmanjšati možnost zloma. Zmanjšanje zlomov je bilo dokazano za hrbtenico, ne pa za kolke.

Zdravilo Bondenza vam je zdravnik predpisal za zdravljenje pomenopavzne osteoporoze, ker imate povečano tveganje za zlome. Osteoporoza je bolezen, zaradi katere postanejo kosti tanjše in šibkejše, kar se najpogosteje pojavlja pri ženskah po menopavzi. V menopavzi jajčniki prenehajo proizvajati ženski hormon estrogen, ki ženskam pomaga ohranjati zdravo okostje.

Prej ko nastopi menopavza, večje je tveganje za zlome pri osteoporozi. Drugi dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za zlome, so:

- premajhen vnos kalcija in vitamina D s hrano,
- kajenje ali čezmerno pitje alkohola,
- pomanjkanje hoje ali drugih telesnih aktivnosti,
- družinska obremenjenost z osteoporozo.

Zdrav način življenja vam bo prav tako pomagal, da bo vaše zdravljenje čimbolj uspešno. To vključuje

- uravnoteženo prehrano, bogato s kalcijem in vitaminom D,
- hojo ali druge telesne aktivnosti z vplivom na telesno maso,
- opustitev kajenja in zmerno pitje alkohola.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Bondenza

Ne jemljite zdravila Bondenza

- Če ste alergični na ibandronsko kislino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če imate določene težave s požiralnikom, kot je zožitev ali težave s požiranjem.
- Če ne morete stati ali pokončno sedeti vsaj eno uro (60 minut) skupaj.
- **Če imate znižano koncentracijo kalcija v krvi, ali ste jo imeli v preteklosti.** Prosimo, posvetujte se z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Nekateri ljudje morajo biti pri jemanju zdravila Bondenza še posebno previdni. Pred začetkom jemanja zdravila Bondenza se posvetujte s svojim zdravnikom:

- če imate kakršnekoli motnje presnove mineralov (kot je pomanjkanje vitamina D),
- če vaše ledvice ne delujejo normalno,
- če imate težave s požiranjem ali prebavo.
- Pred zdravljenjem ali operacijo zob povejte svojemu zobozdravniku, da se zdravite z zdravilom Bondenza.

Lahko pride do draženja, vnetja ali razjede požiralnika, pogosto s simptomi, kot so huda bolečina v prsih, huda bolečina pri požiranju hrane in/ali pitju pijače, huda slabost ali bruhanje, še posebej, če ne popijete polnega kozarca vode in/ali če se uležete prej kot v eni uri po zaužitju zdravila Bondenza. Če se pri vas pojavijo ti simptomi, prenehajte jemati zdravilo Bondenza in takoj obvestite svojega zdravnika (glejte poglavje 3).

Otroci in mladostniki

Zdravila Bondenza ne dajajte otrokom in mladostnikom mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Bondenza

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Še posebno:

- **Dodatke, ki vsebujejo kalcij, magnezij, železo ali aluminij**, ker imajo lahko vpliv na delovanje zdravila Bondenza.
- Acetilsalicilno kislino in druga nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID, ki vključujejo ibuprofen, natrijev diklofenak in naproksen) lahko dražijo želodec in črevesje. Difosfonati (kot zdravilo Bondenza) imajo lahko enak učinek. Če jemljete zdravila proti bolečini ali protivnetna zdravila med zdravljenjem z zdravilom Bondenza, bodite še posebno previdni.

Vsak mesec, ko pogoltnete tableto zdravila Bondenza, **počakajte 1 uro preden zaužijete katerokoli drugo zdravilo**, vključno z zdravili proti slabi prebavi, kalcijevimi dodatki ali vitamini.

Zdravilo Bondenza skupaj s hrano in pijačo

Ne jemljite zdravila Bondenza skupaj s hrano. Zdravilo Bondenza je manj učinkovito, če ga jemljete skupaj s hrano. **Lahko pijete vodo, drugih pijač pa ne** (glejte 3. Kako jemati zdravilo Bondenza).

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Bondenza, če ste noseči ali dojite. Če dojite, boste morda morali z dojenjem prenehati, da bi lahko jemali zdravilo Bondenza.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Lahko vozite in upravljate s stroji, ker pričakujemo, da zdravilo Bondenza nima ali ima zanemarljiv učinek na vašo sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji.

Zdravilo Bondenza vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate ali prebavljate nekaterih sladkorjev (npr. ne prenašate galaktoze, imate laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze), se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo.

3. Kako jemati zdravilo Bondenza

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Običajen odmerek zdravila Bondenza je ena tableta enkrat na mesec.

Mesečno jemanje vaše tablete

Zelo pomembno je, da natančno upoštevate ta navodila. Pripravljena so vam v pomoč, da bo tableta zdravila Bondenza lažje hitro prišla v želodec in bo možnost draženja manjša.

- **Vzemite eno tableto Bondenza 150 mg enkrat na mesec.**
- **Izberite si dan v mesecu**, ki si ga boste lahko zapomnili. Lahko izberete ali isti datum (npr. 1. v mesecu) ali isti dan (npr. prvo nedeljo v mesecu) za jemanje tablet zdravila Bondenza. Izberite dan, ki najbolj ustreza vaši rutini.
- Vzemite tableto zdravila Bondenza **vsaj 6 ur po tem, ko ste zadnjič karkoli pojedli ali pili** karkoli razen vode.
- Vzemite tableto zdravila Bondenza
 - **ko zjutraj vstanete in**
 - **preden karkoli pojedete ali popijete** (na prazen želodec).

- **Tableto pogoltnite s polnim kozarcem vode** (ne manj kot 180 ml).

Tablete **ne** vzemite z vodo z visoko vsebnostjo kalcija, sadnim sokom ali katerokoli drugo pijačo. Če obstaja skrb, da je v vodi iz pipe visok delež kalcija (trda voda), je priporočljivo uporabljati ustekleničeno vodo z nizko vsebnostjo mineralov.

- **Tableto pogoltnite celo** - ne žvečite in ne prelamljajte tablete ter ne pustite, da se raztopi v ustih.
- **Naslednjo uro (60 minut) potem, ko ste vzeli svojo tableto:**
 - **se ne ulezite**; če ne ostanete v pokončnem položaju (stoje ali sede), lahko nekaj zdravila zaide nazaj v vaš požiralnik;



- **ničesar ne jejte**;



- **ničesar ne pijte** (razen vode, če jo potrebujete);
- **ne jemljite drugih zdravil.**
- Potem, ko ste počakali eno uro, lahko zaužijete svoj prvi dnevni obrok. Ko ste se najedli, se lahko ulezete, če želite, in vzamete druga zdravila, ki jih potrebujete.

Tablet **ne** jemljite zvečer ali preden zjutraj vstanete.

Nadaljevanje jemanja zdravila Bondenza

Pomembno je, da vzamete zdravilo Bondenza vsak mesec, dokler vam ga je predpisal zdravnik. Zdravilo Bondenza lahko zdravi osteoporozo le, dokler ga jemljete.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Bondenza, kot bi smeli

Če ste po pomoti vzeli več kot eno tableto, **popijte poln kozarec mleka in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.**

Ne izzovite bruhanja in ne lezite – tako bi lahko zdravilo Bondenza dražilo vaš požiralnik.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Bondenza

Če ste pozabili vzeti tableto na jutro izbranega dne, **ne vzemite tablete pozneje v istem dnevu.** Namesto tega pogledajte v vaš koledar, kdaj je naslednji načrtovani odmerek:

Če je do vašega načrtovanega odmerka le 1 do 7 dni...

počakajte do naslednjega načrtovanega odmerka in ga vzemite kot običajno, nato jemanje tablet nadaljujte enkrat na mesec, na izbrane dni, ki ste si jih označili na koledarju.

Če je vaš načrtovani odmerek čez več kot 7 dni...

vzemite eno tableto naslednje jutro potem, ko se spomnite, nato jemanje tablet nadaljujte enkrat na mesec, na izbrane dni, ki ste si jih označili na koledarju.

Nikoli ne vzemite dveh tablet zdravila Bondenza v istem tednu.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželeno učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma se obrnite na medicinsko sestro ali zdravnika, če opazite katerega koli od spodaj naštetih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- simptomi, podobni gripi, vključno s povišano telesno temperaturo, drgetanjem in mrazenjem, občutjem neugodja, utrujenostjo, bolečino v kosteh in bolečimi mišicami ter sklepi. Obrnite se na medicinsko sestro ali zdravnika, če simptomi postanejo moteči ali trajajo več kot nekaj dni.
- izpuščaj. Morda imate alergično reakcijo na to zdravilo.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- huda bolečina v prsnem košu, huda bolečina po požiranju hrane ali pijače, huda slabost ali bruhanje, težave pri požiranju. Lahko imate hudo vnetje požiralnika, morda z ranami ali zožitvijo požiralnika.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- srbenje, otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela s težkim dihanjem,
- vztrajna bolečina in vnetje oči,
- na novo nastala bolečina, oslabelost ali neugodje v stegnih, kolku ali dimljah. Lahko imate zgodnje znake možnega neobičajnega zloma stegenice.

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- bolečina ali rana v vaših ustih ali čeljusti. Lahko imate zgodnje znake resnih težav s čeljustmi (nekrozo (mrtvo kostno tkivo) v čeljustnicah);
- resna, možno življenjsko ogrožujoča alergična reakcija.

Drugi možni neželeni učinki

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol,
- zgaga, neugodje pri požiranju, bolečina v želodcu ali trebuhu (lahko zaradi vnetja želodca), slaba prebava, slabost, driska,
- mišični krči, togost v sklepih ali okončinah.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- omotica,
- napenjanje (vetrovi, občutek napihnjenosti),
- bolečina v hrbtu,
- občutek utrujenosti in izčrpanosti.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- vnetje dvanajstnika (začetnega dela črevesa), ki povzroča bolečino v trebuhu,
- koprivnica.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje zdravila Bondenza

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake Uporabno do. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Bondenza

- Zdravilna učinkovina je ibandronska kislina. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).
- Pomožne snovi so:

jedro tablete: laktoza monohidrat, povidon, mikrokristalna celuloza, krospovidon, stearinska kislina in brezvoden koloidni silicijev dioksid;

obloga tablet: hipromeloza, titanov dioksid (E 171), smukec in makrogol 6000.

Izgled zdravila Bondenza in vsebina pakiranja

Bondenza tablete so bele do sivo bele barve, podolgovate oblike z oznako "BNVA" na eni strani in "150" na drugi strani. Na voljo so v pretisnih omotih v pakiranju po 1 ali 3 tablete.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 1 23 446 800

Česká republika

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

Malta

(glejte Velika Britanija)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 112 401

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

G.A Stamatis & Co.(Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 -6 7 039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano { MM/LLLL }

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

BESEDILO NALEPK

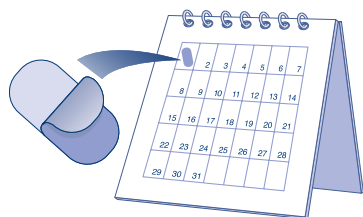
NAČRTOVANJE JEMANJA ZDRAVILA BONDENZA

Odmerek zdravila Bondenza je ena tableta enkrat na mesec. Izberite en dan v mesecu, ki si ga boste najlaže zapomnili:

- ali isti datum (npr. 1. v mesecu),
- ali isti dan (npr. prvo nedeljo v mesecu).

Uporabite spodnje nalepke, da si označite te datume na svojem koledarju.

Ko vzamete tableto, nalepko obkljukajte.



NALEPKE ZA VAŠ OSEBNI KOLEDAR

Mesečna tableta Mesečna tableta Mesečna tableta

Bondenza Bondenza Bondenza

Pomembno je, da nadaljujete mesečno jemanje Bonvive.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Bondenza 3 mg raztopina za injiciranje ibandronska kislina

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Bondenza in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Bondenza
3. Kako prejemati zdravilo Bondenza
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Bondenza
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Bondenza in za kaj ga uporabljamo

Bondenza spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo difosfonati. Vsebuje zdravilno učinkovino ibandronsko kislino.

Zdravilo Bondenza zavre izgubo kostne mase tako, da zaustavi njeno nadaljnjo izgubo. S tem kostno maso poveča pri večini bolnic, ki ga jemljejo, čeprav same ne bodo videle ali čutile razlike. Zdravilo Bondenza pomaga zmanjšati možnost zloma. Zmanjšanje zlomov je bilo dokazano za hrbtenico, ne pa za kolke.

Bondenza 3 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je raztopina za intravensko injiciranje, ki jo daje zdravstveno osebje. **Zdravila Bondenza si ne injicirajte sami.**

Zdravilo Bondenza vam je zdravnik predpisal za zdravljenje pomenopavzne osteoporoze, ker imate povečano tveganje za zlome. Osteoporoza je bolezen, zaradi katere postanejo kosti tanjše in šibkejšje, kar se najpogosteje pojavlja pri ženskah po menopavzi. V menopavzi jajčniki prenehajo proizvajati ženski hormon estrogen, ki ženskam pomaga ohranjati zdravo okostje.

Prej ko nastopi menopavza, večje je tveganje za zlome pri osteoporozi. Drugi dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za zlome, so:

- premajhen vnos kalcija in vitamina D s hrano,
- kajenje cigaret ali čezmerno pitje alkohola,
- pomanjkanje hoje ali drugih telesnih aktivnosti,
- družinska obremenjenost z osteoporozo.

Zdrav način življenja vam bo prav tako pomagal, da bo vaše zdravljenje čimbolj uspešno. To vključuje

- uravnoteženo prehrano, bogato s kalcijem in vitaminom D,
- hojo ali druge telesne aktivnosti z vplivom na telesno maso,
- opustitev kajenja in zmerno pitje alkohola.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Bondenza

Ne prejemajte zdravila Bondenza:

- če imate znižano koncentracijo kalcija v krvi, ali ste jo imeli v preteklosti. Prosimo, posvetujte se z zdravnikom;
- če ste alergični na ibandronsko kislino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Nekateri bolniki morajo biti pri prejetju zdravila Bondenza še posebno previdni. Preden boste prejeli zdravilo Bondenza se posvetujte s svojim zdravnikom:

- če imate ali ste kdaj imeli težave z ledvicami, oslajeno ledvično delovanje, ste potrebovali dializo ali pa imate katerokoli drugo bolezen, ki lahko vpliva na ledvice;
- če imate kakršne koli motnje presnove mineralov (kot je pomanjkanje vitamina D).
- Med zdravljenjem z zdravilom Bondenza morate jemati dodatke kalcija in vitamina D. Obvestite svojega zdravnika, če to ni mogoče.
- Pred zdravljenjem bolezni ali operacijo zob povejte svojemu zobozdravniku, da se zdravite z zdravilom Bondenza.
- Če imate težave s srcem in vam je zdravnik omejil dnevni vnos tekočine.

Pri bolnikih zdravljenih z intravensko ibandronsko kislino so poročali o primerih resnih, včasih smrtnih, alergijskih reakcij.

Če se pri vas pojavi eden izmed naslednjih simptomov, kot je kratka sapa/težko dihanje, utesnjen občutek v grlu, otekel jezik, omotica, občutek izgube zavesti, rdečica ali zatekanje obraza, izpuščaj po telesu, slabost in bruhanje, morate nemudoma obvestiti svojega zdravnika ali medicinsko sestro (glejte poglavje 4).

Otroci in mladostniki

Zdravilo Bondenza se ne sme uporabljati pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Bondenza

Obvestite svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali če obstaja možnost, da bi lahko zanosili, ne smete prejemati zdravila Bondenza. Če dojite, boste morali z dojenjem prenehati, da bi lahko prejemali zdravilo Bondenza.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Lahko vozite in upravljate s stroji, ker pričakujemo, da zdravilo Bondenza nima ali ima zanemarljiv učinek na vašo sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji.

Zdravilo Bondenza vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek (3 ml), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako prejemati zdravilo Bondenza

Priporočeni odmerek zdravila Bondenza za intravensko injiciranje je 3 mg (1 napolnjena injekcijska brizga) vsake 3 mesece.

Injekcije mora v veno dajati zdravnik ali usposobljeni zdravstveni delavec. Ne dajajte si jih sami.

Raztopina za injiciranje se sme dajati le v veno in nikamor drugam v telo.

Nadaljevanje prejemanja zdravila Bondenza

Za najboljši izkoristek zdravljenja je pomembno, da nadaljujete s prejemanjem zdravila Bondenza vsake 3 mesece, dokler vam je zdravljenje predpisal zdravnik. Zdravilo Bondenza lahko zdravi osteoporozo le, dokler nadaljujete z uporabo zdravila, čeprav ne boste videli ali čutili razlike.

Jemati morate dodatke kalcija in vitamina D, kot vam jih je priporočal zdravnik.

Če so vam dali večji odmerek zdravila Bondenza, kot bi smeli

To lahko povzroči nizke koncentracije kalcija, fosforja ali magnezija v krvi. Vaš zdravnik lahko popravi te spremembe, tako da vam da injekcijo s temi minerali.

Če ste pozabili odmerek zdravila Bondenza

Dogovoriti se morate za termin za naslednjo injekcijo takoj, ko je mogoče. Po tem se vrnite na običajno shemo odmerjanja, ki je vsake 3 mesece od dneva zadnje injekcije.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma se obrnite na medicinsko sestro ali zdravnika, če opazite katerega koli od spodaj naštetih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- simptomi, podobni gripi, vključno s povišano telesno temperaturo, drgetanjem in mraženjem, občutjem neugodja, utrujenostjo, bolečino v kosteh in bolečimi mišicami ter sklepi. Obrnite se na medicinsko sestro ali zdravnika, če simptomi postanejo moteči ali trajajo več kot nekaj dni.
- izpuščaj. Morda imate alergično reakcijo na to zdravilo.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- srbenje, otekanje obraza, ustnic, jezika in zrela s težkim dihanjem,
- vztrajna bolečina in vnetje oči (če traja dlje),
- na novo nastala bolečina, šibkost ali neugodje v stegnih, kolku ali dimljah. Lahko imate zgodnje znake možnega neobičajnega zloma stegenice.

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- bolečina ali rana v vaših ustih ali čeljusti. Lahko imate zgodnje znake resnih težav s čeljustmi (nekrozo (mrtvo kostno tkivo) v čeljustnicah);
- resna, možno življenjsko ogrožujoča alergična reakcija (glejte poglavje 2).

Drugi možni neželeni učinki

Pogosti (pojavi se pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol,
- bolečina v želodcu (kot je npr. gastritis) ali trebuhu, slaba prebava, slabost, driska ali zaprtje,
- bolečina v mišicah sklepov ali hrbtu,
- občutek utrujenosti in izčrpanosti.

Občasni (pojavi se pri največ 1 od 100 bolnikov):

- vnetje vene,
- bolečina ali poškodba na mestu injiciranja,
- bolečina v kosteh,
- občutek šibkosti.

Redki (pojavijo se pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- koprivnica.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje zdravila Bondenza

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake Uporabno do in na brizgi poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Oseba, ki daje zdravilo mora neuporabljeno raztopino, uporabljeno brizgo in injekcijsko iglo zavreči, slednji v za to primerno posodo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Bondenza

- Zdravilna učinkovina je ibandronska kislina. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3 mg ibandronske kisline v 3 ml raztopine (v obliki natrijevega monohidrata).
- Pomožne snovi so natrijev klorid, očetna kislina, natrijev acetat trihidrat in voda za injekcije.

Izgled zdravila Bondenza in vsebina pakiranja

Bondenza 3 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je bistra, brezbarvna raztopina. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3 ml raztopine. Bondenza je na voljo v pakiranju po 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in 1 injekcijsko iglo ali po 4 napolnjene injekcijske brizge in 4 injekcijske igle.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

(glejte Velika Britanija)

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 112 401

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Faes Farma, S.A.

Tel: +34 - 94 481 83 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Tel: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

G.A Stamatis & Co.(Cyprus) Ltd

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 -6 7 039831

United Kingdom

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Navodilo je bilo nazadnje revidirano { MM/LLLL }

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENO OSEBJE

Prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za več informacij.

Dajanje zdravila Bondenza 3 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi:

Bondenza 3 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi se daje intravensko 15 do 30 sekund.

Raztopina je dražeča, zato moramo zdravilo dajati izključno intravensko. Če nepazljivo injiciramo v tkiva okoli vene, lahko bolniki izkusijo lokalno draženje, bolečino in vnetje na mestu vboda.

Zdravila Bondenza 3 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi ~~ne smemo~~ mešati z raztopinami, ki vsebujejo kalcij (kot je raztopina Ringerjevega laktata, kalcijev heparin) ali drugimi intravensko dajanimi zdravili. Ker zdravilo Bondenza dajemo skozi obstoječi intravenski infuzijski kanal, je intravenski infuzat lahko le izotonična raztopina natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5-%) raztopina glukoze.

Izpuščeni odmerki:

Če bolnik odmerki izpusti, mu je treba injekcijo dati takoj, ko je mogoče. Po tem morajo biti injekcije načrtovane vsake 3 mesece od dneva zadnje injekcije.

Preveliko odmerjanje:

Specifičnih informacij o zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Bondenza ni na voljo.

Glede na poznavanje te skupine učinkovin se lahko intravensko preveliko odmerjanje kaže v hipokalcemiji, hipofosfatemiji in hipomagnezemiji, kar lahko povzroči parestezijo. V hudih primerih bo morda potrebna intravenska infuzija ustreznih odmerkov kalcijevega glukonata, kalijevega ali natrijevega fosfata in magnezijevega sulfata.

Splošni nasveti:

Bondenza 3 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi lahko kot drugi intravensko dajani difosfonati povzroči prehodno zmanjšanje koncentracije kalcija v serumu.

Hipokalcemijo in druge motnje v kosteh in presnovi mineralov moramo prepoznati in učinkovito zdraviti pred začetkom intravenskega zdravljenja z zdravilom Bondenza. Primeren vnos kalcija in vitamina D je pomemben pri vseh bolnikih. Vsi bolniki morajo prejemati dodatke kalcija in vitamina D.

Bolnike, ki imajo sočasno še druge bolezni ali jemljejo zdravila z možnimi neželenimi učinki za ledvice, je treba med zdravljenjem redno spremljati v skladu z dobro medicinsko prakso.

Neuporabljeno raztopino za injiciranje, brizge in injekcijske igle zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.