

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bonviva 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις: Περιέχει 154.6 mg άνυδρης λακτόζης (ισοδύναμο με 162,75 mg λακτόζης μονοϋδρικής) .

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο

Δισκία λευκά έως υπόλευκα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, επιμήκους σχήματος, με ένδειξη “BNVA” στη μία πλευρά και “150” στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (βλ. παράγραφο 5.1).

Έχει αποδειχθεί μείωση του κινδύνου εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων, η αποτελεσματικότητα σε κατάγματα αυχένος του μηριαίου οστού δεν έχει τεκμηριωθεί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 150 mg μία φορά το μήνα. Κατά προτίμηση, το δισκίο πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ημερομηνία κάθε μήνα.

Το Bonviva πρέπει να λαμβάνεται μετά από ολονύκτια νηστεία (τουλάχιστον 6 ωρών) και 1 ώρα πριν την πρώτη ημερήσια λήψη τροφής ή υγρού ροφήματος (εκτός από νερό) (βλ. παράγραφο 4.5) ή κάθε άλλου από στόματος φαρμακευτικού προϊόντος ή συμπληρώματος (συμπεριλαμβανομένου του ασβεστίου).

Σε περίπτωση που μια δόση χαθεί, οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να λάβουν ένα δισκίο Bonviva 150 mg το επόμενο πρωί αφού θυμήθηκαν το δισκίο, εκτός εάν ο χρόνος έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι εντός 7 ημερών.

Κατόπιν, οι ασθενείς πρέπει να συνεχίσουν να παίρνουν τη δόση τους μια φορά το μήνα στην αρχικώς προγραμματισμένη ημερομηνία.

Εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι εντός 7 ημερών, οι ασθενείς πρέπει να περιμένουν μέχρι την επόμενη δόση τους και κατόπιν να συνεχίσουν να παίρνουν ένα δισκίο μια φορά το μήνα σύμφωνα με το αρχικό πρόγραμμα.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να λάβουν δυο δισκία εντός της ίδιας εβδομάδας.

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματικώς ασβέστιο και / ή βιταμίνη D εάν η πρόσληψη μέσω της τροφής είναι ανεπαρκής (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.5).

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά για την οστεοπόρωση δεν έχει τεκμηριωθεί. Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεκτιμάται περιοδικά με βάση τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους του Bonvina για κάθε ασθενή ξεχωριστά, ιδιαίτερα μετά από 5 ή περισσότερα χρόνια χρήσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Το Bonvina δε συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 30 ml/min, λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης που ισούται ή υπερβαίνει τα 30 ml/min.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός (>65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Bonvina στα παιδιά κάτω των 18 ετών, και το Bonvina δε μελετήθηκε σε αυτόν τον πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.1 και παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Για χορήγηση από το στόμα.

- Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό (180 έως 240 ml) ενώ η ασθενής κάθεται ή στέκεται σε όρθια θέση. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται νερό με υψηλή συγκέντρωση ασβεστίου. Σε περίπτωση αμφιβολίας σχετικά με πιθανά υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο νερό βρύσης (σκληρό νερό), συνιστάται η χρήση εμφιαλωμένου νερού με χαμηλή περιεκτικότητα σε ανόργανα στοιχεία.
- Οι ασθενείς δεν πρέπει να ξαπλώσουν για 1 ώρα μετά τη λήψη του Bonvina
- Το νερό είναι το μόνο υγρό που πρέπει να λαμβάνεται με το Bonvina.
- Οι ασθενείς δεν πρέπει να μασούν ή να πιπιλίζουν το δισκίο λόγω της δυνατότητας πρόκλησης στοματοφαρυγγικής εξέλκωσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στο ιβανδρονικό οξύ ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Υπασβεσταιμία
- Ανωμαλίες του οισοφάγου, οι οποίες καθυστερούν την οισοφαγική κένωση όπως στένωση ή αχαλασία
- Ανικανότητα ενός ατόμου να στέκεται ή να κάθεται σε όρθια θέση για τουλάχιστον 60 λεπτά

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπασβεσταιμία

Υπάρχουσα υπασβεσταιμία πρέπει να διορθώνεται πριν την έναρξη της θεραπείας με Bonvina. Άλλες διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανοργάνων στοιχείων πρέπει επίσης να αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά. Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντική για όλες τις ασθενείς.

Ερεθισμός του γαστρεντερικού σωλήνα

Τα από του στόματος χορηγούμενα διφωσφονικά μπορεί να προκαλέσουν τοπικό ερεθισμό στο βλεννογόνο του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος. Εξαιτίας αυτών των ενδεχόμενων ερεθιστικών δράσεων και της πιθανότητας επιδείνωσης της υποκείμενης νόσου πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το Bonvina χορηγείται σε ασθενείς με ενεργά προβλήματα του ανώτερου

γαστρεντερικού συστήματος (π.χ. γνωστός οισοφάγος Barrett, δυσφαγία, άλλες οισοφαγικές νόσοι, γαστρίτιδα, δωδεκαδακτυλίτιδα ή έλκη).

Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως οισοφαγίτιδα, οισοφαγικά έλκη και οισοφαγικές διαβρώσεις, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρές και χρήζουσες εισαγωγή σε νοσοκομείο, σπανίως με αιμορραγία ή ακολουθούμενες από οισοφαγική στένωση ή διάτρηση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με από του στόματος χορηγούμενα διφωσφονικά. Ο κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στον οισοφάγο εμφανίζεται μεγαλύτερος σε ασθενείς που δε συμμορφώνονται με τις δοσολογικές οδηγίες και/ή συνεχίζουν να λαμβάνουν από του στόματος διφωσφονικά μετά την εκδήλωση συμπτωμάτων που υποδηλώνουν ερεθισμό του οισοφάγου. Οι ασθενείς πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί και να μπορούν να συμμορφώνονται με τις δοσολογικές οδηγίες (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ιατροί πρέπει να επαγρυπνούν για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα που αποτελούν ένδειξη πιθανής αντίδρασης από τον οισοφάγο και οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να διακόψουν τη λήψη Bonivina και να ζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν αναπτύξουν δυσφαγία, οδυνοφαγία, οπισθοστερνικό άλγος ή πρωτοεμφανιζόμενο ή επιδεινούμενο προκάρδιο άλγος.

Παρόλο που δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών με τη χρήση από του στόματος διφωσφονικών, κάποια σοβαρά και με επιπλοκές.

Επειδή αμφότερα τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φαρμακευτικά προϊόντα και τα διφωσφονικά έχουν συσχετισθεί με ερεθισμό του γαστρεντερικού, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση.

Οστεονέκρωση της γνάθου

Έχει αναφερθεί πολύ σπάνια οστεονέκρωση της γνάθου μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που ελάμβαναν Bonivina για οστεοπόρωση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η έναρξη της θεραπείας ή μίας νέας φάσης θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει σε ασθενείς με μη επουλωμένες ανοιχτές βλάβες των μαλακών μορίων στο στόμα.

Συνιστάται μία οδοντιατρική εξέταση με προληπτική οδοντιατρική και μία ατομική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου πριν τη θεραπεία με Bonivina σε ασθενείς με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου.

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν όταν εκτιμάται ο κίνδυνος ασθενούς να αναπτύξει οστεονέκρωση της γνάθου:

- Δραστικότητα φαρμακευτικού προϊόντος η οποία αναστέλλει την απορρόφηση του οστού (υψηλότερος κίνδυνος για εξαιρετικά δραστικές ενώσεις), οδός χορήγησης (υψηλότερος κίνδυνος για παρεντερική χορήγηση) και αθροιστική δόση της θεραπείας για την απορρόφηση του οστού
- Καρκίνος, καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας (π.χ. αναιμία, διαταραχές της πήκτικότητας, λοίμωξη), κάπνισμα
- Ταυτόχρονες θεραπείες: κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπεία, αναστολείς αγγειογένεσης, ακτινοθεραπεία στο κεφάλι και το λαιμό
- Ανεπαρκής στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, ανεπαρκώς τοποθετημένη οδοντοστοιχία, ιστορικό οδοντικής νόσου, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες π.χ. εξαγωγή οδόντος

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να προτρέπονται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να κάνουν τακτικούς οδοντιατρικούς ελέγχους και να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε στοματικά συμπτώματα όπως οδοντική κινητικότητα, πόνος ή πρήξιμο, ή μη επούλωση των ελκών ή έκκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Bonivina. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες θα πρέπει να γίνονται μόνο μετά από προσεκτική θεώρηση και θα πρέπει να αποφεύγονται πολύ κοντά στη χορήγηση του Bonivina.

Το πλάνο διαχείρισης ασθενών οι οποίοι αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου θα πρέπει να γίνεται σε στενή συνεργασία μεταξύ του θεράποντος γιατρού και του οδοντιάτρου ή του στοματικού χειρουργού με ειδίκευση στην οστεονέκρωση της γνάθου. Προσωρινή διακοπή της θεραπείας με

Bonivina θα πρέπει να εξετάζεται μέχρι την υποχώρηση της κατάστασης και μέχρι οι συνεισφέροντες παράγοντες κινδύνου να μετριασθούν, όπου είναι δυνατόν.

Οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου

Η οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου έχει αναφερθεί με διφωσφονικά, κυρίως σε συσχέτιση με μακροχρόνια θεραπεία. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου περιλαμβάνουν τη χρήση στεροειδών και τη χημειοθεραπεία και/ή τοπικούς παράγοντες κινδύνου όπως λοίμωξη ή τραύμα. Η πιθανότητα οστεονέκρωσης του εξωτερικού ακουστικού πόρου θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά οι οποίοι εμφανίζουν συμπτώματα των ώτων συμπεριλαμβανομένων χρόνιων λοιμώξεων του ωτός.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου έχουν αναφερθεί με θεραπεία με διφωσφονικά, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία για την οστεοπόρωση. Αυτά τα εγκάρσια ή μικρά λοξά κατάγματα μπορούν να συμβούν οπουδήποτε κατά μήκος του μηριαίου οστού, από ακριβώς κάτω από τον ελάσσονα τροχαντήρα μέχρι και ακριβώς επάνω από το υπερκονδύλιο κύρτωμα. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό και μερικοί ασθενείς βιώνουν πόνο στο μηρό ή στη βουβωνική χώρα, που συνδέεται συχνά με απεικονιστικά ευρήματα των καταγμάτων κόπωσης, εβδομάδες ή και μήνες πριν παρουσιάσουν πλήρες κάταγμα μηριαίου. Τα κατάγματα είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου το αντίπλευρο μηριαίο οστό πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν διφωσφονικά και που έχουν υποστεί κάταγμα του μηριαίου άξονα. Πτωχή επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει επίσης αναφερθεί. Η διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι έχουν άτυπο κάταγμα μηριαίου θα πρέπει να εκτιμηθεί εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενούς, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του κινδύνου οφέλους.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται ώστε να αναφέρουν οποιοδήποτε πόνο στο μηρό, στο ισχίο ή στη βουβωνική χώρα και κάθε ασθενής που παρουσιάζει αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αξιολογείται για ατελές κάταγμα του μηριαίου (βλέπε ενότητα 4.8).

Άτυπα κατάγματα άλλων μακρών οστών

Άτυπα κατάγματα άλλων μακρών οστών, όπως της ωλένης και της κνήμης, έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία. Όπως και με τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού, αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από ελάχιστο ή καθόλου τραύμα και ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν προδρομικό πόνο πριν παρουσιάσουν ολοκληρωμένο κάταγμα. Σε περιπτώσεις κατάγματος της ωλένης, αυτό μπορεί να σχετίζεται με επαναλαμβανόμενη φόρτιση που συνδέεται με τη μακροχρόνια χρήση βοηθημάτων βάδισης (βλ. ενότητα 4.8).

Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας, το Bonivina δε συνιστάται σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη κάτω των 30 ml/min (βλ. παράγραφο 5.2).

Δυσανεξία στη γαλακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπίδραση φαρμακευτικού προϊόντος –τροφής

Η βιοδιαθεσιμότητα του από στόματος ιβανδρονικού οξέος γενικώς μειώνεται παρουσία τροφής. Ειδικότερα, θεωρείται πιθανό τα προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο, συμπεριλαμβανομένου του γάλακτος, και άλλα πολυσθενή κατιόντα (όπως αργίλιο, μαγνήσιο, σίδηρο), να παρεμβαίνουν στην απορρόφηση του Bonivina, γεγονός που συμφωνεί με ευρήματα σε μελέτες σε πειραματόζωα. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς πρέπει να ακολουθούν ολονύκτια νηστεία (τουλάχιστον 6 ωρών) πριν τη λήψη του Bonivina και να παραμένουν νηστικές για 1 ώρα μετά τη λήψη του Bonivina (βλ. παράγραφο 4.2).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Οι μεταβολικές αλληλεπιδράσεις δε θεωρούνται πιθανές, δεδομένου ότι το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισοένζυμα του P450 στους ανθρώπους, ενώ έχει καταδειχθεί ότι δεν επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 σε επίμυες (βλέπε παράγραφο 5.2). Το ιβανδρονικό οξύ απομακρύνεται μόνο μέσω νεφρικής αποβολής και δεν υφίσταται καμία βιομετατροπή.

Συμπληρώματα ασβεστίου, αντιόξινα και ορισμένα από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν πολυσθενή κατίοντα

Τα συμπληρώματα ασβεστίου, τα αντιόξινα και ορισμένα από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν πολυσθενή κατίοντα (όπως αργίλιο, μαγνήσιο, σίδηρο), θεωρείται πιθανό να παρεμβαίνουν στην απορρόφηση του Bonvina. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν άλλα από στόματος φαρμακευτικά προϊόντα για τουλάχιστον 6 ώρες πριν τη λήψη του Bonvina και για 1 ώρα μετά τη λήψη του Bonvina.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και ΜΣΑΦ

Εφόσον το Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΗΣΥΦΑ) και τα διφωσφονικά σχετίζονται με ερεθισμό του γαστρεντερικού σωλήνα, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναστολείς H₂ ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Περισσότερες από 1500 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη BM 16549 σύγκρισης μηνιαίων δοσολογικών σχημάτων με το ημερήσιο δοσολογικό σχήμα ιβανδρονικού οξέος, από τις οποίες το 14 % και 18 % χρησιμοποιούσε αναστολείς ισταμίνης (H₂) ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων, μετά από ένα και δύο έτη αντίστοιχα. Μεταξύ αυτών των ασθενών, η συχνότητα εμφάνισης συμβαμάτων από τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα σε ασθενείς υπό θεραπεία με Bonvina 150 mg μια φορά το μήνα ήταν παρόμοια με εκείνη σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως.

Σε υγιείς άρρενες εθελοντές και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η ενδοφλέβια χορήγηση ρανιτιδίνης επέφερε αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του ιβανδρονικού οξέος κατά 20 % περίπου, πιθανώς λόγω μείωσης της γαστρικής οξύτητας. Ωστόσο, επειδή η αύξηση αυτή ευρίσκεται εντός των φυσιολογικών ορίων μεταβλητότητας της βιοδιαθεσιμότητας του ιβανδρονικού οξέος, δε θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση Bonvina με H₂-ανταγωνιστές ή άλλες δραστικές ουσίες που αυξάνουν το γαστρικό pH.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το Bonvina προορίζεται για χρήση μόνο από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και δεν πρέπει να λαμβάνεται από γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του ιβανδρονικού οξέος σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε επίμυες έχουν δείξει κάποια τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το Bonvina δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ιβανδρονικό οξύ απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε θηλάζοντες επίμυες, έχουν δείξει παρουσία χαμηλών επιπέδων ιβανδρονικού οξέος στο γάλα.

Το Bonvina δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του ιβανδρονικού οξέος στους ανθρώπους. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με από του στόματος χορήγηση το ιβανδρονικό οξύ μείωσε την γονιμότητα. Σε μελέτες με αρουραίους με ενδοφλέβια χορήγηση, το ιβανδρονικό οξύ μείωσε τη γονιμότητα σε υψηλές ημερήσιες δόσεις. (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Με βάση το φαρμακοδυναμικό και φαρμακοκινητικό προφίλ και τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες αναμένεται ότι το Bonvina έχει μηδενική ή αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη προφίλ ασφαλείας

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν είναι η αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία, τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού, η οστεονέκρωση της γνάθου, ο ερεθισμός του γαστρεντερικού σωλήνα, η φλεγμονή των οφθαλμών (βλέπε παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» και παράγραφο 4.4).

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αρθραλγία και γριπώδες σύνδρομο. Τα συμπτώματα αυτά συσχετίζονται, συνήθως, με την πρώτη δόση, έχουν γενικά μικρή διάρκεια, είναι ήπια ή μέτρια σε ένταση, και συνήθως υποχωρούν κατά τη συνέχιση της θεραπείας, χωρίς να απαιτούνται μέτρα αποκατάστασης (ανατρέξτε στην παράγραφο «Γριπώδης Συνδρομή»).

Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται μία πλήρης λίστα των γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ασφάλεια της από του στόματος θεραπείας με ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως αξιολογήθηκε σε 1251 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε 4 κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο με τη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών να προέρχονται από την πιλοτική μελέτη καταγμάτων διάρκειας τριών ετών (MF4411).

Σε μελέτη διάρκειας 2 ετών σε μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (BM 16549) η συνολική ασφάλεια του Bonvina 150 mg μια φορά το μήνα και ιβανδρονικού οξέος 2,5 mg ημερησίως ήταν παρόμοιες. Το συνολικό ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν 22,7% και 25,0% για το Bonvina 150 mg μια φορά το μήνα μετά από ένα και δύο έτη αντίστοιχα. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν διεκόπη η θεραπεία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA και κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), άγνωστες (δεν είναι δυνατή η αξιολόγησή τους από τα διαθέσιμα στοιχεία). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ελάμβαναν Boniva 150 mg μηνιαίως ή ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως στις μελέτες Φάσης III BM16549 και MF4411 και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Παρόξυνση βρογχικού άσθματος	Αντίδραση υπερευαισθησίας	Αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία*†	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπασβεστιαμία†			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη			
Οφθαλμικές διαταραχές			Φλεγμονή οφθαλμών*†		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος*	Οισοφαγίτιδα αΓαστρίτιδα , Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμη-ση, Δυσπεψία, Διάρροια, Κοιλιακό άλγος, Ναυτία	Οισοφαγίτιδα συμπεριλαμβανομένων εξελκώσεων ή στενωμάτων του οισοφάγου και δυσφαγίας, Έμετος, Μετεωρισμός	Δωδεκαδακτυλίτιδα		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα		Αγγειοοίδημα, Οίδημα προσώπου, Κνίδωση	Σύνδρομο Stevens-Johnson †, Πολύμορφο ερύθημα†, Δερματίτιδα πομφολυγώδης†	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, Μυαλγία, Μυοσκελετικός πόνος, Μυϊκή κράμπα, Μυοσκελετική δυσκαμψία	Οσφυαλγία	Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου†	Οστεονέκρωση της γνάθου*† Οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη αντίδραση της τάξης των διφοσφωνικών)	Άτυπα κατάγματα μακρών οστών εκτός του μηριαίου οστού
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Γριππώδης συνδρομή*	Κόπωση			

* Βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω

†Προσδιορίστηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από το γαστρεντερικό σύστημα

Στη μελέτη θεραπείας με χορήγηση μια φορά το μήνα συμπεριελήφθησαν ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό γαστρεντερικής νόσου συμπεριλαμβανομένων ασθενών με πεπτικό έλκος χωρίς πρόσφατη αιμορραγία ή νοσηλεία και ασθενείς με δυσπεψία ή παλινδρόμηση φαρμακευτικώς ελεγχόμενες. Στις ασθενείς αυτές, δεν υπήρξε διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων από τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα με το δοσολογικό σχήμα των 150 mg μια φορά το μήνα συγκριτικά με το δοσολογικό σχήμα των 2,5 mg ημερησίως.

Γριπώδης συνδρομή

Η γριπώδης συνδρομή περιλαμβάνει συμβάματα που αναφέρονται ως αντίδραση οξείας φάσης ή συμπτώματα που συμπεριλαμβάνουν μυαλγία, αρθραλγία, πυρετό, ρίγη, κόπωση, ναυτία, απώλεια όρεξης ή οστικό πόνο.

Οστεονέκρωση της γνάθου

Περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου έχουν αναφερθεί, κυρίως σε καρκινικούς ασθενείς υπό θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν την απορρόφηση του οστού, όπως ιβανδρονικό οξύ (βλέπε παράγραφο 4.4). Περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου έχουν αναφερθεί για το ιβανδρονικό οξύ μετά την κυκλοφορία.

Άτυπα υποτροχαντήρια και διαφυσιακά κατάγματα του μηριαίου οστού

Αν και η παθοφυσιολογία είναι αβέβαιη, στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο άτυπων υποτροχαντηριακών και διαφυσιακών καταγμάτων του μηριαίου οστού με μακροχρόνια θεραπεία με διφωσφονικά για μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, ιδίως μετά από τρία έως πέντε έτη χρήσης. Ο απόλυτος κίνδυνος άτυπων υποτροχαντηριακών και διαφυσιακών καταγμάτων των μακρών οστών (ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των διφωσφονικών) παραμένει πολύ χαμηλός.

Οφθαλμική φλεγμονή

Περιστατικά οφθαλμικής φλεγμονής, όπως η ραγοειδίτιδα, η επισκληρίτιδα και η σκληρίτιδα έχουν αναφερθεί με το ιβανδρονικό οξύ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα συμβάντα αυτά δεν υποχώρησαν μέχρι τη διακοπή του ιβανδρονικού οξέος.

Αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία

Περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ χορηγούμενο ενδοφλεβίως.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με Bonvina. Ωστόσο, βάσει των γνώσεων για αυτή την κατηγορία δραστικών ουσιών, η από στόματος υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα (όπως στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή έλκος) ή υπασβεστιαμία. Πρέπει να χορηγείται γάλα ή αντιόξινα με σκοπό τη δέσμευση του Bonvina και τυχόν ανεπιθύμητες αντιδράσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά. Εξαιτίας του κινδύνου ερεθισμού του οισοφάγου, δεν πρέπει να προκαλείται έμετος και η ασθενής πρέπει να παραμένει σε όρθια θέση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία παθήσεων των οστών, διφωσφονικά, κωδικός ATC: M05-BA06

Μηχανισμός δράσης

Το ιβανδρονικό οξύ είναι ένα διφωσφονικό με υψηλή δραστηριότητα, που ανήκει στην ομάδα των διφωσφονικών που περιέχουν άζωτο, τα οποία δρουν εκλεκτικά στον οστίτη ιστό και αναστέλλουν ειδικώς την οστεοκλαστική δραστηριότητα, χωρίς απευθείας δράση στο σχηματισμό των οστών. Δεν παρεμβαίνει στη συγκέντρωση των οστεοκλαστών. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, το ιβανδρονικό οξύ επιφέρει προοδευτική καθαρή αύξηση της οστικής μάζας και μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων, μέσω της μείωσης του αυξημένου ρυθμού καταβολισμού των οστών προς προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα.

Φαρμακοδυναμικές δράσεις

Η φαρμακοδυναμική δράση του ιβανδρονικού οξέος συνίσταται στην αναστολή της οστικής απορρόφησης. *In vivo*, το ιβανδρονικό οξύ προλαμβάνει την πειραματικά προκαλούμενη καταστροφή των οστών από τη διακοπή της λειτουργίας των γονάδων, τα ρετινοειδή, τους όγκους ή τα εκχυλίσματα όγκων. Σε νεαρούς (ταχέως αναπτυσσόμενους) επίμυες, η ενδογενής οστική απορρόφηση αναστέλλεται επίσης, επιφέροντας αύξηση της φυσιολογικής οστικής μάζας συγκριτικά με πειραματόζωα που δεν έχουν λάβει το φάρμακο.

Σε μοντέλα πειραματόζωων επιβεβαιώθηκε ότι το ιβανδρονικό οξύ είναι ένας πολύ ισχυρός αναστολέας της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Σε αναπτυσσόμενους επίμυες, δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη διαταραχής της εναπόθεσης ανοργάνων στοιχείων, ακόμη και σε δόσεις που υπερέβαιναν τις 5.000 φορές πάνω από εκείνη που απαιτείται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Αμφότερα τα σχήματα ημερήσιας και διαλείπουσας (με παρατεταμένα διαστήματα χωρίς φάρμακο) μακροχρόνιας χορήγησης σε επίμυες, σκύλους και πιθήκους συσχετίστηκαν με σχηματισμό νέου οστού φυσιολογικής ποιότητας και ίδιας ή αυξημένης μηχανικής ισχύος, ακόμη και σε δόσεις εντός τοξικών πλαισίων. Στους ανθρώπους, η αποτελεσματικότητα τόσο της ημερήσιας όσο και της διαλείπουσας χορήγησης, με διάλειμμα 9-10 εβδομάδων χωρίς δόση, ιβανδρονικού οξέος επιβεβαιώθηκε σε μια κλινική μελέτη (MF 4411), στην οποία το ιβανδρονικό οξύ επέδειξε αποτελεσματικότητα κατά των καταγμάτων.

Σε πρότυπα πειραματόζωων το ιβανδρονικό οξύ προκάλεσε βιοχημικές μεταβολές, ενδεικτικές δοσοεξαρτώμενης αναστολής της οστικής απορρόφησης, περιλαμβανομένης της καταστολής των βιοχημικών δεικτών αποδόμησης του οστικού κολλαγόνου στα ούρα (όπως δεοξυπυριδινολίνη και διασταυρούμενα N-τελοπεπτίδια κολλαγόνου τύπου I (NTX)).

Σε μια μελέτη βιοϊσοδυναμίας Φάσης 1 που διεξήχθη σε 72 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ελάμβαναν 150 mg από στόματος κάθε 28 ημέρες για συνολικά τέσσερις δόσεις, η αναστολή της CTX ορού μετά την πρώτη δόση παρατηρήθηκε ήδη στις 24 ώρες μετά τη δόση (διάμεση αναστολή 28 %), με τη διάμεση μέγιστη αναστολή (69 %) να παρατηρείται 6 ημέρες αργότερα. Μετά την τρίτη και την τέταρτη δόση, η διάμεση μέγιστη αναστολή 6 ημέρες μετά τη δόση ήταν 74 % με μείωση της διάμεσης αναστολής σε 56 % παρατηρούμενη 28 ημέρες μετά την τέταρτη δόση. Χωρίς επιπλέον δόση, παρατηρείται απώλεια της καταστολής των βιοχημικών δεικτών οστικής απορρόφησης.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου, όπως για παράδειγμα, η χαμηλή οστική πυκνότητα (BMD), η ηλικία, η παρουσία προηγούμενων καταγμάτων, το οικογενειακό ιστορικό καταγμάτων, ο αυξημένος ρυθμός καταβολισμού των οστών και ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά για να εντοπίζονται οι γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Bonviva 150 mg μια φορά το μήνα

Οστική πυκνότητα (bone mineral density, BMD)

Σε μια διπλή τυφλή, πολυκεντρική μελέτη διάρκειας δύο ετών (BM 16549) μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση (T-score BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης κάτω από -2,5 SD από την αρχική τιμή), το Bonviva 150 mg μια φορά το μήνα έδειξε πως είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικό με το ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως για την αύξηση της BMD. Αυτό καταδείχτηκε τόσο στην πρωτογενή ανάλυση στο ένα έτος όσο και στην ανάλυση επιβεβαίωσης στο τελικό σημείο των δύο ετών (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Μέση σχετική μεταβολή από την αρχική τιμή BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης, ολικού ισχίου, αυχένος μηριαίου οστού και τροchanτήρα μετά ένα έτος (πρωτογενής ανάλυση) και δύο έτη θεραπείας (πληθυσμός βάσει πρωτοκόλλου), στη μελέτη BM 16549.

	Δεδομένα ενός έτους στη μελέτη BM 16549		Δεδομένα δύο ετών στη μελέτη BM 16549	
Μέσες σχετικές μεταβολές από την αρχική τιμή % [95 % CI]	ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως (N=318)	Bonviva 150 mg μια φορά το μήνα (N=320)	ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως (N=294)	Bonviva 150 mg μια φορά το μήνα (N=291)
BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης L2-L4	3,9 [3,4, 4,3]	4,9 [4,4, 5,3]	5,0 [4,4, 5,5]	6,6 [6,0, 7,1]
BMD ολικού ισχίου	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
BMD αυχένος μηριαίου οστού	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
BMD τροchanτήρα	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

Περαιτέρω, σε μια προγραμματισμένη προοπτική ανάλυση το Bonviva 150 mg μια φορά το μήνα απεδείχθη ανώτερο του ιβανδρονικού οξέος 2,5 mg ημερησίως για τις αυξήσεις της BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης, στο ένα έτος, $p=0,002$ και στα δύο έτη, $p<0,001$.

Στο ένα έτος (πρωτογενής ανάλυση), 91,3 % ($p=0,005$) των ασθενών που ελάμβαναν Bonviva 150 mg μια φορά το μήνα είχαν αύξηση BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης μεγαλύτερη ή ίση της αρχικής τιμής (ανταποκρινόμενες ως προς την BMD), συγκρινόμενες με 84,0 % των ασθενών που ελάμβαναν ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως. Στα δύο έτη, 93,5 % ($p=0,004$) και 86,4 % των ασθενών που ελάμβαναν Bonviva 150 mg μια φορά το μήνα ή ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως, αντίστοιχα, ήταν ανταποκρινόμενες.

Για την BMD ολικού ισχίου, 90,0 % ($p<0,001$) των ασθενών που ελάμβαναν Bonviva 150 mg μια φορά το μήνα και 76,7 % των ασθενών που ελάμβαναν ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως είχαν, στο ένα έτος, αυξήσεις BMD ολικού ισχίου μεγαλύτερες ή ίσες της αρχικής τιμής. Στα δύο έτη, 93,4 % ($p<0,001$) των ασθενών που ελάμβαναν Bonviva 150 mg μια φορά το μήνα και 78,4 %, των ασθενών που ελάμβαναν ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως είχαν αυξήσεις BMD ολικού ισχίου μεγαλύτερες ή ίσες της αρχικής τιμής.

Εάν ληφθεί υπόψη ένα αυστηρότερο κριτήριο, που συνδυάζει την BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης και ολικού ισχίου, το 83,9 % ($p<0,001$) και το 65,7 % των ασθενών που ελάμβαναν Bonviva 150 mg μια φορά το μήνα ή ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως, αντίστοιχα, ανταποκρίθηκαν στο ένα έτος. Στα δύο έτη, στο κριτήριο αυτό ανταποκρίνονταν 87,1 % ($p<0,001$) και 70,5 % των ασθενών, στα σκέλη 150 mg μηνιαίως και 2,5 mg ημερησίως αντίστοιχα.

Βιοχημικοί δείκτες οστικού καταβολισμού

Παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικές μειώσεις των επιπέδων CTX ορού σε όλα τα χρονικά σημεία μέτρησης, δηλ. μήνες 3, 6, 12 και 24. Μετά από ένα έτος (πρωτογενής ανάλυση) η διάμεση σχετική μεταβολή από την αρχική τιμή ήταν -76 % για το Bonviva 150 mg μια φορά το μήνα και -67 % για το ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως. Στα δύο έτη, η διάμεση σχετική μεταβολή, ήταν -68 % και -62 %, στα σκέλη 150 mg μηνιαίως και 2,5 mg ημερησίως αντίστοιχα.

Στο ένα έτος, 83,5 % ($p=0,006$) των ασθενών που ελάμβαναν Bonviva 150 mg μια φορά το μήνα και 73,9 % των ασθενών που ελάμβαναν ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως θεωρούνταν ως ανταποκρινόμενες (ορίστηκε ως μείωση ≥ 50 % από την αρχική τιμή). Στα δύο έτη, 78,7 % ($p=0,002$) και 65,6 % των ασθενών θεωρούνταν ως ανταποκρινόμενες στα σκέλη 150 mg μηνιαίως και 2,5 mg ημερησίως αντίστοιχα.

Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης BM 16549, το Bonviva 150 mg μια φορά το μήνα αναμένεται να είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικό με το ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως, όσον αφορά στην πρόληψη των καταγμάτων.

Ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως

Στην αρχική τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη καταγμάτων διάρκειας τριών ετών (MF 4411), κατεδείχθη στατιστικώς σημαντική και ιατρικά σχετική μείωση της συχνότητας εμφάνισης νέων ακτινογραφικών, μορφομετρικών και κλινικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης (πίνακας 3). Στη μελέτη αυτή, το ιβανδρονικό οξύ αξιολογήθηκε με από στόματος δόσεις 2,5 mg ημερησίως και 20 mg σε διαλείπουσα χορήγηση ως διερευνούμενο δοσολογικό σχήμα. Το ιβανδρονικό οξύ λαμβανόταν 60 λεπτά πριν την πρώτη ημερήσια λήψη τροφής ή υγρού (διάστημα νηστείας μετά τη δόση). Στη μελέτη συμμετείχαν γυναίκες ηλικίας 55 έως 80 ετών, οι οποίες ήταν για 5 τουλάχιστον χρόνια μετεμμηνοπαυσιακές, με BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης 2 έως 5 SD κάτω από τη μέση προεμμηνοπαυσιακή τιμή (T-score) σε ένα τουλάχιστον σπόνδυλο [O1-O4] και με ένα έως τέσσερα κύρια κατάγματα της σπονδυλικής στήλης. Όλες οι ασθενείς ελάμβαναν καθημερινά 500 mg ασβεστίου και 400 IU βιταμίνης D. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε 2.928 ασθενείς.

Το ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg χορηγούμενο ημερησίως κατέδειξε στατιστικά και ιατρικά σχετική μείωση της συχνότητας εμφάνισης νέων καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης. Κατά την τριετή διάρκεια της μελέτης, αυτό το δοσολογικό σχήμα μείωσε την εμφάνιση νέων ακτινογραφικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης μειώθηκε κατά 62 % ($p=0,0001$). Μετά από 2 χρόνια παρατηρήθηκε μία μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 61 % ($p=0,0006$). Μετά από 1 χρόνο θεραπείας δεν επετεύχθη στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p=0,056$). Η επίδραση κατά των καταγμάτων ήταν σταθερή, καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη εξασθένησης της δράσης με την πάροδο του χρόνου.

Η συχνότητα εμφάνισης κλινικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης μειώθηκε επίσης σημαντικά κατά 49 % ($p=0,011$). Η ισχυρή δράση επί των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης απεικονίστηκε περαιτέρω από μία στατιστικώς σημαντική μείωση της απώλειας ύψους, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ($p<0,0001$).

Πίνακας 3: Αποτελέσματα από τη μελέτη καταγμάτων διάρκειας 3 ετών MF 4411 (% , 95 % CI)

	Εικονικό φάρμακο (N=974)	ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως (N=977)
Μείωση του Σχετικού Κινδύνου Νέα μορφομετρικά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης		62 % (40,9, 75,1)
Συχνότητα εμφάνισης νέων μορφομετρικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης	9,56 % (7,5, 11,7)	4,68 % (3,2, 6,2)
Μείωση του σχετικού κινδύνου κλινικού κατάγματος της σπονδυλικής στήλης		49 % (14,03, 69,49)
Συχνότητα εμφάνισης κλινικού κατάγματος της σπονδυλικής στήλης	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
BMD – μέση μεταβολή σε σχέση με την αρχική τιμή οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης στο έτος 3	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)
BMD – μέση μεταβολή σε σχέση με την αρχική τιμή ολικού ισχίου στο έτος 3	-0,69 % (-1,0, -0,4)	3,36 % (3,0, 3,7)

Το αποτέλεσμα της θεραπείας με ιβανδρονικό οξύ αξιολογήθηκε περαιτέρω σε μία ανάλυση του υποπληθυσμού ασθενών με αρχική τιμή T-score BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης κάτω από -2,5. Η μείωση του κινδύνου καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης συμφωνεί σε μεγάλο βαθμό με εκείνη που παρατηρήθηκε στο γενικό πληθυσμό.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα από τη μελέτη καταγμάτων διάρκειας 3 ετών MF 4411 (% , 95 % CI): για ασθενείς με αρχική τιμή T-score BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης κάτω από -2,5

	Εικονικό φάρμακο (N=587)	ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως (N=575)
Μείωση του Σχετικού Κινδύνου Νέα μορφομετρικά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης		59 % (34,5, 74,3)
Συχνότητα εμφάνισης νέων μορφομετρικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)
Μείωση του σχετικού κινδύνου κλινικού κατάγματος της σπονδυλικής στήλης		50 % (9,49, 71,91)
Συχνότητα εμφάνισης κλινικού κατάγματος της σπονδυλικής στήλης	6,97 % (4,67, 9,27)	3,57 % (1,89, 5,24)
BMD – μέση μεταβολή σε σχέση με την αρχική τιμή οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης στο έτος 3	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)
BMD – μέση μεταβολή σε σχέση με την αρχική τιμή ολικού ισχίου στο έτος 3	-0,70 % (-1,1, -0,2)	3,59 % (3,1, 4,1)

Στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών της μελέτης MF4411, δεν παρατηρήθηκε μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων, εν τούτοις το ημερήσιο ιβανδρονικό οξύ φάνηκε να είναι αποτελεσματικό

σε υποπληθυσμό υψηλού κινδύνου (BMD αυχένος μηριαίου οστού T-score < -3,0), όπου παρατηρήθηκε 69 % μείωση του κινδύνου εμφάνισης μη σπονδυλικού κατάγματος.

Η καθημερινή θεραπεία με 2,5 mg επέφερε προοδευτικές αυξήσεις της BMD σε σημεία του σκελετού εντός και εκτός σπονδυλικής στήλης.

Στα τρία χρόνια, η αύξηση της BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης ήταν 5,3 % συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και 6,5 % συγκριτικά με την αρχική τιμή. Οι αυξήσεις συγκριτικά με την αρχική τιμή στο ισχίο ήταν 2,8 % στον αυχένα του μηριαίου οστού, 3,4 % στο ολικό ισχίο και 5,5 % στον τροχαντήρα.

Οι βιοχημικοί δείκτες οστικού καταβολισμού (όπως CTX ούρων και Οστεοκαλσίνη ορού) παρουσίασαν την αναμενόμενη εικόνα καταστολής τους σε προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα και έφθασαν τη μέγιστη καταστολή εντός 3-6 μηνών.

Από τον πρώτο κύκλο μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας με ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg, παρατηρήθηκε μία κλινικώς σημαντική μείωση των βιοχημικών δεικτών οστικής απορρόφησης κατά 50 %.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας, παρατηρείται αναστροφή στους προ της θεραπείας παθολογικούς ρυθμούς αυξημένης οστικής απορρόφησης που σχετίζονται με την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Στην ιστολογική ανάλυση βιοψιών των οστών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, μετά από δύο και τρία έτη θεραπείας, παρατηρήθηκαν οστά φυσιολογικής ποιότητας και καμία ένδειξη διαταραχής της εναπόθεσης ασβεστίου.

Παιδιατρικός πληθυσμός (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.2)

Το Bonviva δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικό πληθυσμό, συνεπώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια για αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Όπως καταδείχτηκε σε διάφορες μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους, οι κύριες φαρμακολογικές δράσεις του ιβανδρονικού οξέος επί των οστών δεν σχετίζονται άμεσα με τις πραγματικές συγκεντρώσεις του στο πλάσμα.

Απορρόφηση

Η απορρόφηση του ιβανδρονικού οξέος στον ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα είναι ταχεία μετά την από στόματος χορήγηση και οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυξάνονται με τρόπο δόσοεξαρτώμενο για από στόματος λήψη έως 50 mg, ενώ πάνω από αυτή τη δόση οι παρατηρούμενες αυξήσεις υπερβαίνουν τις δόσοεξαρτώμενες. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις που παρατηρούνται στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 0,5 έως 2 ωρών (διάμεσος 1 ώρα) κατά τη νηστεία και η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν 0,6 % περίπου. Ο βαθμός απορρόφησης περιορίζεται κατά τη λήψη με τροφή ή υγρά (εκτός από νερό). Η βιοδιαθεσιμότητα μειώνεται κατά 90 % περίπου όταν το ιβανδρονικό οξύ χορηγείται με ένα συνηθισμένο πρόγευμα, συγκριτικά με τη βιοδιαθεσιμότητα που παρατηρείται σε νηστικά άτομα. Δεν παρατηρείται σημαντική μείωση της βιοδιαθεσιμότητας όταν το ιβανδρονικό οξύ λαμβάνεται 60 λεπτά πριν την πρώτη ημερήσια λήψη τροφής. Τόσο η βιοδιαθεσιμότητα όσο και η αύξηση της BMD μειώνονται όταν λαμβάνεται τροφή ή υγρό σε διάστημα μικρότερο των 60 λεπτών μετά την κατάποση του ιβανδρονικού οξέος.

Κατανομή

Μετά την αρχική συστηματική έκθεση, το ιβανδρονικό οξύ συνδέεται ταχέως με τα οστά ή απεκκρίνεται στα ούρα. Στους ανθρώπους, ο φαινομενικός τελικός όγκος κατανομής είναι τουλάχιστον 90 l και η ποσότητα της δόσης που φθάνει στα οστά υπολογίζεται σε 40-50 % της δόσης που ευρίσκεται στην κυκλοφορία. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι 85 % - 87 % περίπου (προσδιορισθείσα *in vitro* σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου) και έτσι η δυνατότητα αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω εκτόπισης είναι χαμηλή.

Βιομετατροπή

Δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταβολισμού του ιβανδρονικού οξέος σε πειραματόζωα ή σε ανθρώπους.

Αποβολή

Το απορροφηθέν κλάσμα του ιβανδρονικού οξέος απομακρύνεται από την κυκλοφορία μέσω οστικής απορρόφησης (υπολογίζεται σε 40-50 % στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) και το υπόλοιπο απομακρύνεται αναλλοίωτο από τους νεφρούς. Το μη απορροφηθέν κλάσμα του ιβανδρονικού οξέος απομακρύνεται αναλλοίωτο στα κόπρανα.

Το εύρος των παρατηρούμενων φαινομενικών χρόνων ημίσειας ζωής είναι μεγάλο, ο φαινομενικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κυμαίνεται γενικώς μεταξύ 10-72 ωρών. Δεδομένου ότι οι υπολογισθείσες τιμές εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη διάρκεια της μελέτης, τη δόση που χρησιμοποιήθηκε, και την ευαισθησία της μεθόδου προσδιορισμού, ο αληθής τελικός χρόνος ημιζωής πιθανόν να είναι αρκετά μεγαλύτερος, όπως για τα άλλα διφωσφονικά. Τα αρχικά επίπεδα στο πλάσμα μειώνονται ταχέως, φθάνοντας το 10 % των μέγιστων τιμών εντός 3 και 8 ωρών μετά την ενδοφλέβια ή την από στόματος χορήγηση αντίστοιχα.

Η ολική κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος είναι χαμηλή, με μέσες τιμές κυμαινόμενες μεταξύ 84-160 ml/min. Η νεφρική κάθαρση (περίπου 60 ml/min σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) αντιστοιχεί σε 50-60 % της ολικής κάθαρσης και σχετίζεται με την κάθαρση κρεατινίνης. Η διαφορά μεταξύ φαινομενικής ολικής και νεφρικής κάθαρσης θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει την απορρόφηση από τα οστά.

Η οδός απέκκρισης φαίνεται να μην περιλαμβάνει γνωστά οξεικά ή βασικά συστήματα μεταφοράς τα οποία συμμετέχουν στην απέκκριση άλλων δραστικών ουσιών. Επιπροσθέτως, το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισοένζυμα P450 στους ανθρώπους και δεν επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 στους επίμυες.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικές κλινικές καταστάσεις

Φύλο

Η βιοδιαθεσιμότητα και οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ιβανδρονικού οξέος είναι παρόμοιες σε άνδρες και γυναίκες.

Φυλή

Όσον αφορά στην κατανομή του ιβανδρονικού οξέος, δεν υπάρχουν ενδείξεις οποιωνδήποτε κλινικών σχετικών διαφορών μεταξύ Ασιατών και Καυκάσιων. Τα διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς Αφρικανικής καταγωγής είναι λίγα.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας, η νεφρική κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος σχετίζεται γραμμικώς με την κάθαρση κρεατινίνης.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} ίση ή μεγαλύτερη από 30 ml/min), όπως φάνηκε στη μελέτη BM 16549 όπου η πλειονότητα των ασθενών είχε ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CL_{Cr} μικρότερη των 30 ml/min) που ελάμβαναν από στόματος καθημερινά 10 mg ιβανδρονικού οξέος επί 21 ημέρες, παρουσίασαν, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 2-3 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, ενώ η ολική κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος ήταν 44 ml/min. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 0,5 mg σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η ολική, η νεφρική και μη νεφρική κάθαρση μειώθηκαν κατά 67 %, 77 % και 50 %, αντίστοιχα, χωρίς όμως μείωση της ανεκτικότητας σχετιζόμενη με την αύξηση της έκθεσης. Το Bonvina δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4). Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ιβανδρονικού οξέος δεν αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, οι οποίοι αντιμετωπίζονταν με τρόπο διαφορετικό από την αιμοκάθαρση. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ιβανδρονικού οξέος σε αυτούς τους ασθενείς είναι άγνωστες και το ιβανδρονικό οξύ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κάτω από αυτές τις συνθήκες.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2)

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για το ιβανδρονικό οξύ σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το ήπαρ δεν διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος το οποίο δεν μεταβολίζεται, αλλά απομακρύνεται μέσω νεφρικής απέκκρισης και απορρόφησης από τα οστά. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένος πληθυσμός (βλ. παράγραφο 4.2)

Σε μία ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, η ηλικία δεν βρέθηκε να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για οποιαδήποτε από τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους που μελετήθηκαν. Ο μόνος παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη είναι η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας με την πάροδο της ηλικίας (βλ. παράγραφο για τη νεφρική δυσλειτουργία).

Παιδιατρικός πληθυσμός (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.1) Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Bonvina σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι τοξικές δράσεις, π.χ. σημεία νεφρικής βλάβης, παρατηρήθηκαν σε σκύλους μόνο με έκθεση που θεωρήθηκε αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, γεγονός ενδεικτικό μικρής σχέσης με την κλινική χρήση.

Μεταλλαξιογόνος δράση/Καρκινογόνος δράση:

Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη καρκινογόνου δράσης. Οι δοκιμασίες γονιδιοτοξικότητας δεν απεκάλυψαν ενδείξεις γενετικής δραστηριότητας για το ιβανδρονικό οξύ.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή:

Δεν υπάρχουν ενδείξεις άμεσης τοξικής ή τερατογόνου δράσης του ιβανδρονικού οξέος στο έμβρυο, σε επίμυες και κουνέλια που ελάμβαναν από στόματος την ουσία, ενώ δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανάπτυξη της πρώτης γενιάς (F₁) σε επίμυες με έκθεση που υπολογίστηκε κατά προσέγγιση έως τουλάχιστον 35 φορές υψηλότερη της έκθεσης στο άνθρωπο. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με από του στόματος χορήγηση η επίδραση στη γονιμότητα αφορούσε αυξημένες προεμφυτευτικές απώλειες σε επίπεδα δόσεων του 1 mg/kg/ημερησίως και μεγαλύτερα. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με ενδοφλέβια χορήγηση, το ιβανδρονικό οξύ μείωσε την ποσότητα του σπέρματος σε δόσεις 0,3 και 1 mg/kg/ημερησίως και μείωσε τη γονιμότητα σε αρσενικούς σε δόση 1 mg/kg/ημερησίως και σε θηλυκούς σε δόση 1,2 mg/kg/ημερησίως. Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας στον επίμυ, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του ιβανδρονικού οξέος ήταν εκείνες που παρατηρούνται με τα διφωσφονικά ως φαρμακευτική κατηγορία. Σ' αυτές περιλαμβάνονται μείωση των θέσεων εμφύτευσης, παρέμβαση στο φυσιολογικό τοκετό (δυστοκία) και αυξημένος αριθμός μεταβολών των σπλάγχνων (σύνδρομο νεφρικής πυέλου, ουρητήρα).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική

Ποβιδόνη

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική

Κροσποβιδόνη

Στεατικό οξύ

Οξείδιο πυριτίου, κolloειδές άνυδρο

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη

Διοξειδίο τιτανίου E171

Τάλκης

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6.000

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα Bonvina 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε κυψέλες (PVC/PVDC, σφραγισμένα με φύλλο αλουμινίου) που περιέχουν 1 ή 3 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Η αποδέσμευση φαρμακευτικών ουσιών στο περιβάλλον θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Copenhagen Towers,

Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 København S

Δανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/265/003

EU/1/03/265/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Φεβρουαρίου 2004

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Δεκεμβρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bonviva 3 mg ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μία προγεμισμένη σύριγγα των 3 ml διαλύματος περιέχει 3 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό).

Η συγκέντρωση του ιβανδρονικού οξέος στο ενέσιμο διάλυμα είναι 1 mg ανά ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (βλ. παράγραφο 5.1).

Έχει αποδειχθεί μείωση του κινδύνου εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων, η αποτελεσματικότητά σε κατάγματα αυχένος του μηριαίου οστού δεν έχει τεκμηριωθεί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Bonviva θα πρέπει να λάβουν το φύλλο οδηγιών για το χρήστη και την κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση ιβανδρονικού οξέος είναι 3 mg, χορηγούμενα ως ενδοφλέβια ένεση επί 15 - 30 δευτερόλεπτα, κάθε τρεις μήνες.

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματικά ασβέστιο και βιταμίνη D (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.5).

Εάν χαθεί μια δόση, η ένεση πρέπει να χορηγηθεί αμέσως μόλις αυτό είναι δυνατό. Κατόπιν, οι ενέσεις πρέπει να προγραμματίζονται κάθε 3 μήνες από την ημερομηνία της τελευταίας ένεσης.

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά για την οστεοπόρωση δεν έχει τεκμηριωθεί. Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεκτιμάται περιοδικά με βάση τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους του Bonviva για κάθε ασθενή ξεχωριστά, ιδιαίτερα μετά από 5 ή περισσότερα χρόνια χρήσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η ένεση Bonviva δε συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με κρεατινίνη ορού άνω των 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ή καθαρή κρεατινίνη (μετρώμενη ή εκτιμώμενη) κάτω των 30 ml/min, λόγω περιορισμένης διαθεσιμότητας κλινικών δεδομένων από μελέτες που συμπεριλάμβαναν τέτοιους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία με κρεατινίνη ορού ίση ή μικρότερη από 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ή με κάθαρση κρεατινίνης (μετρώμενη ή εκτιμώμενη) ίση ή μεγαλύτερη από 30 ml/min.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός (>65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Bonvina στα παιδιά κάτω των 18 ετών και το Bonvina δεν μελετήθηκε σε αυτόν τον πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.1 και 5.2).

Μέθοδος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση σε διάστημα 15-30 δευτερολέπτων, κάθε τρεις μήνες.

Απαιτείται αυστηρή τήρηση της ενδοφλέβιας οδού χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στο ιβανδρονικό οξύ ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υπασβεσταιμία

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λανθασμένος τρόπος χορήγησης

Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να μη χορηγείται το ενέσιμο Bonvina μέσω ενδαρτηριακής ή παραφλεβικής χορήγησης, δεδομένου ότι αυτό μπορεί να προκαλέσει βλάβη στους ιστούς.

Υπασβεσταιμία

Το Bonvina, όπως άλλα ενδοφλεβίως χορηγούμενα διφωσφονικά, μπορεί να προκαλέσει παροδική μείωση των τιμών του ασβεστίου ορού.

Υπάρχουσα υπασβεσταιμία πρέπει να διορθώνεται πριν την έναρξη της θεραπείας με ενέσιμο Bonvina. Άλλες διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανοργάνων στοιχείων πρέπει επίσης να αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά πριν την έναρξη της θεραπείας με ενέσιμο Bonvina.

Όλες οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκώς συμπληρωματικό ασβέστιο και βιταμίνη D.

Αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία

Περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ χορηγούμενο ενδοφλεβίως.

Κατάλληλη ιατρική υποστήριξη και μέτρα παρακολούθησης πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα όταν χορηγείται ενδοφλέβια ένεση Bonvina. Εάν συμβεί αναφυλακτική ή άλλες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αλλεργικές αντιδράσεις, πρέπει να διακοπεί αμέσως η ένεση και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

Νεφρική ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με συνυπάρχουσες νόσους ή που χρησιμοποιούν φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεφρούς, πρέπει να εξετάζονται τακτικά κατά τη διάρκεια της αγωγής σύμφωνα με την ορθή ιατρική πρακτική.

Λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας, το ενέσιμο Bonvina δε συνιστάται σε ασθενείς με κρεατινίνη ορού άνω των 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ή κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 30 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Πρέπει να αποφεύγεται η υπερφόρτωση με υγρά σε ασθενείς με κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας.

Οστεονέκρωση της γνάθου

Έχει αναφερθεί πολύ σπάνια οστεονέκρωση της γνάθου μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λάμβαναν Bonvina για οστεοπόρωση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η έναρξη της θεραπείας ή μίας νέας φάσης θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει σε ασθενείς με μη επουλωμένες ανοιχτές βλάβες των μαλακών μορίων στο στόμα.

Συνιστάται μία οδοντιατρική εξέταση με προληπτική οδοντιατρική και μία ατομική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου πριν τη θεραπεία με Bonvina σε ασθενείς με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου.

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν όταν εκτιμάται ο κίνδυνος ασθενούς να αναπτύξει οστεονέκρωση της γνάθου:

- Δραστικότητα φαρμακευτικού προϊόντος η οποία αναστέλλει την απορρόφηση του οστού (υψηλότερος κίνδυνος για εξαιρετικά δραστικές ενώσεις), οδός χορήγησης (υψηλότερος κίνδυνος για παρεντερική χορήγηση) και αθροιστική δόση της θεραπείας για την απορρόφηση του οστού
- Καρκίνος, καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας (π.χ. αναιμία, διαταραχές της πήκτικότητας, λοίμωξη), κάπνισμα
- Ταυτόχρονες θεραπείες: κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπεία, αναστολείς αγγειογένεσης, ακτινοθεραπεία στο κεφάλι και το λαιμό
- Ανεπαρκής στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, ανεπαρκώς τοποθετημένη οδοντοστοιχία, ιστορικό οδοντικής νόσου, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες π.χ. εξαγωγή οδόντος

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να προτρέπονται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να κάνουν τακτικούς οδοντιατρικούς ελέγχους και να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε στοματικά συμπτώματα όπως οδοντική κινητικότητα, πόνος ή πρήξιμο, ή μη επούλωση των ελκών ή έκκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Bonvina. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες θα πρέπει να γίνονται μόνο μετά από προσεκτική θεώρηση και θα πρέπει να αποφεύγονται πολύ κοντά στη χορήγηση του Bonvina.

Το πλάνο διαχείρισης ασθενών οι οποίοι αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου θα πρέπει να γίνεται σε στενή συνεργασία μεταξύ του θεράποντος γιατρού και του οδοντιάτρου ή του στοματικού χειρουργού με ειδικευση στην οστεονέκρωση της γνάθου. Προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Bonvina θα πρέπει να εξετάζεται μέχρι την υποχώρηση της κατάστασης και μέχρι οι συνεισφέροντες παράγοντες κινδύνου να μετριαστούν, όπου είναι δυνατόν.

Οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου

Η οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου έχει αναφερθεί με διφωσφονικά, κυρίως σε συσχέτιση με μακροχρόνια θεραπεία. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου περιλαμβάνουν τη χρήση στεροειδών και τη χημειοθεραπεία και/ή τοπικούς παράγοντες κινδύνου όπως λοίμωξη ή τραύμα. Η πιθανότητα οστεονέκρωσης του εξωτερικού ακουστικού πόρου θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά οι οποίοι εμφανίζουν συμπτώματα των ωτών συμπεριλαμβανομένων χρόνιων λοιμώξεων του ωτός.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου έχουν αναφερθεί με θεραπεία με διφωσφονικά, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία για την οστεοπόρωση. Αυτά τα εγκάρσια ή μικρά λοξά κατάγματα μπορούν να συμβούν οπουδήποτε κατά μήκος του μηριαίου οστού, από ακριβώς κάτω από τον ελάσσονα τροχαντήρα μέχρι και ακριβώς επάνω από το υπερκονδύλιο κύρτωμα. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από μικρό ή καθόλου

τραυματισμό και μερικοί ασθενείς βιώνουν πόνο στο μηρό ή στη βουβωνική χώρα, που συνδέεται συχνά με απεικονιστικά ευρήματα των καταγμάτων κόπωσης, εβδομάδες ή και μήνες πριν παρουσιάσουν πλήρες κάταγμα μηριαίου. Τα κατάγματα είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου το αντίπλευρο μηριαίο οστόν πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν διφωσφονικά και που έχουν υποστεί κάταγμα του μηριαίου άξονα. Πτώχή επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει επίσης αναφερθεί. Η διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι έχουν άτυπο κάταγμα μηριαίου θα πρέπει να εκτιμηθεί εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενούς, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του κινδύνου οφέλους.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται ώστε να αναφέρουν οποιοδήποτε πόνο στο μηρό, στο ισχίο ή στη βουβωνική χώρα και κάθε ασθενής που παρουσιάζει αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αξιολογείται για ατελές κάταγμα του μηριαίου (βλέπε ενότητα 4.8).

Άτυπα κατάγματα άλλων μακρών οστών

Άτυπα κατάγματα άλλων μακρών οστών, όπως της ωλένης και της κνήμης, έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία. Όπως και με τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού, αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από ελάχιστο ή καθόλου τραύμα και ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν προδρομικό πόνο πριν παρουσιάσουν ολοκληρωμένο κάταγμα. Σε περιπτώσεις κατάγματος της ωλένης, αυτό μπορεί να σχετίζεται με επαναλαμβανόμενη φόρτιση που συνδέεται με τη μακροχρόνια χρήση βοηθημάτων βάδισης (βλ. ενότητα 4.8).

Το Bonvina είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι μεταβολικές αλληλεπιδράσεις δε θεωρούνται πιθανές, δεδομένου ότι το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισοένζυμα του P450 στους ανθρώπους, ενώ έχει καταδειχθεί ότι δεν επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 σε επίμυες (βλ. παράγραφο 5.2) Το ιβανδρονικό οξύ απομακρύνεται μόνο μέσω νεφρικής αποβολής και δεν υφίσταται καμία βιομετατροπή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το Bonvina προορίζεται για χρήση μόνο από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και δεν πρέπει να λαμβάνεται από γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του ιβανδρονικού οξέος σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε επίμυες έχουν δείξει κάποια τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Bonvina δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ιβανδρονικό οξύ απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε θηλάζοντες επίμυες, έχουν δείξει παρουσία χαμηλών επιπέδων ιβανδρονικού οξέος στο γάλα. Το Bonvina δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του ιβανδρονικού οξέος στους ανθρώπους. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με από του στόματος χορήγηση το ιβανδρονικό οξύ μείωσε την γονιμότητα. Σε μελέτες με αρουραίους με ενδοφλέβια χορήγηση, το ιβανδρονικό οξύ μείωσε τη γονιμότητα σε υψηλές ημερήσιες δόσεις. (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Με βάση το φαρμακοδυναμικό και φαρμακοκινητικό προφίλ και τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες αναμένεται ότι το Bonvina έχει μηδενική ή αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη προφίλ ασφαλείας

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν είναι η αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία, τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού, η οστεονέκρωση της γνάθου, και η φλεγμονή των οφθαλμών (βλέπε παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» και παράγραφο 4.4).

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αρθραλγία και γριπώδες σύνδρομο. Τα συμπτώματα αυτά συσχετίζονται, συνήθως, με την πρώτη δόση, έχουν γενικά μικρή διάρκεια, είναι ήπια ή μέτρια σε ένταση και συνήθως υποχωρούν κατά τη συνέχιση της θεραπείας, χωρίς να απαιτούνται θεραπευτικά μέτρα (παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παράγραφο («Γριπώδης Σύνδρομη»)).

Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται μία πλήρης λίστα των γνωστών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ασφάλεια της από του στόματος θεραπείας με το ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως αξιολογήθηκε σε 1251 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε 4 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με την μεγάλη πλειονότητα των ασθενών να προέρχονται από τη βασική μελέτη καταγμάτων διάρκειας τριών ετών (MF 4411). .

Στη βασική μελέτη διάρκειας δύο ετών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (BM16550), φάνηκε πως η συνολική ασφάλεια της ενδοφλέβιας ένεσης Bonviva 3 mg κάθε 3 μήνες και του από στόματος ιβανδρονικού οξέος 2,5 mg ημερησίως ήταν παρόμοιες. Το συνολικό ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν κάποια ανεπιθύμητη αντίδραση ανήλθε σε 26,0 % και 28,6 % για το ενέσιμο Bonviva 3 mg κάθε 3 μήνες μετά από ένα έτος και δύο έτη, αντίστοιχα. Οι περισσότερες περιπτώσεις ανεπιθύμητων αντιδράσεων δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA και κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), άγνωστες (δεν είναι δυνατή η αξιολόγησή τους από τα διαθέσιμα στοιχεία). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ελάμβαναν ενέσιμο Bonvina 3 mg κάθε τρεις μήνες ή ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως στις μελέτες Φάσης III BM16550 and MF 4411 και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Παρόξυνση βρογχικού άσθματος	Αντίδραση υπερευαισθησίας	Αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία*†	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπασβεστιαϊμία†			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία				
Οφθαλμικές διαταραχές			Φλεγμονή οφθαλμών*†		
Αγγειακές διαταραχές		Φλεβίτιδα/θρομβοφλεβίτιδα			
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Γαστρίτιδα, Δυσπεψία, Διάρροια, Κοιλιακό άλγος, Ναυτία, Δυσκοιλιότητα				
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα		Αγγειοοίδημα, Οίδημα προσώπου/οίδημα, Κνίδωση	Σύνδρομο Stevens-Johnson †, Πολύμορφο ερύθημα†, Δερματίτιδα πομφολυγώδης †	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, Μυαλγία, Μυοσκελετικός πόνος, Οσφυαλγία	Οστικός πόνος	Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου†	Οστεονέκρωση της γνάθου*† Οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη αντίδραση της τάξης των διφοσφωνικών)	Άτυπα κατάγματα μακρών οστών εκτός του μηριαίου οστού
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Γριπώδης συνδρομή*, Κόπωση	Αντίδραση της θέσης ένεσης, Εξασθένιση			

* Βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω

† Προσδιορίστηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Γριππώδης συνδρομή

Η γριππώδης συνδρομή περιλαμβάνει συμπτώματα τα οποία αναφέρονται ως αντίδραση οξείας φάσης ή συμπτώματα που περιλαμβάνουν μυαλγία, αρθραλγία, πυρετό, ρίγη, κόπωση, ναυτία, απώλεια όρεξης και οστικό πόνο.

Οστεονέκρωση της γνάθου

Περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου έχουν αναφερθεί, κυρίως σε καρκινικούς ασθενείς υπό θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν την απορρόφηση του οστού, όπως ιβανδρονικό οξύ (βλέπε παράγραφο 4.4). Περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου έχουν αναφερθεί για το ιβανδρονικό οξύ μετά την κυκλοφορία.

Άτυπα υποτροχαντήρια και διαφυσιακά κατάγματα του μηριαίου οστού

Αν και η παθοφυσιολογία είναι αβέβαιη, συνεπή στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο άτυπων υποτροχαντηριακών και διαφυσιακών καταγμάτων του μηριαίου οστού με μακροχρόνια θεραπεία με διφωσφονικά για μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, ιδίως μετά από τρία έως πέντε έτη χρήσης. Ο απόλυτος κίνδυνος άτυπων υποτροχαντηριακών και διαφυσιακών καταγμάτων των μακρών οστών (ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των διφωσφονικών) παραμένει πολύ χαμηλός.

Οφθαλμική φλεγμονή

Περιστατικά οφθαλμικής φλεγμονής, όπως η ραγοειδίτιδα, η επισκληρίτιδα και η σκληρίτιδα έχουν αναφερθεί με το ιβανδρονικό οξύ. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα συμβάντα αυτά δεν υποχώρησαν μέχρι τη διακοπή του ιβανδρονικού οξέος.

Αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία

Περιπτώσεις αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ χορηγούμενο ενδοφλεβίως.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με Bonviva.

Βάσει των γνώσεων για αυτή την κατηγορία δραστικών ουσιών, η ενδοφλέβια υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει υπασβεστιαμία, υποφωσφαταιμία και υπομαγνησισμιά. Οι κλινικώς συσχετιζόμενες μειώσεις στα επίπεδα ορού του ασβεστίου, του φωσφόρου και του μαγνησίου πρέπει να διορθώνονται με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου, φωσφορικού καλίου ή νατρίου και θειικού μαγνησίου, αντίστοιχα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία των παθήσεων των οστών, διφωσφονικά, κωδικός ATC: M05B A06

Μηχανισμός δράσης

Το ιβανδρονικό οξύ είναι ένα διφωσφονικό με υψηλή δραστηριότητα, που ανήκει στην ομάδα των διφωσφονικών που περιέχουν άζωτο, τα οποία δρουν εκλεκτικά στον οστίτη ιστό και αναστέλλουν ειδικώς την οστεοκλαστική δραστηριότητα, απουσία απευθείας δράσης στο σχηματισμό των οστών. Δεν παρεμβαίνει στη συγκέντρωση των οστεοκλαστών. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, το ιβανδρονικό οξύ επιφέρει προοδευτική καθαρή αύξηση της οστικής μάζας και μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων, μέσω της μείωσης του αυξημένου ρυθμού καταβολισμού των οστών προς προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα.

Φαρμακοδυναμικές δράσεις

Η φαρμακοδυναμική δράση του ιβανδρονικού οξέος συνίσταται στην αναστολή της οστικής απορρόφησης. *In vivo*, το ιβανδρονικό οξύ προλαμβάνει την καταστροφή των οστών που προκαλείται πειραματικά από διακοπή της λειτουργίας των γονάδων, τα ρετινοειδή, τους όγκους ή τα εκχυλίσματα όγκων. Σε νεαρούς (ταχέως αναπτυσσόμενους) επίμυες, η ενδογενής οστική απορρόφηση αναστέλλεται επίσης, επιφέροντας αύξηση της φυσιολογικής οστικής μάζας συγκριτικά με πειραματόζωα που δεν έχουν λάβει την αγωγή.

Σε μοντέλα πειραματόζωων επιβεβαιώθηκε ότι το ιβανδρονικό οξύ είναι ένας πολύ ισχυρός αναστολέας της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Σε αναπτυσσόμενους επίμυες, δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη διαταραχής της εναπόθεσης ανοργάνων στοιχείων, ακόμη και σε δόσεις που υπερέβαιναν τις 5.000 φορές πάνω από εκείνη που απαιτείται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης.

Τόσο η ημερήσια όσο και η διαλείπουσα (με παρατεταμένα διαλείμματα χωρίς δόση) μακροχρόνια χορήγηση σε επίμυες, σκύλους και πιθήκους συσχετίστηκε με σχηματισμό νέου οστού φυσιολογικής ποιότητας και ίδιας ή αυξημένης μηχανικής ισχύος, ακόμη και σε δόσεις εντός τοξικών πλαισίων. Στους ανθρώπους, η αποτελεσματικότητα του ιβανδρονικού οξέος, τόσο με ημερήσια όσο και με διαλείπουσα χορήγηση με ενδιάμεσο διάστημα χωρίς δόση 9-10 εβδομάδων, επιβεβαιώθηκε σε μια κλινική μελέτη (MF 4411), στην οποία το ιβανδρονικό οξύ παρουσίασε αποτελεσματικότητα κατά των καταγμάτων.

Σε πρότυπα πειραματόζωων το ιβανδρονικό οξύ προκάλεσε βιοχημικές μεταβολές, ενδεικτικές δοσοεξαρτώμενης αναστολής της οστικής απορρόφησης, περιλαμβανομένης της καταστολής των βιοχημικών δεικτών αποδόμησης του οστικού κολλαγόνου στα ούρα (όπως δεοξυπυριδινολίνη και διασταυρούμενα N-τελοπεπτίδια κολλαγόνου τύπου I (NTX)).

Αμφότερες οι ημερήσιες, διαλείπουσες (με ενδιάμεσο διάστημα χωρίς δόση 9 - 10 εβδομάδων ανά τρίμηνο) από του στόματος δόσεις, καθώς και οι ενδοφλέβιες δόσεις ιβανδρονικού οξέος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες προκάλεσαν βιοχημικές μεταβολές ενδεικτικές δοσοεξαρτώμενης αναστολής της οστικής απορρόφησης.

Η ενδοφλέβια ένεση Bonviva μείωσε τα επίπεδα ορού του C-τελοπεπτιδίου της αλυσίδας άλφα του κολλαγόνου Τύπου I (CTX), εντός 3 - 7 ημερών από την έναρξη της αγωγής και μείωσε τα επίπεδα της οστεοκαλσίνης εντός 3 μηνών.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας, παρατηρείται αναστροφή στους προ της θεραπείας παθολογικούς ρυθμούς αυξημένης οστικής απορρόφησης που σχετίζονται με την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση.

Στην ιστολογική ανάλυση βιοψιών των οστών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, μετά από δύο και τρία έτη θεραπείας, με δόσεις από του στόματος ιβανδρονικού οξέος 2,5 mg ημερησίως και διαλείπουσες ενδοφλέβιες δόσεις έως και 1 mg κάθε 3 μήνες παρατηρήθηκαν οστά φυσιολογικής ποιότητας και καμία ένδειξη διαταραχής της εναπόθεσης ασβεστίου. Μετά από δύο έτη θεραπείας με το ενέσιμο Bonviva 3 mg, παρατηρήθηκαν επίσης μια αναμενόμενη μείωση του οστικού καταβολισμού, φυσιολογική ποιότητα οστών και απουσία προβλημάτων της εναπόθεσης ασβεστίου.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου, όπως για παράδειγμα, η χαμηλή οστική πυκνότητα (BMD), η ηλικία, η παρουσία προηγούμενων καταγμάτων, το οικογενειακό ιστορικό καταγμάτων, ο αυξημένος

ρυθμός καταβολισμού των οστών και ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά για να εντοπίζονται οι γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Ενέσιμο Bonviva 3 mg κάθε 3 μήνες

Οστική πυκνότητα (bone mineral density, BMD)

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, πολυκεντρική μελέτη μη-κατωτερότητας, διάρκειας 2 ετών (BM16550) μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (1386 γυναίκες ηλικίας 55-80 ετών) με οστεοπόρωση (T-score BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης κάτω από -2,5 SD από την αρχική τιμή), η ενδοφλέβια ένεση Bonviva 3 mg, χορηγούμενη κάθε 3 μήνες, έδειξε πως είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική με το ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως. Αυτό καταδείχτηκε τόσο στην πρωτογενή ανάλυση στο ένα έτος όσο και στην ανάλυση επιβεβαίωσης στο τελικό σημείο των δύο ετών (Πίνακας 2).

Στην πρωτογενή ανάλυση δεδομένων της μελέτης BM16550 στο ένα έτος και στην ανάλυση επιβεβαίωσης στα 2 έτη καταδείχτηκε η μη-κατωτερότητα του δοσολογικού σχήματος ενέσιμου 3 mg κάθε 3 μήνες συγκριτικά με το δοσολογικό σχήμα των από του στόματος 2,5 mg ημερησίως, όσον αφορά στις μέσες αυξήσεις BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης, ολικού ισχίου, αυχένος μηριαίου οστού και τροchanτήρα (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Μέση σχετική μεταβολή από την αρχική τιμή BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης, ολικού ισχίου, αυχένος μηριαίου οστού και τροchanτήρα μετά ένα έτος (πρωτογενής ανάλυση) και δύο έτη θεραπείας (πληθυσμός βάσει πρωτοκόλλου), στη μελέτη BM 16550.

	Δεδομένα ενός έτους στη μελέτη BM 16550		Δεδομένα δύο ετών στη μελέτη BM 16550	
Μέσες σχετικές μεταβολές από την αρχική τιμή % [95 % CI]	ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως (N=377)	Ενέσιμο Bonviva 3 mg κάθε 3 μήνες (N=365)	ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως (N=334)	Ενέσιμο Bonviva 3 mg κάθε 3 μήνες (N=334)
BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης O2-O4	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
BMD ολικού ισχίου	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]
BMD αυχένος μηριαίου οστού	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
BMD τροchanτήρα	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

Περαιτέρω, σε μια προγραμματισμένη προοπτική ανάλυση το ενέσιμο Bonviva 3 mg κάθε 3 μήνες απεδείχθη ανώτερο του από του στόματος ιβανδρονικού οξέος 2,5 mg ημερησίως για τις αυξήσεις της BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης, στο ένα έτος, $p<0,001$ και στα δύο έτη, $p<0,001$.

Για την BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης, 92,1 % των ασθενών που ελάμβαναν ενέσιμο 3 mg κάθε 3 μήνες αύξησαν ή διατήρησαν την BMD τους μετά 1 έτος θεραπείας (δηλ. ήταν ανταποκρινόμενες), συγκριτικά με 84,9 % των ασθενών που ελάμβαναν από του στόματος 2,5 mg ημερησίως ($p=0,002$). Μετά από 2 έτη θεραπείας, 92,8 % των ασθενών που ελάμβαναν ενέσιμο 3 mg και 84,7 % των ασθενών που ελάμβαναν από του στόματος θεραπεία 2,5 mg αύξησαν ή διατήρησαν την BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης ($p=0,001$).

Για την BMD ολικού ισχίου, 82,3 % των ασθενών που ελάμβαναν ενέσιμο 3 mg κάθε 3 μήνες ήταν ανταποκρινόμενες στο ένα έτος συγκριτικά με 75,1 % των ασθενών που ελάμβαναν από του στόματος 2,5 mg ημερησίως ($p=0,02$). Μετά από 2 έτη θεραπείας, 85,6 % των ασθενών που ελάμβαναν ενέσιμο 3 mg και 77,0 % των ασθενών που ελάμβαναν από του στόματος θεραπεία 2,5 mg αύξησαν ή διατήρησαν την BMD ολικού ισχίου ($p=0,004$).

Η αναλογία των ασθενών που αύξησαν ή διατήρησαν την BMD τους στο ένα έτος τόσο στην οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης, όσο και στο ολικό ισχίο ήταν 76,2 % στο σκέλος του ενέσιμου 3 mg κάθε 3 μήνες και 67,2 % στο σκέλος του από του στόματος 2,5 mg ημερησίως ($p=0,007$). Στα δύο έτη, το κριτήριο αυτό το πληρούσαν 80,1 % και 68,8 % των ασθενών στο σκέλος του ενέσιμου 3 mg κάθε 3 μήνες και στο σκέλος των 2,5 mg ημερησίως ($p=0,001$).

Βιοχημικοί δείκτες οστικού καταβολισμού

Παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικές μειώσεις των επιπέδων CTX ορού σε όλα τα χρονικά σημεία μέτρησης. Στους 12 μήνες οι διάμεσες σχετικές μεταβολές από την αρχική τιμή ήταν -58,6 % για το δοσολογικό σχήμα της ενδοφλέβιας ένεσης 3 mg κάθε 3 μήνες και -62,6 % για το δοσολογικό σχήμα από του στόματος 2,5 mg ημερησίως. Επιπρόσθετα, 64,8 % των ασθενών που ελάμβαναν ενέσιμο 3 mg κάθε 3 μήνες θεωρούνταν ως ανταποκρινόμενες (ορίστηκε ως μείωση ≥ 50 % από την αρχική τιμή), συγκριτικά με 64,9 % των ασθενών που ελάμβαναν από του στόματος 2,5 mg ημερησίως. Η μείωση της CTX ορού διατηρήθηκε για το διάστημα των 2 ετών, με περισσότερες από τις μισές ασθενείς να θεωρούνται ως ανταποκρινόμενες σε αμφότερα τα σκέλη θεραπείας.

Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης BM 16550, η ενδοφλέβια ένεση Bonviva 3 mg χορηγούμενη κάθε 3 μήνες αναμένεται να είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική με το από του στόματος δοσολογικό σχήμα ιβανδρονικού οξέος 2,5 mg ημερησίως, όσον αφορά στην πρόληψη των καταγμάτων.

Ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερήσια δισκία

Στην αρχική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη καταγμάτων διάρκειας τριών ετών (MF 4411), κατεδείχθη στατιστικώς σημαντική και ιατρικά σχετική μείωση της συχνότητας εμφάνισης νέων ακτινογραφικών, μορφομετρικών και κλινικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης (πίνακας 3). Στη μελέτη αυτή, το ιβανδρονικό οξύ αξιολογήθηκε με από του στόματος δόσεις 2,5 mg ημερησίως και 20 mg σε διαλείπουσα χορήγηση ως διερευνούμενο δοσολογικό σχήμα. Το ιβανδρονικό οξύ λαμβανόταν 60 λεπτά πριν την πρώτη ημερήσια λήψη τροφής ή υγρού (διάστημα νηστείας μετά τη δόση). Στη μελέτη συμμετείχαν γυναίκες ηλικίας 55 έως 80 ετών, οι οποίες ήταν για 5 τουλάχιστον χρόνια μετεμμηνοπαυσιακές, με BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης -2 έως -5 SD κάτω από τη μέση προεμμηνοπαυσιακή τιμή (T-score) σε ένα τουλάχιστον σπόνδυλο [O1-O4] και με ένα έως τέσσερα κύρια κατάγματα της σπονδυλικής στήλης. Όλες οι ασθενείς ελάμβαναν καθημερινά 500 mg ασβεστίου και 400 IU βιταμίνης D. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε 2.928 ασθενείς. Το ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg χορηγούμενο ημερησίως κατέδειξε στατιστικά και ιατρικά σχετική μείωση της συχνότητας εμφάνισης νέων καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης. Κατά την τριετή διάρκεια της μελέτης αυτό το δοσολογικό σχήμα μείωσε την εμφάνιση νέων ακτινογραφικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης μειώθηκε κατά 62 % ($p=0,0001$). Μετά από 2 χρόνια παρατηρήθηκε μία μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 61 % ($p=0,0006$). Μετά από 1 χρόνο θεραπείας δεν επετεύχθη στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p=0,056$). Η επίδραση κατά των καταγμάτων ήταν σταθερή καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη εξασθένησης της δράσης με την πάροδο του χρόνου.

Η συχνότητα εμφάνισης κλινικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης, μετά από 3 έτη, μειώθηκε επίσης σημαντικά κατά 49 % ($p=0,011$). Η ισχυρή δράση επί των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης απεικονίστηκε περαιτέρω από μία στατιστικώς σημαντική μείωση της απώλειας ύψους, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ($p<0,0001$).

Πίνακας 3: Αποτελέσματα από τη μελέτη καταγμάτων διάρκειας 3 ετών MF 4411 (% , 95 % CI)

	Εικονικό φάρμακο (N=974)	ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως (N=977)
Μείωση του σχετικού κινδύνου Νέα μορφομετρικά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης		62 % (40,9, 75,1)
Συχνότητα εμφάνισης νέων μορφομετρικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης	9,56 % (7,5, 11,7)	4,68 % (3,2, 6,2)
Μείωση του σχετικού κινδύνου κλινικού κατάγματος της σπονδυλικής στήλης		49 % (14,03, 69,49)
Συχνότητα εμφάνισης κλινικού κατάγματος της σπονδυλικής στήλης	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
BMD – μέση μεταβολή σε σχέση με την αρχική τιμή οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης στο έτος 3	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)
BMD – μέση μεταβολή σε σχέση με την αρχική τιμή ολικού ισχύου στο έτος 3	-0,69 % (-1,0, -0,4)	3,36 % (3,0, 3,7)

Το αποτέλεσμα της θεραπείας με ιβανδρονικό οξύ αξιολογήθηκε περαιτέρω σε μία ανάλυση του υποπληθυσμού ασθενών με αρχική τιμή BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης T-score κάτω από -2,5 (πίνακας 4). Η μείωση του κινδύνου καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης συμφωνεί σε μεγάλο βαθμό με εκείνη που παρατηρήθηκε στο γενικό πληθυσμό.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα από τη μελέτη καταγμάτων διάρκειας 3 ετών MF 4411 (% , 95 % CI): για ασθενείς με αρχική τιμή BMD οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης T-score κάτω από -2,5

	Εικονικό φάρμακο (N=587)	ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg ημερησίως (N=575)
Μείωση του Σχετικού Κινδύνου Νέα μορφομετρικά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης		59 % (34,5, 74,3)
Συχνότητα εμφάνισης νέων μορφομετρικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)
Μείωση του σχετικού κινδύνου κλινικού κατάγματος της σπονδυλικής στήλης		50 % (9,49, 71,91)
Συχνότητα εμφάνισης κλινικού κατάγματος της σπονδυλικής στήλης	6,97 % (4,67, 9,27)	3,57 % (1,89, 5,24)
BMD – μέση μεταβολή σε σχέση με την αρχική τιμή οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης στο έτος 3	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)
BMD – μέση μεταβολή σε σχέση με την αρχική τιμή ολικού ισχύου στο έτος 3	-0,70 % (-1,1, -0,2)	3,59 % (3,1, 4,1)

Στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών της μελέτης MF4411, δεν παρατηρήθηκε μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων, εν τούτοις το ημερήσιο ιβανδρονικό οξύ φάνηκε να είναι αποτελεσματικό

σε υποπληθυσμό υψηλού κινδύνου (BMD αυχένος μηριαίου οστού T-score < -3,0), όπου παρατηρήθηκε 69 % μείωση του κινδύνου εμφάνισης μη σπονδυλικού κατάγματος.

Η καθημερινή από του στόματος θεραπεία με δισκία ιβανδρονικού οξέος 2,5 mg επέφερε προοδευτικές αυξήσεις της BMD σε σημεία του σκελετού εντός και εκτός σπονδυλικής στήλης.

Στα τρία χρόνια, η αύξηση της BMD της οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης ήταν 5,3 % συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και 6,5 % συγκριτικά με την αρχική τιμή. Οι αυξήσεις συγκριτικά με την αρχική τιμή στο ισχίο ήταν 2,8 % στον αυχένα του μηριαίου οστού, 3,4 % στο ολικό ισχίο και 5,5 % στον τροχαντήρα.

Οι βιοχημικοί δείκτες οστικού καταβολισμού (όπως CTX ούρων και Οστεοκαλσίνη ορού) παρουσίασαν την αναμενόμενη εικόνα καταστολής τους σε προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα και έφθασαν τη μέγιστη καταστολή εντός 3-6 μηνών χρήσης ιβανδρονικού οξέος 2,5 mg ημερησίως.

Από τον πρώτο κίον μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας με ιβανδρονικό οξύ 2,5 mg, παρατηρήθηκε μία κλινικώς σημαντική μείωση των βιοχημικών δεικτών οστικής απορρόφησης κατά 50 %.

Παιδιατρικός πληθυσμός (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.2)

Το Bonvina δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικό πληθυσμό, συνεπώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια για αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Όπως καταδείχτηκε σε διάφορες μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους, οι κύριες φαρμακολογικές δράσεις του ιβανδρονικού οξέος επί των οστών δεν σχετίζονται άμεσα με τις πραγματικές συγκεντρώσεις του στο πλάσμα.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 0,5 mg έως 6 mg, οι συγκεντρώσεις του ιβανδρονικού οξέος στο πλάσμα αυξάνονται με δόσοεξαρτώμενο τρόπο.

Απορρόφηση

Δεν έχει εφαρμογή.

Κατανομή

Μετά την αρχική συστηματική έκθεση, το ιβανδρονικό οξύ συνδέεται ταχέως με τα οστά ή απεκκρίνεται στα ούρα. Στους ανθρώπους, ο φαινομενικός τελικός όγκος κατανομής είναι τουλάχιστον 90 l και η ποσότητα της δόσης που φθάνει στα οστά υπολογίζεται σε 40 - 50 % της δόσης που ευρίσκεται στην κυκλοφορία. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι 85 % - 87 % περίπου (προσδιορισθείσα *in vitro* σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις ιβανδρονικού οξέος) και έτσι η δυνατότητα αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω εκτόπισης είναι χαμηλή.

Βιομετατροπή

Δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταβολισμού του ιβανδρονικού οξέος σε πειραματόζωα ή σε ανθρώπους.

Αποβολή

Το ιβανδρονικό οξύ απομακρύνεται από την κυκλοφορία μέσω οστικής απορρόφησης (υπολογίζεται σε 40 - 50 % σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) και το υπόλοιπο απομακρύνεται αμετάβλητο δια των νεφρών.

Το εύρος των παρατηρούμενων φαινομενικών χρόνων ημίσειας ζωής είναι μεγάλο, ο φαινομενικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κυμαίνεται γενικώς μεταξύ 10 - 72 ωρών. Δεδομένου ότι οι υπολογισθείσες τιμές είναι σε μεγάλο βαθμό συνάρτηση της διάρκειας της μελέτης, της δόσης που χρησιμοποιήθηκε και της ευαισθησίας της μεθόδου προσδιορισμού, ο πραγματικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής πιθανόν να είναι σημαντικά μεγαλύτερος, όπως για άλλα διφωσφονικά. Τα αρχικά

επίπεδα στο πλάσμα μειώνονται ταχέως, φθάνοντας το 10 % των μέγιστων τιμών εντός 3 και 8 ωρών μετά την ενδοφλέβια ή την από στόματος χορήγηση αντίστοιχα.

Η ολική κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος είναι χαμηλή, με μέσες τιμές κυμαινόμενες μεταξύ 84 -160 ml/min. Η νεφρική κάθαρση (περίπου 60 ml/min σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) αντιστοιχεί σε 50 - 60 % της ολικής κάθαρσης και σχετίζεται με την κάθαρση κρεατινίνης. Η διαφορά μεταξύ φαινομενικής ολικής και νεφρικής κάθαρσης θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει την απορρόφηση από τα οστά.

Η οδός απέκκρισης φαίνεται να μην περιλαμβάνει γνωστά οξείκα ή βασικά συστήματα μεταφοράς τα οποία συμμετέχουν στην απομάκρυνση άλλων δραστικών ουσιών (βλέπε παράγραφο 4.5). Επιπροσθέτως, το ιβανδρονικό οξύ δεν αναστέλλει τα μείζονα ηπατικά ισοένζυμα P450 στους ανθρώπους και δεν επάγει το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 στους επίμυες.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικές κλινικές καταστάσεις

Φύλο

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ιβανδρονικού οξέος είναι παρόμοιες σε άνδρες και γυναίκες.

Φυλή

Όσον αφορά στην κατανομή του ιβανδρονικού οξέος, δεν υπάρχουν ενδείξεις οποιωνδήποτε κλινικώς συσχετιζόμενων διαφορών μεταξύ Ασιατών και Καυκάσιων. Τα διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς Αφρικανικής καταγωγής είναι περιορισμένα.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας, η νεφρική κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος σχετίζεται γραμμικώς με την κάθαρση κρεατινίνης (CL_{Cr}).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} ίση ή μεγαλύτερη από 30 ml/min).

Άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} μικρότερη των 30 ml/min) που ελάμβαναν από του στόματος καθημερινά 10 mg ιβανδρονικού οξέος επί 21 ημέρες, παρουσίασαν, συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 2 - 3 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, και η ολική κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος ήταν 44 ml/min. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 0,5 mg ιβανδρονικού οξέος σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η ολική, η νεφρική και μη νεφρική κάθαρση μειώθηκαν κατά 67 %, 77 % και 50 %, αντίστοιχα, χωρίς όμως μείωση της ανεκτικότητας σχετιζόμενη με την αύξηση της έκθεσης. Το Bonvina δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.4). Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ιβανδρονικού οξέος σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου, αξιολογήθηκαν μόνο σε μικρό αριθμό ασθενών που αντιμετωπίζονταν με αιμοκάθαρση. Συνεπώς οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ιβανδρονικού οξέος στις ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι άγνωστες. Λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων, το ιβανδρονικό οξύ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται, σε όλες τις ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2)

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για το ιβανδρονικό οξύ σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το ήπαρ δεν διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κάθαρση του ιβανδρονικού οξέος το οποίο δεν μεταβολίζεται, αλλά απομακρύνεται μέσω νεφρικής απέκκρισης και απορρόφησης από τα οστά. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένος πληθυσμός (βλέπε παράγραφο 4.2)

Σε μία ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, η ηλικία δεν βρέθηκε να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για οποιαδήποτε από τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους που μελετήθηκαν. Δεδομένου ότι η νεφρική λειτουργία εκπίπτει με την πάροδο της ηλικίας, η νεφρική λειτουργία είναι ο μόνος παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (βλ. παράγραφο για τη νεφρική δυσλειτουργία).

Παιδιατρικός πληθυσμός (βλέπε παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.1)

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Bonvina σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι τοξικές δράσεις, π.χ. σημεία νεφρικής βλάβης, παρατηρήθηκαν σε σκύλους μόνο σε έκθεση που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Μεταλλαξιογόνος δράση/Καρκινογόνος δράση:

Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη καρκινογόνου δράσης. Οι δοκιμασίες γονιδιοτοξικότητας δεν αποκάλυψαν ενδείξεις γενετικής δραστηριότητας για το ιβανδρονικό οξύ.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή:

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες για το δοσολογικό σχήμα ανά 3 μήνες. Σε μελέτες με καθημερινό ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα σε επίμνες και κουνέλια, δεν υπήρξε ένδειξη άμεσης τοξικής ή τερατογόνου δράσης του ιβανδρονικού οξέος στο έμβρυο. Σε επίμνες πρώτης γενιάς (F₁) η αύξηση σωματικού βάρους ήταν μειωμένη. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με από του στόματος χορήγηση η επίδραση στη γονιμότητα αφορούσε αυξημένες προεμφυτευτικές απώλειες σε επίπεδα δόσεων του 1 mg/kg/ημερησίως και μεγαλύτερα. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με ενδοφλέβια χορήγηση, το ιβανδρονικό οξύ μείωσε την ποσότητα του σπέρματος σε δόσεις 0,3 και 1 mg/kg/ημερησίως και μείωσε τη γονιμότητα σε αρσενικούς σε δόση 1 mg/kg/ημερησίως και σε θηλυκούς σε δόση 1,2 mg/kg/ημερησίως. Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις του ιβανδρονικού οξέος σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας στον επίμν, ήταν εκείνες που παρατηρούνται με τα διφωσφονικά ως φαρμακευτική κατηγορία. Σ' αυτές περιλαμβάνονται μείωση των θέσεων εμφύτευσης, παρέμβαση στο φυσιολογικό τοκετό (δυστοκία) και αυξημένος αριθμός μεταβολών των σπλάγχων (σύνδρομο νεφρικής πυέλου, ουρητήρα).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Παγόμορφο οξικό οξύ
Νάτριο οξικό τριυδρικό
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Το Bonvina ενέσιμο διάλυμα δεν πρέπει να αναμειγνύεται με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο ή άλλα ενδοφλεβίως χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένες σύριγγες (5 ml) από άχρωμο γυαλί τύπου I, το γκρι ελαστικό έμβολο και το πώμα της βελόνας είναι κατασκευασμένα από ελαστικό βουτύλιο που έχει επικαλυφθεί με λεπτό φύλλο φλουοροητίνης, που περιέχουν 3 ml ενέσιμου διαλύματος.

Συσκευασίες της 1 προγεμισμένης σύριγγας και 1 βελόνας για ένεση ή 4 προγεμισμένων συρίγγων και 4 βελόνων για ένεση.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Όταν το φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται μέσα σε υπάρχουσα ενδοφλέβια γραμμή έγχυσης, ο διαλύτης για την έγχυση πρέπει να περιορίζεται είτε σε ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5 %). Αυτό ισχύει επίσης για τα διαλύματα έκπλυσης της πεταλούδας και των άλλων συσκευών.

Κάθε ενέσιμο διάλυμα, σύριγγα και βελόνα για ενέσεις που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Η αποδέσμευση των φαρμακευτικών ουσιών στο περιβάλλον θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί.

Τα ακόλουθα σημεία πρέπει να τηρηθούν αυστηρά όσον αφορά στη χρήση και στην απόρριψη των συρίγγων και άλλων φαρμακευτικών αιχμηρών αντικειμένων:

- Οι βελόνες και οι σύριγγες δεν πρέπει ποτέ να επαναχρησιμοποιηθούν.
- Τοποθετήστε όλες τις χρησιμοποιημένες βελόνες και σύριγγες σε ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων (ανθεκτικό σε τρύπημα δοχείο μιας χρήσης).
- Φυλάξτε αυτό το δοχείο μακριά από παιδιά.
- Η τοποθέτηση των χρησιμοποιηθέντων αιχμηρών αντικειμένων σε δοχείο με οικιακά απορρίμματα θα πρέπει να αποφεύγεται.
- Απορρίψτε το πλήρες δοχείο σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις ή τις οδηγίες του επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Δανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Φεβρουαρίου 2004
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Δεκεμβρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο:

IL CSM Clinical Supplies Management GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
Lörrach
Baden-Württemberg
79539, Γερμανία

Atnahs Pharma Denmark ApS,
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Δανία

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα:

Atnahs Pharma Denmark ApS,
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Δανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα

Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι θα εφαρμοστεί μία κάρτα υπενθύμισης ασθενούς αναφορικά με την οστεονέκρωση της γνάθου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Bonviva 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ibandronic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τα δισκία επίσης περιέχουν λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφόρηση

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
3 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μην πιπιλίζετε, μασάτε ή θρυμματίζετε τα δισκία
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση
Δισκίο για μία φορά το μήνα
Από στόματος χρήση

Μήνας 1 __/__/__ 3 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Μήνας 2 __/__/__ 3 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Μήνας 3 __/__/__ 3 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Σημειώστε την ημερομηνία που παίρνετε το δισκίο σας

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Δανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/265/003 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
EU/1/03/265/004 3 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Bonviva 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Blister φύλλο αλουμινίου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bonviva 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ibandronic acid

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Bonviva 3 mg ενέσιμο διάλυμα
Ibandronic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία προγεμισμένη σύριγγα των 3 ml διαλύματος περιέχει 3 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει χλωριούχο νάτριο, παγόμορφο οξικό οξύ, νάτριο οξικό τριυδρικό, ύδωρ για ενέσιμα. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφόρηση.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
1 προγεμισμένη σύριγγα + 1 βελόνα ένεσης
4 προγεμισμένες σύριγγες + 4 βελόνες ένεσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση
Μόνο για ενδοφλέβια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Δανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/03/265/005 1 προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/03/265/006 4 προγεμισμένες σύριγγες

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Bonviva 3 mg ενέσιμο διάλυμα
Ibandronic acid
Μόνο για IV χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν τη από τη χορήγηση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

3 mg/3 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη
Bonviva
150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ibandronic acid

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για εσάς. Δεν πρέπει να το δώσετε σε άλλους.
- Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Bonviva και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Bonviva
3. Πώς να πάρετε το Bonviva
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Bonviva
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Bonviva και ποια είναι η χρήση του

Το Bonviva ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται διφωσφονικά. Περιέχει τη δραστική ουσία ιβανδρονικό οξύ.

Το Bonviva μπορεί να αντιστρέψει την απώλεια της οστικής μάζας σταματώντας την απώλεια περισσότερης οστικής μάζας και αυξάνοντας την οστική μάζα στις περισσότερες γυναίκες που το λαμβάνουν, παρόλο που εκείνες δεν θα μπορούν να δουν ή να νιώσουν τη διαφορά. Το Bonviva μπορεί να βοηθήσει να μειωθούν οι πιθανότητες σπασίματος οστών (κατάγματα). Η μείωση αυτή έχει δειχθεί για τα κατάγματα της σπονδυλικής στήλης αλλά όχι του ισχίου.

Το Bonviva σας συνταγογραφήθηκε για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης επειδή έχετε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων. Η οστεοπόρωση είναι η λέπτυνση και εξασθένηση των οστών, που παρατηρείται συχνά στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Στην εμμηνόπαυση, οι ωοθήκες της γυναίκας σταματούν να παράγουν τις θηλυκές ορμόνες, οιστρογόνα, οι οποίες βοηθούν στη διατήρηση της υγείας του σκελετού της.

Όσο νωρίτερα φθάσει μία γυναίκα στην εμμηνόπαυση, τόσο αυξάνει ο κίνδυνος καταγμάτων από οστεοπόρωση.

Άλλοι παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο καταγμάτων περιλαμβάνουν:

- την ανεπαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D με τη διατροφή
- το κάπνισμα ή την υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος
- ανεπαρκή χρόνο βαδίσματος ή άλλης άσκησης με βάρη
- το οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης.

Ένας υγιεινός τρόπος ζωής θα σας βοηθήσει επίσης να αποκομίσετε το μέγιστο όφελος από τη θεραπεία σας. Αυτός περιλαμβάνει:

- ισορροπημένη διατροφή πλούσια σε ασβέστιο και βιταμίνη D
- βάδισμα ή οποιαδήποτε άλλη άσκηση με βάρη
- αποφυγή του καπνίσματος και της υπερκατανάλωσης οινοπνεύματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Bonviva

Μην πάρετε το Bonviva

- Σε περίπτωση που είστε αλλεργική στο ιβανδρονικό οξύ ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου που αναφέρονται στην παράγραφο 6.
- Εάν έχετε ορισμένα προβλήματα με τον πεπτικό σωλήνα (οισοφάγο), όπως στένωση ή δυσκολία στην κατάποση
- Εάν δεν μπορείτε να σταθείτε ή να καθήσετε σε όρθια θέση για τουλάχιστον μία ώρα (60 λεπτά) τη φορά
- **Εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα.** Παρακαλούμε συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, μία ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία ονομάζεται οστεονέκρωση της γνάθου (βλάβη του οστού στη γνάθο) έχει αναφερθεί πολύ σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν Bonviva για την οστεοπόρωση. Η οστεονέκρωση της γνάθου μπορεί επίσης να συμβεί μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Είναι σημαντικό να γίνει προσπάθεια και να αποτραπεί η ανάπτυξη οστεονέκρωσης της γνάθου καθώς είναι μία επώδυνη κατάσταση, η οποία μπορεί να είναι δύσκολο να θεραπευθεί. Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης οστεονέκρωσης της γνάθου, υπάρχουν κάποιες προφυλάξεις που πρέπει να πάρετε.

Έχουν επίσης αναφερθεί άτυπα κατάγματα των μακρών οστών, όπως στο οστό του αντιβραχίου (ωλένη) και στην κνήμη (κνήμη), σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με Ibandronate. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από ελάχιστο ή καθόλου τραύμα και ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν πόνο στην περιοχή του κατάγματος πριν παρουσιάσουν ολοκληρωμένο κάταγμα.

Πριν τη λήψη της θεραπείας, ενημερώστε το γιατρό /νοσοκόμο σας (επαγγελματία υγείας) εάν:

- έχετε οποιαδήποτε προβλήματα με το στόμα σας ή τα δόντια σας όπως φτωχή οδοντική υγεία, νόσο των ούλων ή προγραμματισμένη εξαγωγή δοντιού
- δε φροντίζετε τα δόντια σας σε τακτική βάση ή δεν έχετε κάνει οδοντιατρικό έλεγχο για μεγάλο χρονικό διάστημα
- είστε καπνιστής (καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οδοντιατρικών προβλημάτων)
- έχετε προηγουμένως υποβληθεί σε αγωγή με διφωσφονικά (τα οποία χρησιμοποιούνταν για τη θεραπεία ή την αποτροπή διαταραχών των οστών)
- λαμβάνετε φάρμακα τα οποία ονομάζονται κορτικοστεροειδή (όπως πρεδνιζολόνη ή δεξαμεθαζόνη)
- έχετε καρκίνο.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε μία οδοντιατρική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με Bonviva.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να διατηρείτε καλή στοματική υγιεινή (συμπεριλαμβανομένου του τακτικού βουρτσίσματος των δοντιών) και να κάνετε οδοντιατρικούς ελέγχους τακτικά. Εάν φοράτε οδοντοστοιχία θα πρέπει να διασφαλίσετε ότι εφαρμόζει κανονικά. Εάν είστε υπό οδοντιατρική θεραπεία ή εάν θα υποβληθείτε σε οδοντιατρική επέμβαση (π.χ. εξαγωγή δοντιών), ενημερώστε το γιατρό σας σχετικά με την οδοντιατρική θεραπεία και ενημερώστε τον οδοντίατρό σας ότι είστε υπό θεραπεία με Bonviva.

Επικοινωνήστε με το γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως εάν έχετε οποιαδήποτε προβλήματα με το στόμα ή τα δόντια σας όπως χαλαρά δόντια, πόνο ή οίδημα, ή μη επουλωμένες πληγές ή έκκριση, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημάδια οστεονέκρωσης της γνάθου.

Ορισμένοι άνθρωποι χρειάζεται να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί κατά τη λήψη Bonvina. Απευθυνθείτε στο γιατρό σας προτού πάρετε το Bonvina:

- Εάν έχετε τυχόν διαταραχές του μεταβολισμού των ανοργάνων στοιχείων (όπως ανεπάρκεια βιταμίνης D).
- Εάν οι νεφροί σας δεν λειτουργούν κανονικά.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε προβλήματα στην κατάποση ή στην πέψη.

Ερεθισμός, φλεγμονή ή εξέλκωση του πεπτικού σωλήνα (οισοφάγος) συχνά με συμπτώματα έντονου θωρακικού πόνου, έντονος πόνος μετά από κατάποση φαγητού και/ή ποτού, σοβαρή ναυτία, ή έμετος είναι πιθανό να συμβούν, ιδιαίτερα εάν δεν πείτε ένα γεμάτο ποτήρι νερού και/ή εάν ξαπλώσετε εντός μιας ώρας από τη λήψη του Bonvina. Εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα, σταματήστε να παίρνετε Bonvina και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας (βλ. παράγραφο 3).

Παιδιά και έφηβοι

Μη χορηγείτε το Bonvina σε παιδιά ή εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Bonvina

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ειδικά:

- **Συμπληρώματα που περιέχουν ασβέστιο, μαγνήσιο, σίδηρο ή αργίλιο**, καθώς θα μπορούσαν πιθανόν να επηρεάσουν τις δράσεις του Bonvina.
- Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (συμπεριλαμβανομένων ιβουπροφαίνης, νατριούχου δικλοφενάκης και ναπροξένης) μπορεί να ερεθίσουν το στομάχι και το έντερο. Το Bonvina μπορεί επίσης να προκαλέσει ερεθισμό. Γι' αυτό να είστε ιδιαίτερα προσεκτικές εάν παίρνετε παυσίπονα ή αντιφλεγμονώδη ενόσω παίρνετε Bonvina.

Αφού καταπιείτε το μηνιαίο σας δισκίο Bonvina, **περιμένετε για 1 ώρα πριν πάρετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο**, συμπεριλαμβανομένων των δισκίων για τη δυσπεψία, συμπληρωμάτων ασβεστίου ή βιταμινών.

Το Bonvina με τροφές και ποτά

Μη λαμβάνετε Bonvina με τροφή. Το Bonvina είναι λιγότερο δραστικό όταν λαμβάνεται με τροφή. **Μπορείτε να πείτε νερό αλλά όχι άλλα υγρά.**

Αφού έχετε πάρει το Bonvina, παρακαλώ περιμένετε για 1 ώρα πριν λάβετε τροφή και άλλα υγρά (βλέπε 3. Πώς να πάρετε το Bonvina).

Κύηση και θηλασμός

Το Bonvina προορίζεται για χρήση μόνο από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και δεν πρέπει να λαμβάνεται από γυναίκες οι οποίες μπορούν ακόμα να κάνουν παιδί.

Μην πάρετε το Bonvina εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορείτε να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα αφού θεωρείται ότι το Bonvina δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

Το Bonvina περιέχει λακτόζη.

Εάν ο γιατρός σας έχει πει ότι παρουσιάζετε δυσανεξία ή δυσπεψία σε ορισμένα σάκχαρα (π.χ. εάν έχετε δυσανεξία στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή προβλήματα απορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης), επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Bonvina

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνήθης δόση Bonvina είναι ένα δισκίο μια φορά το μήνα.

Λήψη του μηνιαίου δισκίου σας

Είναι σημαντικό να ακολουθείτε προσεκτικά αυτές τις οδηγίες. Σκοπό έχουν τη διευκόλυνση της γρήγορης διέλευσης του δισκίου Bonvina προς το στομάχι σας, ώστε να μειωθούν οι πιθανότητες πρόκλησης ερεθισμού.

- **Πάρτε ένα δισκίο Bonvina 150 mg μια φορά το μήνα.**
- **Διαλέξτε μία ημέρα του μήνα** την οποία θα είναι εύκολο να θυμάστε. Μπορείτε να διαλέξετε είτε την ίδια ημερομηνία (όπως την 1^η κάθε μήνα) ή την ίδια ημέρα (όπως την πρώτη Κυριακή κάθε μήνα) για να πάρετε το δισκίο σας Bonvina. Διαλέξτε την ημερομηνία που ταιριάζει καλύτερα στο πρόγραμμά σας.
- Πάρτε το δισκίο Bonvina **τουλάχιστον 6 ώρες μετά την τελευταία κατανάλωση οποιασδήποτε τροφής ή ποτού εκτός από νερό.**
- Πάρτε το δισκίο Bonvina
 - **αφού σηκωθείτε για πρώτη φορά μέσα στη μέρα και**
 - **πριν φάτε ή πιείτε οτιδήποτε (με άδειο στομάχι).**
- **Καταπιείτε το δισκίο σας με ένα γεμάτο ποτήρι νερού (τουλάχιστον 180 ml).**

Μην πάρετε το δισκίο σας με νερό με υψηλή συγκέντρωση ασβεστίου, φρουτοχυμό ή οποιοδήποτε άλλο ποτό. Σε περίπτωση αμφιβολίας σχετικά με πιθανά υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης ασβεστίου στο νερό της βρύσης (σκληρό νερό), συνιστάται η χρήση εμφιαλωμένου νερού με χαμηλή περιεκτικότητα σε μέταλλα.

- **Καταπιείτε το δισκίο σας ολόκληρο**, μην το μασάτε, μην το θρυμματίζετε και μην το αφήνετε να διαλυθεί στο στόμα σας.
- **Κατά τη διάρκεια της ώρας (60 λεπτών) που ακολουθεί τη λήψη του δισκίου σας**
 - **μην ξαπλώσετε:** εάν δεν παραμείνετε σε όρθια θέση (είτε στέκεστε είτε κάθεστε), κάποια ποσότητα του φαρμάκου μπορεί να διαφύγει προς τον οισοφάγο σας



- **μην φάτε τίποτε**



- **μην πιείτε τίποτε (εκτός από νερό, εφόσον το χρειάζεστε)**

- **μην πάρετε κανένα άλλο φάρμακο.**
- Αφού περιμένετε για μία ώρα, μπορείτε να φάτε ή να πιείτε για πρώτη φορά μέσα στη μέρα. Αφού φάτε, μπορείτε εάν θέλετε να ξαπλώσετε και να πάρετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο χρειάζεστε.

Συνέχιση της λήψης Bonvina

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Bonvina κάθε μήνα για όσο χρονικό διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Μετά από 5 χρόνια χρήσης του Bonvina, παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε το γιατρό σας εάν πρέπει να συνεχίζετε να παίρνετε Bonvina.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Bonvina από την κανονική

Εάν πήρατε κατά λάθος περισσότερα από ένα δισκίο, **πιείτε ένα γεμάτο ποτήρι γάλα και επικοινωνήστε άμεσα με τον γιατρό σας.**

Μην προσπαθήσετε να κάνετε έμετο και μην ξαπλώσετε – κάτι τέτοιο θα μπορούσε να προκαλέσει ερεθισμό του οισοφάγου σας από το Bonvina.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Bonvina

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε το δισκίο σας το πρωί της ημέρας που έχετε επιλέξει, **μην πάρετε δισκίο αργότερα μέσα στην ημέρα.**
Αντ' αυτού, συμβουλευτείτε το ημερολόγιό σας και βρείτε πότε είναι η επόμενη προγραμματισμένη δόση σας.
- Εάν ξεχάσετε να πάρετε το δισκίο σας την ημέρα που έχετε επιλέξει και η επόμενη προγραμματισμένη δόση σας απέχει μόνο 1 έως 7 ημέρες...

Ποτέ μην παίρνετε δύο δισκία Bonvina κατά τη διάρκεια της ίδιας εβδομάδας. Πρέπει να περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας και πάρτε την όπως συνήθως. Μετά συνεχίστε να παίρνετε το δισκίο μια φορά το μήνα τις προγραμματισμένες ημέρες που έχετε σημειώσει στο ημερολόγιό σας.

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε το δισκίο σας την ημέρα που έχετε επιλέξει και η επόμενη προγραμματισμένη δόση σας απέχει περισσότερο από 7 ημέρες...
Πρέπει να πάρετε ένα δισκίο το επόμενο πρωί μετά την ημέρα που το θυμηθήκατε. Μετά συνεχίστε να παίρνετε ένα δισκίο μία φορά το μήνα τις προγραμματισμένες ημέρες που έχετε σημειώσει στο ημερολόγιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε με έναν νοσηλευτή ή έναν γιατρό αμέσως, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- έντονος πόνος στο στήθος, έντονος πόνος μετά την κατάποση τροφής ή ποτού, σοβαρή ναυτία ή έμετος, δυσκολία στην κατάποση. Μπορεί να έχετε σοβαρή φλεγμονή του πεπτικού σωλήνα, πιθανόν με έλκη ή στένωση του πεπτικού σωλήνα.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- κνησμός, οίδημα του προσώπου, των χειλέων, της γλώσσας και του φάρυγγα, με δυσκολία στην αναπνοή
- επίμονος πόνος και φλεγμονή των οφθαλμών
- νέος πόνος, αδυναμία ή δυσφορία στο μηρό σας, στο ισχίο σας ή την βουβωνική σας χώρα. Μπορεί να έχετε πρόωμη ένδειξη ενός πιθανού ασυνήθους κατάγματος του μηριαίου οστού.

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

- πόνο ή έλκη στο στόμα ή τη γνάθο σας. Μπορεί να εμφανίζετε πρώιμες ενδείξεις σοβαρών προβλημάτων της γνάθου (νέκρωση, δηλ. νεκρός ιστός, στο οστό της γνάθου)
- Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν έχετε πόνο στο αυτί, έκκριμα από το αυτί και/ή λοίμωξη του αυτιού. Αυτά μπορεί να είναι σημάδια βλάβης του οστού στο αυτί
- σοβαρή, δυνητικά απειλητική για τη ζωή, αλλεργική αντίδραση
- σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- καούρα, ενόχληση κατά την κατάποση, πόνος στο στομάχι ή την κοιλιά (μπορεί να οφείλεται σε φλεγμονή του στομάχου), δυσπεψία, ναυτία, διάρροια (υδαρή κόπρανα)
- μυϊκές κράμπες, ακαμψία των αρθρώσεων και των άκρων σας
- γριπώδη συμπτώματα συμπεριλαμβανομένων πυρετού, τρέμουλου και ρίγους, αισθήματος δυσφορίας, πόνου στα οστά και πόνου στους μύες και στις αρθρώσεις. Επικοινωνήστε με έναν νοσηλεύτη ή το γιατρό σας εάν τα συμπτώματα γίνουν ενοχλητικά ή διαρκούν περισσότερο από μια ή δύο μέρες
- εξάνθημα.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- ζάλη
- μετεωρισμός (αέρια, αίσθημα φουσκώματος)
- πόνος στην πλάτη
- αίσθημα κόπωσης και εξάντλησης
- κρίσεις άσθματος
- συμπτώματα χαμηλών επιπέδων ασβεστίου στο αίμα (υποασβεσταιμία), συμπεριλαμβανομένων των μυϊκών κραμπών ή σπασμών και/ή αίσθηση μυρμηκίασης στα δάχτυλα ή γύρω από το στόμα

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- φλεγμονή του δωδεκαδακτύλου (πρώτο τμήμα του εντέρου) η οποία προκαλεί πόνο στο στομάχι
- φαγούρα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Bonniva

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη “ΛΗΞΗ”/“EXP”. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το BONVIVA

- Η δραστική ουσία είναι το ιβανδρονικό οξύ. Ένα δισκίο περιέχει 150 mg ιβανδρονικού οξέος (ως νατριούχο μονοϋδρικό).
- Τα άλλα συστατικά είναι:

πυρήνας δισκίου: λακτόζη μονοϋδρική, ποβιδόνη, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, κροσποβιδόνη, στεατικό οξύ, οξείδιο πυριτίου κολλοειδές άνυδρο

επικάλυψη δισκίου: υπομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου (E 171), τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη 6.000

Εμφάνιση του Bonviva και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα δισκία Bonviva είναι λευκά έως υπόλευκα, επιμήκους σχήματος, με ένδειξη “BNVA” στη μία πλευρά και “150” στην άλλη πλευρά. Τα δισκία διατίθενται σε κυψέλες που περιέχουν 1 ή 3 δισκία. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Δανία

Παρασκευαστής

IL CSM Clinical Supplies Management GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
Lörrach
Baden-Württemberg
79539, Γερμανία

Atnahs Pharma Denmark ApS,
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Δανία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων) <http://www.ema.europa.eu>

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΛΗΨΗΣ ΤΟΥ BONVIVA

Η δόση του Bonviva είναι ένα δισκίο μια φορά το μήνα. Διαλέξτε μια ημέρα του μήνα την οποία θα είναι εύκολο να θυμάστε:

- είτε την ίδια ημερομηνία (όπως την 1^η κάθε μήνα)
- ή την ίδια ημέρα (όπως την πρώτη Κυριακή κάθε μήνα).

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Bonviva κάθε μήνα.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Bonvina 3 mg ενέσιμο διάλυμα ibandronic acid

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Bonvina και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού λάβετε το Bonvina
3. Πώς να λάβετε το Bonvina
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Bonvina
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Bonvina και ποια είναι η χρήση του

Το Bonvina ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται διφωσφονικά. Περιέχει τη δραστική ουσία ιβανδρονικό οξύ.

Το Bonvina μπορεί να αντιστρέψει την απώλεια της οστικής μάζας σταματώντας την απώλεια περισσότερης οστικής μάζας και αυξάνοντας την οστική μάζα στις περισσότερες γυναίκες που το λαμβάνουν, παρόλο που εκείνες δεν θα μπορούν να δουν ή να νιώσουν τη διαφορά. Το Bonvina μπορεί να βοηθήσει να μειωθούν οι πιθανότητες σπασίματος οστών (κατάγματα). Η μείωση αυτή έχει δείχθει για τα κατάγματα της σπονδυλικής στήλης αλλά όχι του ισχίου.

Το Bonvina σας συνταγογραφήθηκε για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης επειδή έχετε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων. Η οστεοπόρωση είναι η λέπτυνση και εξασθένηση των οστών, που παρατηρείται συχνά στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Στην εμμηνόπαυση, οι ωοθήκες της γυναίκας σταματούν να παράγουν τις θηλυκές ορμόνες, οι οιστρογόνα, οι οποίες βοηθούν στη διατήρηση της υγείας του σκελετού της. Όσο νωρίτερα φθάσει μία γυναίκα στην εμμηνόπαυση, τόσο αυξάνει ο κίνδυνος καταγμάτων στην οστεοπόρωση.

Άλλοι παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο καταγμάτων περιλαμβάνουν:

- την ανεπαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D με τη διατροφή
- το κάπνισμα τσιγάρων ή την υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος
- την έλλειψη περπατήματος ανεπαρκή χρόνο βαδίσματος ή άλλης άσκησης με βάρη
- το οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης.

Ένας υγιεινός τρόπος ζωής θα σας βοηθήσει επίσης να αποκομίσετε το μέγιστο όφελος από τη θεραπεία σας. Αυτός περιλαμβάνει:

- ισορροπημένη διατροφή πλούσια σε ασβέστιο και βιταμίνη D
- βάδισμα ή άλλη άσκηση με βάρη
- αποφυγή του καπνίσματος και της υπερκατανάλωσης οινοπνεύματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να λάβετε το Bonvina

Μη λάβετε το Bonvina

- **σε περίπτωση που έχετε ή είχατε στο παρελθόν χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα.**
Παρακαλούμε συμβουλευθείτε το γιατρό σας
- σε περίπτωση αλλεργίας στο ιβανδρονικό οξύ ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, μία ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία ονομάζεται οστεονέκρωση της γνάθου (βλάβη του οστού στη γνάθο) έχει αναφερθεί πολύ σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν Bonvina για την οστεοπόρωση. Η οστεονέκρωση της γνάθου μπορεί επίσης να συμβεί μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Είναι σημαντικό να γίνει προσπάθεια και να αποτραπεί η ανάπτυξη οστεονέκρωσης της γνάθου καθώς είναι μία επώδυνη κατάσταση, η οποία μπορεί να είναι δύσκολο να θεραπευθεί. Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης οστεονέκρωσης της γνάθου, υπάρχουν κάποιες προφυλάξεις που πρέπει να πάρετε.

Έχουν επίσης αναφερθεί άτυπα κατάγματα των μακρών οστών, όπως στο οστό του αντιβραχίου (ωλένη) και στην κνήμη (κνήμη), σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με Ibandronate. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από ελάχιστο ή καθόλου τραύμα και ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν πόνο στην περιοχή του κατάγματος πριν παρουσιάσουν ολοκληρωμένο κάταγμα.

Πριν τη λήψη της θεραπείας, ενημερώστε το γιατρό/νοσοκόμο σας (επαγγελματία υγείας) εάν:

- έχετε οποιαδήποτε προβλήματα με το στόμα σας ή τα δόντια σας όπως φτωχή οδοντική υγεία, νόσο των ούλων ή προγραμματισμένη εξαγωγή δοντιού
- δεν φροντίζετε τα δόντια σας σε τακτική βάση ή δεν έχετε κάνει οδοντιατρικό έλεγχο για μεγάλο χρονικό διάστημα
- είστε καπνιστής (καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οδοντιατρικών προβλημάτων)
- έχετε προηγουμένως υποβληθεί σε αγωγή με διφωσφονικά (τα οποία χρησιμοποιούνταν για τη θεραπεία ή την αποτροπή διαταραχών των οστών)
- λαμβάνετε φάρμακα τα οποία ονομάζονται κορτικοστεροειδή (όπως πρεδνιζολόνη ή δεξαμεθαζόνη)
- έχετε καρκίνο.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε μία οδοντιατρική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με Bonvina.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να διατηρείτε καλή στοματική υγιεινή (συμπεριλαμβανομένου του τακτικού βουρτσίσματος των δοντιών) και να κάνετε οδοντιατρικούς ελέγχους τακτικά. Εάν φοράτε οδοντοστοιχία θα πρέπει να διασφαλίσετε ότι εφαρμόζει κανονικά. Εάν είστε υπό οδοντιατρική θεραπεία ή εάν θα υποβληθείτε σε οδοντιατρική επέμβαση (π.χ. εξαγωγή δοντιών), ενημερώστε το γιατρό σας σχετικά με την οδοντιατρική θεραπεία και ενημερώστε τον οδοντίατρό σας ότι είστε υπό θεραπεία με Bonvina.

Επικοινωνήστε με το γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως εάν έχετε οποιαδήποτε προβλήματα με το στόμα ή τα δόντια σας όπως χαλαρά δόντια, πόνο ή οίδημα, ή μη επουλωμένες πληγές ή έκκριση, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημάδια οστεονέκρωσης της γνάθου.

Ορισμένοι ασθενείς χρειάζεται να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί όταν χρησιμοποιούν Bonvina.

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας προτού πάρετε το Bonvina:

- Εάν έχετε ή είχατε ποτέ προβλήματα με τους νεφρούς σας, νεφρική ανεπάρκεια ή χρειαστήκατε αιμοκάθαρση ή εάν πάσχετε από οποιαδήποτε άλλη νόσο που μπορεί να επηρεάσει τους νεφρούς σας

- Εάν έχετε τυχόν διαταραχές του μεταβολισμού των ανοργάνων στοιχείων (όπως ανεπάρκεια βιταμίνης D)
- Κατά τη διάρκεια της αγωγής με Bonvina, πρέπει να λαμβάνετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D. Εάν κάτι τέτοιο σας είναι αδύνατο, πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας
- Εάν έχετε καρδιολογικά προβλήματα και ο ιατρός σας συνέστησε τον περιορισμό της καθημερινής πρόσληψης υγρών.

Περιπτώσεις σοβαρής, μερικές φορές θανατηφόρας, αλλεργικής αντίδρασης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ιβανδρονικό οξύ ενδοφλεβίως χορηγούμενο. Εάν αισθανθείτε ένα από τα παρακάτω συμπτώματα, όπως δύσπνοια/δυσκολία στην αναπνοή, σφιχτή αίσθηση στο λαιμό, της γλώσσας, ζάλη, αίσθημα απώλειας συνείδησης, ερυθρότητα ή οίδημα του προσώπου, εξάνθημα σώματος, ναυτία και εμετό, πρέπει να ειδοποιήσετε αμέσως το γιατρό ή το νοσοκόμο σας (βλ. παράγραφο 4).

Παιδιά και έφηβοι

Το Bonvina δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ή εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Bonvina

Ενημερώστε το γιατρό, το νοσοκόμο ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Το Bonvina προορίζεται για χρήση μόνο από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και δεν πρέπει να λαμβάνεται από γυναίκες οι οποίες μπορούν ακόμα να κάνουν παιδί.

Μην πάρετε το Bonvina εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορείτε να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανές αφού θεωρείται ότι το Bonvina δεν έχει επίδραση ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

Το Bonvina περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση (3 ml), δηλ. είναι πρακτικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να λάβετε το Bonvina

Η συνιστώμενη δόση Bonvina για την ενδοφλέβια ένεση είναι 3 mg (1 προγεμισμένη σύριγγα) μία φορά κάθε 3 μήνες.

Η ένεση πρέπει να χορηγείται μέσα στη φλέβα από γιατρό ή από εξειδικευμένο / εκπαιδευμένο επαγγελματία υγείας. Μην χορηγείτε την ένεση από μόνη σας.

Το ενέσιμο διάλυμα πρέπει να χορηγείται μόνο μέσα σε φλέβα και σε κανένα άλλο σημείο του σώματος.

Συνέχιση της λήψης Bonvina

Για να αποκομίσετε το μέγιστο όφελος από τη θεραπεία, είναι σημαντικό να συνεχίσετε να λαμβάνετε τις ενέσεις κάθε 3 μήνες, για όσο χρονικό διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας.

Το Bonvina μπορεί να θεραπεύσει την οστεοπόρωση μόνο για το χρονικό εκείνο διάστημα για το οποίο συνεχίζετε να λαμβάνετε τη θεραπεία, ακόμη και εάν δεν μπορείτε να δείτε ή να νοιώσετε τη διαφορά. Μετά από 5 χρόνια χρήσης του Bonvina, παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε το γιατρό σας εάν πρέπει να συνεχίζετε να παίρνετε Bonvina.

Πρέπει να παίρνετε επίσης συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D, σύμφωνα με τις συστάσεις του γιατρού σας.

Εάν χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Bonvina από την κανονική

Μπορεί να εμφανίσετε χαμηλά επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου ή μαγνησίου στο αίμα. Ο γιατρός σας μπορεί να λάβει μέτρα ώστε να διορθώσει αυτές τις μεταβολές και μπορεί να σας κάνει μια ένεση που να περιέχει αυτά τα ανόργανα στοιχεία.

Εάν ξεχαστεί μια δόση Bonvina

Πρέπει να κανονίσετε επίσκεψη ώστε να σας χορηγήσουν την επόμενη ένεση το συντομότερο δυνατόν. Κατόπιν, συνεχίστε να λαμβάνετε τις ενέσεις κάθε 3 μήνες από την ημερομηνία της τελευταίας ένεσης.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Συζητήστε με έναν νοσηλευτή ή έναν γιατρό αμέσως, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- κνησμός, οίδημα του προσώπου, των χειλέων, της γλώσσας και του φάρυγγα, με δυσκολία στην αναπνοή
- επίμονος πόνος και φλεγμονή των οφθαλμών (εάν παρατείνεται)
- νέος πόνος, αδυναμία ή δυσφορία στο μηρό σας, στο ισχίο σας ή την βουβωνική σας χώρα. Αυτό μπορεί να αποτελεί πρόωμη ένδειξη ενός πιθανού ασυνήθους κατάγματος του μηριαίου οστού.

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

- πόνος ή έλκη στο στόμα ή τη γνάθο σας. Μπορεί να εμφανίζετε πρώιμες ενδείξεις σοβαρών προβλημάτων της γνάθου (νέκρωση, δηλ. νεκρός ιστός) στο οστό της γνάθου)
- Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν έχετε πόνο στο αυτί, έκκριμα από το αυτί και/ή λοίμωξη του αυτιού. Αυτά μπορεί να είναι σημάδια βλάβης του οστού στο αυτί
- σοβαρή, δυνητικά απειλητική για τη ζωή, αλλεργική αντίδραση (βλέπε παράγραφο 2)
- σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- πόνος στο στομάχι (όπως γαστρίτιδα) ή την κοιλιά, δυσπεψία, ναυτία, διάρροια (υδαρή κόπρανα) ή δυσκοιλιότητα
- πόνος στους μύες, τις αρθρώσεις ή την πλάτη σας
- αίσθημα κόπωσης και εξάντλησης
- γριπώδη συμπτώματα συμπεριλαμβανομένων πυρετού, τρέμουλου και ρίγους, αισθήματος δυσφορίας, πόνου στα οστά και πόνου στους μύες και στις αρθρώσεις. Επικοινωνήστε με έναν νοσηλευτή ή το γιατρό σας εάν τα συμπτώματα γίνουν ενοχλητικά ή διαρκούν περισσότερο από μια ή δύο μέρες
- εξάνθημα.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- φλεγμονή φλέβας
- πόνος ή τραυματισμός στο σημείο της ένεσης
- πόνος στα οστά
- αίσθημα αδυναμίας

- κρίσεις άσθματος
- συμπτώματα χαμηλών επιπέδων ασβεστίου στο αίμα (υπασβεσταιμία), συμπεριλαμβανομένων των μυϊκών κραμπών ή σπασμών και/ή αίσθηση μυρμηκίασης στα δάχτυλα ή γύρω από το στόμα

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- φαγούρα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Bonvina

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη σύριγγα μετά τη “ΛΗΞΗ”/“EXP”. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Το άτομο που χορηγεί την ένεση πρέπει να πετάει κάθε διάλυμα που δεν έχει χρησιμοποιηθεί και να τοποθετεί τη χρησιμοποιημένη σύριγγα και τη βελόνα για ενέσεις σε κατάλληλο κάδο απορριμάτων.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Bonvina

- Η δραστική ουσία είναι το ιβανδρονικό οξύ. Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 3 mg ιβανδρονικού οξέος σε 3 ml διαλύματος (ως νατριούχο μονοϋδρικό).
- Τα άλλα συστατικά είναι χλωριούχο νάτριο, οξικό οξύ, νάτριο οξικό τριυδρικό και ύδωρ για ένεσιμα.

Εμφάνιση του Bonvina και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Bonvina 3 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 3 ml διαλύματος. Το Bonvina διατίθεται σε συσκευασίες της 1 προγεμισμένης σύριγγας και 1 βελόνας για ένεση ή 4 προγεμισμένων συρίγγων και 4 βελονών για ένεση.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παρασκευαστής

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Δανία

Παρασκευαστής

Atnahs Pharma Denmark ApS,
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Δανία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης.

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΤΟΥ ΤΟΜΕΑ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ

Παρακαλούμε δείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για περισσότερες πληροφορίες.

Χορήγηση του Bonniva 3 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα:

Το Bonniva 3 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να ενίεται ενδοφλέβια, χορηγούμενη επί 15-30 δευτερόλεπτα.

Το διάλυμα είναι ερεθιστικό, συνεπώς είναι σημαντική η αυστηρή τήρηση της ενδοφλέβιας οδού χορήγησης. Εάν ενέσετε κατά λάθος στους ιστούς γύρω από τη φλέβα, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν τοπικό ερεθισμό, πόνο και φλεγμονή στη θέση της ένεσης.

Το Bonniva 3 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα **δεν πρέπει** να αναμειγνύεται με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο (όπως διάλυμα Ringer-Lactate, ασβεστούχο ηπαρίνη) ή άλλα ενδοφλεβίως χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα. Όταν το Bonniva χορηγείται μέσα σε υπάρχουσα ενδοφλέβια γραμμή έγχυσης, ο διαλύτης για την ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να περιορίζεται είτε σε ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή σε διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5 %).

Ξεχασμένη δόση:

Εάν ξεχαστεί μια δόση, η ένεση πρέπει να χορηγηθεί αμέσως μόλις αυτό είναι βολικό. Κατόπιν, οι ενέσεις πρέπει να προγραμματίζονται κάθε 3 μήνες από την ημερομηνία της τελευταίας ένεσης.

Υπερδοσολογία:

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με Bonniva.

Βάσει των γνώσεων για αυτή την κατηγορία δραστικών ουσιών, η ενδοφλέβια υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει υπασβεσταιμία, υποφωσφαταιμία και υπομαγνησταιμία, που μπορούν να προκαλέσουν παραισθησία. Στις σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να χρειάζεται ενδοφλέβια έγχυση κατάλληλων δόσεων γλυκονικού ασβεστίου, φωσφορικού καλίου ή νατρίου και θεικού μαγνησίου.

Γενική συμβουλή:

Το Bonniva 3 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα, όπως άλλα ενδοφλεβίως χορηγούμενα διφωσφονικά, μπορεί να προκαλέσει παροδική μείωση των τιμών του ασβεστίου ορού.

Η υπασβεσταιμία και οι άλλες διαταραχές των οστών και του μεταβολισμού των ανοργάνων στοιχείων πρέπει να αξιολογούνται και να αντιμετωπίζονται επιτυχώς πριν την έναρξη της θεραπείας με ενέσιμο Bonniva. Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντική για όλες τις ασθενείς. Όλες οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματικώς ασβέστιο και βιταμίνη D.

Οι ασθενείς με συνυπάρχουσες νόσους ή που χρησιμοποιούν φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεφρούς, πρέπει να εξετάζονται τακτικά κατά τη διάρκεια της αγωγής σύμφωνα με την ορθή ιατρική πρακτική.

Κάθε ενέσιμο διάλυμα, σύριγγα και βελόνα για ενέσεις που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Παράρτημα IV
Επιστημονικά συμπεράσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της άδειας ή των αδειών
κυκλοφορίας

Επιστημονικά συμπεράσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με τις ΕΠΠΑ για το ιβανδρονικό οξύ, το ιβανδρονικό νάτριο, τα επιστημονικά συμπεράσματα της CHMP είναι τα εξής:

Λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων δεδομένων για την υπασβεστιαμία από αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένης σε ορισμένες περιπτώσεις μιας στενής χρονικής σχέσης, μιας θετικής αποκλιμάκωσης και του γεγονότος ότι η υπασβεστιαμία αποτελεί αναγνωρισμένο κίνδυνο για το ιβανδρονικό οξύ, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιολογική σχέση μεταξύ ιβανδρονικού οξέος και υπασβεστιαμίας είναι καθιερωμένη. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για προϊόντα που περιέχουν ιβανδρονικό οξύ (οστεοπορωτική ένδειξη (Bonviva)) πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Ενημέρωση της ενότητας 4.8 της ΠΧΠ για την προσθήκη της ανεπιθύμητης ενέργειας υπασβεστιαμίας με συχνότητα μη συχνή. Το φύλλο οδηγιών χρήσης ενημερώνεται ανάλογα.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά συμπεράσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων της άδειας ή των αδειών κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το ιβανδρονικό οξύ, ιβανδρονικό νάτριο, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος ή των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ιβανδρονικό οξύ, ιβανδρονικό νάτριο παραμένει αμετάβλητη υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων της άδειας ή των αδειών κυκλοφορίας.