

**ANNEX 1**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bonviva 150 mg pilloli miksija b'rita.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ibandronic acid (bħala sodium monohydrate).

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Fih 154.6 mg ta' lactose anidru (ekwivalenti għal 162.75 mg lactose monohydrate).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pilloli bojod sa fl-offwajt miksija b'rita, b'forma oblung immarkati "BNVA" fuq naħa u "150" fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura tal-osteoporozzi fin-nisa f'riskju akbar ta' ksur wara l-menopawsa (ara sezzjoni 5.1). Intwera tnaqqis fir-riskju ta' ksur vertebrali, l-effikacija fuq il-ksur tal-għonq femorali għadha ma ġietx stabbilita.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda miksija b'rita ta' 150 mg darba kull xahar. Preferibilmint, il-pillola għandha tittiehed fl-istess data kull xahar.

Bonviva għandu jittiehed wara lejl ta' sawm (mill-inqas 6 sigħat) u siegħa qabel l-ewwel ikel jew xorb (għajr ilma) tal-ġurnata (ara sezzjoni 4.5) jew kwalunkwe prodott mediċinali jew supplementazzjoni (inkluż kalċju) oħra li jittieħdu mill-ħalq.

F'każ li tinqabeż doża, il-pazjenti għandhom jiġu informati biex jieħdu pillola waħda ta' Bonviva 150 mg filgħodu wara li l-pillola tiġi mfarrka, sakemm il-ħin sad-doża pprogrammata li jmiss huwa fi żmien sebat ijiem. Wara, l-pazjenti għandhom ikomplu jieħdu d-doża tagħhom darba fix-xahar fid-data pprogrammata oriġinali tagħhom.

Jekk id-doża pprogrammata li jmiss hija fi żmien sebat ijiem, il-pazjenti għandhom jistennew sad-doża li jmiss u wara jkomplu jieħdu pillola waħda darba fix-xahar kif ipprogrammat oriġinarjament.

Il-pazjenti m'għandhomx jieħdu żewġ pilloli fl-istess ġimgħa.

Il-pazjenti għandhom jirċievu kalċju u/jew vitamina D supplementari jekk l-ammont li jkunu qed jieħdu fid-dieta ma jkunx biżżejjed (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 4.5).

L-aħjar tul ta' żmien ta' kura b'bisphosphonate għall-osteoporozzi għadu ma ġiex stabbilit. Il-bżonn ta' kontinwazzjoni tal-kura għandu jiġi stmat mill-ġdid kull tant żmien skont il-benefiċċji u r-riskji li jista' jkollu Bonviva fuq bażi tal-pazjenti individwali, b'mod partikolari wara 5 snin jew aktar li tkun ilha tintuża l-kura.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi*

Bonviva mhux irrakkomandat għal pazjenti bi tneħħija tal-krejinina taħt 30 ml/min minhabba esperjenza klinika limitata (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 5.2).

Ma hu meħtieġ l-ebda tibdil fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi meta t-tneħħija tal-krejinina hija 30 ml/min jew aktar.

#### *Pazjenti b'indeboliment tal-fwied*

L-ebda tibdil fid-doża ma huwa meħtieġ (ara sezzjoni 5.2).

#### *Popolazzjoni anzjana (>65 sena)*

L-ebda tibdil fid-doża ma huwa meħtieġ (ara sezzjoni 5.2).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Bonviva fi tfal ta' età inqas minn 18-il sena, u Bonviva ma kienx studjat f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.1 u sezzjoni 5.2).

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali.

- Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ ma' tazza ilma (180 sa 240 ml) waqt li l-pazjent ikun bil-qiegħda jew bilwieqfa f'pożizzjoni dritta. Ilma b'koncentrazzjoni għolja ta' kalċju m'għandux jintuża. Jekk ikun hemm tħassib dwar il-possibbiltà ta' livelli għoljin ta' kalċju fl-ilma tal-vit (ilma tqil), huwa rrakkomandat li tuża ilma tal-flixxkun b'kontenut baxx ta' minerali.
- Il-pazjenti m'għandhomx jimteddu għal siegħa wara li jieħdu Bonviva.
- Ilma huwa l-uniku xorb li għandu jittiehed ma' Bonviva.
- Il-pazjenti m'għandhomx jomogħdu jew isoffu l-pillola, minhabba l-potenzjal għal ulċerazzjoni orofaringali.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għal ibandronic acid jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1
- Ipokalċimija
- Anormalitajiet tal-esofagu li jittardjaw t-tbattil tal-esofagu bħal djuq jew akalasja
- Inabbiltà li toqgħod bilwieqfa jew bilqiegħda dritt għal mill-inqas 60 minuta

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Ipokalċimija

Ipokalċimija eżistenti għandha tiġi kkoreġuta qabel ma tinbeda terapija b' Bonviva. Disturbi oħra tal-metaboliżmu tal-ghadam u tal-minerali wkoll għandhom jiġu kkurati b'mod effettiv. Tehid adegwat ta' kalċju u ta' vitamina D huwa importanti għall-pazjenti kollha.

#### Irritazzjoni gastro-intestinali

Bisphosphonates mogħtija mill-ħalq jistgħu jikkawżaw irritazzjoni lokali tal-mukuża tal-apparat gastro-intestinali ta' fuq. Minhabba l-possibbiltà ta' dawn l-effetti irritanti u l-potenzjal ta' rkadar tal-marda prinċipali, għandu jkun hemm kawtela meta Bonviva jingħata lill-pazjenti bi problemi attivi tal-apparat gastro-intestinali ta' fuq li jkun magħrufa (eż. esofagu ta' Barrett, disfaġija, mard esofagali ieħor, gastrite, duwodenite jew ulċeri).

F'pazjenti li kienu qed jirċievu kura b'bisphosphonates orali kienu rrapportati reazzjonijiet avversi bħal esofaġite, ulċeri esofagali u brix esofagali, f'xi każijiet severi u li jeħtieġu dħul l-isptar, b'mod rari bi fsada jew segwit minn djuq jew perforazzjoni esofagali. Ir-riskju ta' esperjenzi avversi esofagali severi jidher li huwa akbar f'pazjenti li ma jseguw l-istruzzjoni tad-dożaġġ u/jew li jkomplu jieħdu bisphosphonates orali wara li jiżviluppaw sintomi li jissuġġerixxu irritazzjoni esofagali. Il-pazjenti għandhom jagħtu attenzjoni partikolari lill-istruzzjonijiet tad-dożaġġ u jkun kapaci jseguwuhom (ara sezzjoni 4.2).

It-tobba għandhom joqoqgħdu attenti għal xi sinjali jew sintomi li jindikaw il-possibbiltà ta' reazzjoni esofagali u l-pazjenti għandhom jiġu mgħallma biex iwaqqfu Bonviva u jfittxu attenzjoni medika jekk jiżviluppaw disfaġija, odinofaġija, uġiġh retrosternali jew ħruq ta' stonku ġdid jew li rkada. Filwaqt li ma kienet osservata l-ebda żjieda fir-riskju fi provi kliniċi kkontrollati, wara t-tqegħid fis-suq kien hemm rapporti ta' ulċeri gastrici u duwodenali bl-użu ta' bisphosphonate orali, xi wħud severi u b'komplikazzjonijiet.

Peress li prodotti mediċinali Anti-Infjammatorji mhux Sterojdi u bisphosphonates it-tnejn, huma assoċjati ma' irritazzjoni gastro-intestinali, għandha tingħata attenzjoni waqt għoti flimkien.

#### Osteonekrosi tax-xedaq

Osteonekrosi tax-xedaq (ONJ - *osteonecrosis of the jaw*) kienet irrappurtata b' mod rari ħafna fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq f' pazjenti li jirċievu Bonviva għall-osteoporozì (ara sezzjoni 4.8).

Il-bidu ta' trattament jew ta' kors ġdid ta' trattament għandu jiġi ttardjat f' pazjenti b' leżjonijiet miftuħin li għadhom ma fiegħu tat-tessut l-artab fil-ħalq.

Eżami dentali b' dentistrja preventiva u stima tal-benefiċċju u r-riskju individwali huma rakkomandati qabel trattament b' Bonviva f' pazjenti b' fatturi ta' riskju konkomitanti.

Il-fatturi ta' riskju li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati meta jiġi evalwat ir-riskju tal-pazjent li jiżviluppa ONJ:

- Il-qawwa tal-prodott mediċinali li jinibixxi assorbiment mill-ġdid tal-għadam (riskju oġġla għal komposti potenti ħafna), mnejn jingħata (riskju oġġla għall-għoti parenterali) u d-doża kumulattiva ta' terapija għall-assorbiment mill-ġdid tal-għadam
- Kanċer, kondizzjonijiet ko-morbużi (eż. anemija, disturbi fit-tagħqid tad-demem, infezzjoni), tipjip.
- Terapiji mogħtija fl-istess waqt: kortikosteroidi, kimoterapija, inibituri tal-angjogenesi, radjuterapija għar-ras u l-għonq.
- Iġene orali fqira, mard fil-ħanek, dentaturi li ma jehlux sew, storja ta' mard dentali, proċeduri dentali invażivi eż. qluġh ta' snien.

Il-pazjenti kollha għandhom ikunu mhegġa biex iżommu iġene orali tajba, jirċievu eżaminazzjonijiet dentali b' mod regolari, u jirrapportaw immedjatament kwalunkwe sintomi orali bħal snien jiċċaqalqu, uġiġh jew nefha jew feriti li ma jfiegħu jew li jnixxu matul it-trattament b' Bonviva. Waqt it-trattament, proċeduri dentali invażivi għandhom isiru biss wara konsiderazzjoni b' attenzjoni u għandhom jiġu evitati qrib ta' għoti ta' Bonviva.

Il-pjan ta' mmaniġġjar ta' pazjenti li jiżviluppaw ONJ għandu jiġi stabbilit b' kollaborazzjoni mill-qrib bejn it-tabib li qed jitratta u dentist jew kirurgu tal-ħalq b' esperjenza f' ONJ. Fejn possibbli għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni temporanja ta' trattament ta' Bonviva sakemm il-kondizzjoni tgħaddi u fatturi ta' riskju li jikkontribwixxu jittaffew.

#### Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġh

Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġh kienet irrappurtata b' bisphosphonates, fil-biċċa l-kbira f' assoċjazzjoni ma' terapija fit-tul. Fatturi possibbli ta' riskju għal osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġh jinkludu l-użu ta' steroidi u kimoterapija u/jew fatturi lokali ta' riskju bħal infezzjoni jew trauma. Il-possibbiltà ta' osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġh għandha tiġi kkunsidrata f' pazjenti li jirċievu bisphosphonates li jkollhom sintomi fil-widnejn inkluż infezzjonijiet kroniċi fil-widnejn.

#### Ksur mhux tipiku tal-għadma tal-wirk

Ksur subtrochanteric u diaphyseal mhux tipiku tal-għadma tal-wirk kien irrappurtat bit-terapija tal-bisphosphonate, l-aktar f' pazjenti li kienu qed jirċievu kura għal tul ta' żmien għall-osteoporozì. Dan il-ksur trasversali jew qasir u mmejjet jista' jseħh matul l-għadma kollha tal-wirk minn eżatt taħt il-lesser trochanter sa eżatt fuq is-supracondylar flare. Dan il-ksur iseħh wara xi daqqa ħafifa jew mingħajr ma jkun hemm l-ebda impatt u xi pazjenti jkollhom uġiġh fil-koxxa jew fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq, li ħafna drabi jkun assoċjat ma' karatteristiċi ta' ksur minn stress f' immaġini, minn

gimghat sa xhur qabel ma l-pazjent ikollu ksur totali tal-għadma tal-wirk. Spiss il-ksur ikun fuq iż-żewġ naħat; għaldaqstant il-wirk oppost għandu jiġi eżaminat f' pazjenti kkurati bil-bisphosphonate li kellhom ksur fil-parti vertikali u twila tal-wirk. Kien irrappurtat ukoll li dan il-ksur ma jfiqx sew. F' pazjenti maħsuba li għandhom ksur mhux tipiku tal-għadma tal-wirk, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif tat-terapija bil-bisphosphonate sakemm il-pazjent issirli evalwazzjoni, fuq bażi ta' stima individwali ta' benefiċċju u riskju.

Waqt kura bil-bisphosphonate il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex jirrappurtaw kwalunkwe wġiġh fil-koxxa, fil-ġenbejn jew fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa u kull pazjent li jkollu sintomi bħal dawn għandha ssirli evalwazzjoni għal ksur mhux komplut tal-għadma tal-wirk.

#### Indeboliment renali

Minħabba esperjenza klinika limitata, Bonviva mhux irrakkomandat għal pazjenti bi tneħħija tal-krejinina taħt 30 ml/min (ara sezzjoni 5.2).

#### Intolleranza għal galactose

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza Lapp lactase jew assorbiment ħazin ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

#### Interazzjoni tal-ikel u l-Prodott mediċinali

Il-bijodisponibilità ta' ibandronic acid meta jittiehed mill-ħalq ġeneralment tonqos fil-preżenza tal-ikel. B'mod partikolari, prodotti li fihom il-kalċju, inkluż il-ħalib, u ketajns oħra multivalenti (bħall-aluminju, l-magneżju u l-ħadid), x'aktarx jinterferixxu mal-assorbiment ta' Bonviva, u dan huwa konsistenti ma' sejbiet fl-istudji fuq l-animalli. Għalhekk, il-pazjenti għandhom isumu matul il-lejl (mill-inqas 6 sigħat) qabel ma jieħdu Bonviva u jkomplu jsumu għal siegħa wara t-tehid ta' Bonviva (ara sezzjoni 4.2).

#### Interazzjonijiet ma' Prodotti mediċinali oħra

Interazzjonijiet metabolici mhux ikkunsidrati bħala probabbli peress li ibandronic acid ma jinibixxi l-iżoenzimi P450 maġġuri umani tal-fwied u ntweru li ma jinducix is-sistema taċ-ċitokromju P450 tal-fwied fil-firien (ara sezzjoni 5.2). Ibandronic acid huwa eliminat biss permezz ta' eskrezzjoni mill-kliewi u ma jkollu l-ebda bijotrasformazzjoni.

#### Supplimenti tal-kalċju, antaċidi u xi prodotti mediċinali li jittieħdu mill-ħalq li fihom ketajns multivalenti

Supplimenti tal-kalċju, antaċidi u xi prodotti mediċinali li jittieħdu mill-ħalq li fihom ketajns multivalenti (bħall-aluminju, l-magneżju u l-ħadid) x'aktarx li jinterferixxu mal-assorbiment ta' Bonviva. Għalhekk, il-pazjenti m'għandhomx jieħdu prodotti mediċinali oħra li jittieħdu mill-ħalq għal mill-inqas 6 sigħat qabel ma jieħdu Bonviva u għal siegħa wara li jieħdu Bonviva.

#### Acetylsalicylic acid u NSAIDs

Peress li Acetylsalicylic acid, prodotti mediċinali Anti-Infjammatorji Mhux Sterojdi (NSAIDs - *Nonsteroidal Anti-Inflammatory medicinal products*) u bisphosphonates huma assoċjati ma' irritazzjoni gastrointestinali, għandu jkun hemm attenzjoni waqt l-għoti flimkien (ara sezzjoni 4.4).

#### Imblokkaturi ta' H2 jew inibituri tal-pompi tal-protoni

Fost aktar minn 1500 pazjent imdahħla fl-istudju BM 16549 li qabbel korsijiet ta' dożaġġ ta' ibandronic acid ta' kull xahar ma' dożaġġ ta' kuljum, 14 % u 18 % tal-pazjenti użaw imblokkaturi ta' histamine (H2) jew inibituri tal-pompi tal-protoni wara sena u sentejn, rispettivament. Fost dawn il-pazjenti, l-inċidenza ta' avvenimenti gastro-intestinali ta' fuq fil-pazjenti kkurati b' Bonviva 150 mg darba fix-xahar kienet simili għal dik f' pazjenti kkurati b' ibandronic acid 2.5 mg kuljum.

F'voluntiera maskili b' saħħithom u f'nisa wara l-menopawsa, l-għoti ta' ranitidine minn ġol-vina kkawża żjieda ta' madwar 20% fil-bijodisponibilità ta' ibandronic acid, probabbilment bħala riżultat ta' tnaqqis tal-aċidità gastrika. Madankollu, peress li din iż-żjieda taqa' fil-varjabilità normali tal-

bijodisponibilità ta' ibandronic acid, l-ebda tibdil fid-doża ma huwa kkunsidrat meħtieġ meta Bonviva jingħata flimkien ma' antagonisti ta' H2 jew ma' sustanzi attivi oħrajn li jżiedu l-pH gastrika.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

##### Tqala

Bonviva huwa għal użu f' nisa wara l-menopawsa biss u m'għandux jittiehed min-nisa li jistgħu jgħorġu tqal.

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' ibandronic acid waqt it-tqala. Studji fuq il-firien urew xi ħsara fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm fuq in-nies mhux magħruf.

Bonviva m'għandux jintuża waqt it-tqala.

##### Treddiġh

Mhuwiex magħruf jekk ibandronic acid jittneħħiex fil-ħalib uman. Studji fuq il-firien li qed iredđu wrew il-preżenza ta' livelli baxxi ta' ibandronic acid fil-ħalib wara għoti mimn għol-vina.

Bonviva m'għandux jintuża waqt it-treddiġh.

##### Fertilità

M'hemmx dejta dwar l-effetti ta' ibandronic acid fuq il-bniedem. Fi studji dwar l-effett fuq is-sistema riproduttiva fuq il-firien b'għoti mill-ħalq, ibandronic acid naqqas il-fertilità. Fi studji fuq il-firien b'għoti fil-vina, ibandronic acid naqqas il-fertilità b'doži għolja ta' kuljum (ara sezzjoni 5.3).

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Fuq il-baži tal-profil farmakodinamiku u farmakokinetiku u r-reazzjonijiet avversi rrapportati, huwa mistenni li Bonviva ma jkollux effett jew fit li xejn ikollu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi serji rrapportati huma reazzjoni anafilattika/xokk, ksur mhux tipiku tal-għadma tal-wirk, osteonekrosi tax-xedaq, irritazzjoni gastrointestinali, infjammazzjoni fl-għajnejn, (ara l-paragrafu "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" u sezzjoni 4.4).

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti huma artralġja u sintomi jixbħu lill-influwenza. Dawn is-sintomi tipikament huma marbuta mal-ewwel doża, ġeneralment idumu għall-perijodu qasir, huma ħfief jew moderati fl-intensità, u normalment jgħaddu waqt kura kontinwa mingħajr ma jkun jeħtieġ miżuri ta' kura (ara l-paragrafu "Marda li tixbah lill-influwenza").

##### Lista ta' reazzjonijiet avversi f' Tabella

Fit-tabella 1 hija ppreżentata lista kompluta ta' reazzjonijiet avversi magħrufa. Is-sigurtà ta' kura orali b'ibandronic acid 2.5 mg kuljum kienet evalwata f' 1251 pazjent ikkurati f' 4 studji kliniċi kkontrollati bil-placebo, bil-maġġoranza l-kbira tal-pazjenti ġejjin mill-istudju piviali ta' 3 snin dwar ksur (MF4411).

Fi studju ta' sentejn f' nisa wara l-menopawsa b'osteoproži (BM 16549) is-sigurtà globali ta' Bonviva 150 mg darba fix-xahar u ibandronic acid 2.5 mg kuljum kienet simili. Il-proporzjon globali ta' pazjenti li kellhom esperjenza ta' reazzjoni avversa kien ta' 22.7 % u 25.0 % għal Bonviva 150 mg darba fix-xahar wara sena u wara sentejn, rispettivament. Il-biċċa l-kbira tal-kazijiet ma wasslux għall-waqfien tat-terapija.

Ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA u l-kategorija ta' frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti b' użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax issir stima mid-dejta disponibbli). F'kull

sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi li sehhew f'nisa wara l-menopawsa li kienu qed jirċievu Bonviva 150 mg darba fix-xahar jew ibandronic acid 2.5 mg kuljum fl-istudji ta' fazi III BM16549 u MF4411 u mill-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
Disturbi fis-sistema immuni		Taħrix tal-ażżma	Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva	Reazzjoni/xokk anafilattiku*†
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		ipokalcemija†		
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Sturdament		
Disturbi fl-ghajnejn			Infjammazzjoni fl-ghajnejn*†	
Disturbi gastro-intestinali*	Esofagite, Gastrite, Marda ta' rifluss gastro-esofagali, Dispepsja, Dijarea, Ugħigh addominali, Tqalligh	Esofagite inkluż ulċerazzjonijiet jew kontrazzjonijiet esofagali u disfagija, Rimettar, Gass fl-istonku	Duwodenite	
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda	Raxx		Angjoedima, Edima fil-wiċċ, Urtikarja	Sindrome ta' Stevens-Johnson†, Eritema Multiforme†, Derma tite bl-Infafet†
Disturbi muskuluskeletrali u tat-tessut konnettiv	Artralġja, Mijalġja, Ugħigh muskuluskeletrali, Bugħawwieġ, Ebusija muskuluskeletrali	Ugħigh fid-dahar	Ksur <i>subtrochanteric</i> u <i>diaphyseal</i> mhux tipiku tal-ghadma tal-wirk †	Osteonekrosi tax-xedaq*† Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smigh (reazzjoni avversa tal-klassi ta' bisphosphonates)†
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Marda li tixbah lill-influenza*	Għeja		

\*Ara taħt għal aktar informazzjoni

†Identifikati minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### Reazzjonijiet gastro-intestinali avversi

Pazjenti b'passat minn qabel ta' mard gastro-intestinali inkluż pazjenti b'ulċera peptika mingħajr fsada reċenti jew dħul l-isptar, u pazjenti b'dispepsja jew rifluss ikkontrollat permezz ta' medikazzjoni kienu inkluzi fl-istudju ta' kura ta' darba fix-xahar. Għal dawn il-pazjenti, ma kien hemm l-ebda differenza

fl-inċidenza ta' avvenimenti avversi fil-parti gastro-intestinali ta' fuq bil-kors ta' 150 mg darba fix-xahar meta mqabbel mal-kors ta' 2.5 mg kuljum.

#### Marda li tixbah lill-influwenza

Marda li tixbah lill-influwenza tinkludi avvenimenti rrapportati bħala reazzjoni jew sintomi ta' fażi akuta inkluż mijalgja, artralgja, deni, tertir, għeja, tqalligh, nuqqas ta' aptit, jew uġigh fl-għadam.

#### Osteonekrosi tax-xedaq

Kienu rrapportati każijiet ta' osteonekrosi tax-xedaq, il-bičċa l-kbira f'pazjenti bil-kanċer ittrattati bi prodotti mediċinali li jinibixxu l-assorbiment mill-ġdid tal-għadam, bħal ibandronic acid (ara sezzjoni 4.4.). Każijiet ta' ONJ kienu rrapportati fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq għal ibandronic acid.

#### Infjammazzjoni fl-għajnejn

Avvenimenti ta' infjammazzjoni fl-għajnejn bħal uveite, episklerite u sklerite kienu rrapportati b'ibandronic acid. F'xi każijiet, dawn l-avvenimenti ma fiequx qabel ma twaqqaf ibandronic acid.

#### Reazzjoni/xokk anafilattiku

Każijiet ta' reazzjoni/xokk anafilattiku, inklużi avvenimenti fatali, kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'ibandronic acid fil-vina.

### **Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati**

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

L-ebda informazzjoni speċifika ma hija disponibbli dwar il-kura ta' doża eċċessiva ta' Bonviva. Madankollu, ibbażat fuq tagħrif dwar din il-klassi ta' sustanzi, doża eċċessiva meħuda mill-ħalq tista' tirriżulta f' reazzjonijiet avversi gastro-intestinali fil-parti ta' fuq (bħal taqlib fl-istonku, dispepsja, esofagite, gastrite, jew ulċera) jew ipokalċimja. Halib jew antaċidi għandhom jingħataw biex jehlu ma' Bonviva, u kull reazzjoni avversa għandha tiġi kkurati skont is-sintomi. Minhabba r-riskju ta' irritazzjoni esofagali, m'għandux jiġi indott r-rimettar u l-pazjent għandu jibqa' f'pożizzjoni kompletament wieqfa.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti mediċinali għall-kura ta' mard tal-għadam, bisphosphonates, kodiċi ATC: M05-BA06

#### *Mekkaniżmu ta' azzjoni*

Ibandronic acid huwa bisphosphonate potenti hafna li jagħmel parti mill-grupp ta' bisphosphonates li fihom n-nitroġenu, li jaġixxi b' mod selettiv fuq it-tessut tal-għadam u jinibixxi speċifikament l-attività osteoklastika mingħajr ma jaffettwa direttament il-formazzjoni tal-għadam. Ma jinterferixxix mar-reklutaġġ osteoklastiku. Ibandronic acid iwassal għal żidiet progressivi netti fil-massa tal-għadam u għal inċidenza mnaqqsa ta' ksur billi jnaqqas it-tibdil elevat tal-għadam lejn livelli ta' qabel il-menopawsa f' nisa wara l-menopawsa.

#### *Effetti farmakodinamiċi*

L-azzjoni farmakodinamika ta' ibandronic acid hija l-inibizzjoni ta' assorbiment mill-ġdid tal-għadam. *In vivo*, ibandronic acid jippreveni d-distruzzjoni tal-għadam indotta bl-esperimenti permezz ta' waqfien tal-funzjoni gonadali, retinojdi, tumuri jew estratti tat-tumur. F'firien ta' età żgħira (li jikbru



malajr), l-assorbiment mill-ġdid endoġenu tal-ġhadam huwa wkoll inibit, u jwassal għal żjieda fil-massa normali tal-ġhadam meta mqabbel ma' annimali mhux ikkurati.

Mudelli tal-annimali jikkonfermaw li ibandronic acid huwa inibitur qawwi ħafna tal-attività osteoklastika. F'firien li kienu qed jikbru, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tnaqqis fil-mineralizzazzjoni anki f'doži ta' aktar minn 5,000 darba akbar mid-doża meħtieġa għall-kura tal-osteoporozī.

L-ġhoti għal perijodu twil, kemm kuljum kif ukoll b' mod intermittenti (b' intervalli mtawwla bla doża) lill-firien, klieb u xadini kien assoċjat mal-formazzjoni ta' ġhadam ġdid ta' kwalità normali u saħħa mekkanika miżmuma jew miżjuda anki b'doži fi skala tossika. Fil-bnedmin, kemm l-effikaċja ta' għotja kuljum kif ukoll dik ta' għotja intermittenti b' intervall bla doża ta' 9-10 ġimgħat ta' ibandronic acid, kienet ikkonfermata fi prova klinika (MF 4411), fejn ibandronic acid wera effikaċja kontra l-ksur.

F' mudelli tal-annimali Ibandronic acid ipproduċa bidliet bijokimiċi li jindikaw inibizzjoni tal-assorbiment mill-ġdid tal-ġhadam dipendenti fuq id-doża, inkluża s-soppressjoni ta' markaturi bijokimiċi tad-degradazzjoni tal-kollagen tal-ġhadam (bħal deoxypyridinoline, u *cross linked* N-telopeptides ta' kollagen tat-tip I (NTX).

Fi studju ta' bjoekwivalenza ta' Fażi I imwettaq fuq 72 mara wara l-menopawsa, li kienu qed jirċievu 150 mg orali kull 28 ġurnata għal total ta' erba' doži, kienet osservata inibizzjoni fis-CTX tas-serum wara l-ewwel doża sa minn 24 siegħa wara d-doża (inibizzjoni medjana ta' 28 %), b'inibizzjoni medjana massima (69 %) osservata 6 ijiem wara. Wara t-tielet u r-raba' doża, l-inibizzjoni medjana massima 6 ijiem wara d-doża kienet ta' 74 %, bi tnaqqis għal inibizzjoni medjana ta' 56 % osservata 28 ġurnata wara r-raba' doża. Meta ma jingħatawx aktar doži, ikun hemm telf tas-soppressjoni tal-markaturi bijokimiċi tal-assorbiment mill-ġdid tal-ġhadam.

#### *Effikaċja klinika*

Fatturi ta' riskju indipendenti, per eżempju, BMD baxx, età, l-eżistenza ta' ksur minn qabel, passat ta' ksur fil-familja, bidla għolja fl-ġhadam u indiċi tal-massa tal-ġisem baxx għandhom jiġu kkunsidrati sabiex jiġu identifikati nisa f' riskju akbar ta' ksur osteoporotiku.

#### Bonviva 150 mg darba fix-xahar

##### Densità tal-minerali tal-ġhadam (BMD)

Fi studju ta' ħafna ċentri, double-blind, ta' sentejn (BM 16549) ta' nisa wara l-menopawsa b'osteoporozī (punteġġ T tal-BMD tas-sinla lumbari taħt -2.5 SD fil-linja bażi), Bonviva 150 mg darba fix-xahar intwera li kien mill-inqas effettiv daqs ibandronic acid 2.5 mg kuljum biex iżid il-BMD. Dan intwera kemm fl-analiżi primarja wara sena kif ukoll fl-analiżi ta' konferma ma' tmiem is-sentejn (Tabella 2).

Tabella 2: Bidla relattiva medja mil-linja bażi fil-BMD tas-sinla lumbari, tal-ġenbejn totali, tal-ġhonq tal-wirk u tat-trokanter wara sena (analiżi primarja), u sentejn ta' kura (Popolazzjoni Per-Protokoll) fl-istudju BM 16549.

	Tagħrif ta' wara sena fl-istudju BM 16549		Tagħrif kumulattiv ta' wara sentejn fl-istudju BM 16549	
	ibandronic acid 2.5 mg kuljum (N=318)	Bonviva 150 mg darba fix-xahar (N=320)	ibandronic acid 2.5 mg kuljum (N=294)	Bonviva 150 mg darba fix-xahar (N=291)
Bidliet relattivi medji mil-linja bażi % [95% CI]				
Sinla lumbari L2-L4 BMD	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 totali tal-ġenbejn	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 tal-ġhonq tal-wirk	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 tat-trokanter	3.2 [2.8, 3.7]	4.6 [4.2, 5.1]	4.0 [3.5, 4.5]	6.2 [5.7, 6.7]
-------------------	----------------	----------------	----------------	----------------

Barra minn hekk, f'analizi prospettiva ppjanata mal-ewwel sena,  $p=0.002$ , u mas-sentejn,  $p<0.001$ , ġie ppruvat li Bonviva 150 mg darba fix-xahar kien superjuri għal ibandronic acid 2.5 mg kuljum biex iżid il-BMD tas-sinla lumbari.

Mal-ewwel sena (analizi primarja), 91.3 % ( $p=0.005$ ) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Bonviva 150 mg darba fix-xahar kellhom żieda fil-BMD tas-sinla lumbari 'l fuq jew daqs il-linja bażi (dawk li rrispondew għal BMD), meta mqabbel ma' 84.0 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu ibandronic acid 2.5 mg kuljum. Mas-sentejn, 93.5 % ( $p=0.004$ ) u 86.4 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Bonviva 150 mg darba fix-xahar jew ibandronic acid 2.5 mg kuljum, rispettivament, kienu dawk li rrispondew. Għal BMD totali tal-ġenbejn, 90.0 % ( $p<0.001$ ) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Bonviva 150 mg darba fix-xahar u 76.7 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu ibandronic acid 2.5 mg kuljum kellhom żieda fil-BMD totali tal-ġenbejn 'il fuq jew daqs il-linja bażi mal-ewwel sena. Mat-tieni sena 93.4 % ( $p<0.001$ ) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Bonviva 150 mg darba fix-xahar u 78.4 %, tal-pazjenti li kienu qed jirċievu ibandronic acid 2.5 mg kuljum kellhom żieda fil-BMD totali tal-ġenbejn 'il fuq jew daqs il-linja bażi.

Meta jkun ikkunsidrat kriterju aktar strett, li jikkombina kemm il-BMD tas-sinla lumbari kif ukoll il-BMD totali tal-ġenbejn, 83.9 % ( $p<0.001$ ) u 65.7 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Bonviva 150 mg darba fix-xahar jew ibandronic acid 2.5 mg kuljum, rispettivament, kienu dawk li rrispondew mal-ewwel sena. Mat-tieni sena, 87.1 % ( $p<0.001$ ) u 70.5 %, tal-pazjenti laħqu dan il-kriterju fil-gruppi ta' 150 mg kull xahar u 2.5 mg kuljum rispettivament.

#### Markaturi bijokimiċi tat-tibdil tal-ġhadam

Tnaqqis ta' sinifikat kliniku fil-livelli fis-serum ta' CTX kienu osservati fil-punti kollha ta' hin imkejla, i.e. xhur 3, 6, 12 u 24. Wara sena (analizi primarja) il-bidla medjana relattiva mil-linja bażi kienet -76 % għal Bonviva 150 mg darba fix-xahar u -67 % għal ibandronic acid 2.5 mg kuljum. Mat-tieni sena l-bidla medjana relattiva kienet -68 % u -62 %, fil-gruppi ta' 150 mg kull xahar u 2.5 mg kuljum rispettivament.

Mal-ewwel sena, 83.5 % ( $p=0.006$ ) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Bonviva 150 mg darba fix-xahar u 73.9 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu ibandronic acid 2.5 mg kuljum kienu identifikati bħala dawk li rrispondew (definit bħala tnaqqis ta'  $\geq 50$  % mil-linja bażi). Mat-tieni sena 78.7 % ( $p=0.002$ ) u 65.6 % tal-pazjenti kienu identifikati bħala dawk li rrispondew fil-gruppi ta' 150 mg kull xahar u 2.5 mg kuljum rispettivament.

Ibbażat fuq ir-riżultati tal-istudju BM 16549, Bonviva 150 mg darba fix-xahar huwa mistenni li jkun minn tal-inqas effettiv daqs ibandronic acid 2.5 mg kuljum biex jippreveni l-ksur.

#### Ibandronic acid 2.5 mg kuljum

Fl-istudju tal-bidu, ta' tliet snin dwar il-ksur, tat-tip randomised, double-blind u kkontrollat bil-placebo (MF 4411), intwera tnaqqis statistikament sinifikanti u ta' relevanza medika fl-inċidenza ta' ksur vertebrali ġdid radjografiku, morfometriku u kliniku (tabella 3). F'dan l-istudju, ibandronic acid kien evalwat f' doži orali ta' 2.5 mg kuljum u 20 mg b' mod intermittenti bħala kors epsloratorju. Ibandronic acid ttieħed 60 minuta qabel l-ewwel ikel jew xorb tal-ġurnata (perijodu ta' sawn ta' wara d-doża). L-istudju involva nisa ta' età minn 55 sa 80 sena, li kienu mill-inqas 5 snin wara l-menopawsa u li kellhom BMD fis-sinla lumbari ta' 2 sa 5 SD taħt il-medja ta' qabel il-menopawsa (puntegġ T) f' mill-inqas vertebra waħda [L1-L4], u li kellhom minn wieħed sa erba' ksur vertebrali prevalenti. Il-pazjenti kollha rċeview 500 mg kalċju u 400 IU vitamina D kuljum. L-effikaċja ġiet evalwata f' 2,928 pazjent. Ibandronic acid 2.5 mg mogħti kuljum wera tnaqqis statistikament sinifikanti u ta' relevanza medika fl-inċidenza ta' ksur vertebrali ġdid. Matul it-tliet snin ta' studju, dan il-kors naqqas l-okkorrenza ta' ksur vertebrali radjografiku ġdid b' 62% ( $p=0.0001$ ). Wara sentejn kien osservat tnaqqis relattiv fir-riskju ta' 61% ( $p=0.0006$ ). L-ebda differenza statistikament sinifikanti ma ntlahqet wara sena ta' kura

( $p=0.056$ ). L-effett ta' kontra l-ksur kien konsistenti matul il-perjodu tal-istudju. Ma kien hemm l-ebda indikazzjoni ta' tnaqqis fl-effett biż-żmien.

L-inċidenza ta' ksur vertebrali kliniku kienet ukoll mnaqqsa b' mod sinifikanti b' 49% ( $p=0.011$ ). L-effett qawwi fuq il-ksur vertebrali kien rifless ukoll minn tnaqqis statistikament sinifikanti ta' telf fit-tul meta mqabbel mal-plaċebo ( $p<0.0001$ ).

Tabella 3: Riżultati mill-istudju ta' 3 snin dwar ksur, MF 4411(%, 95%, CI)

	Plaċebo (N=974)	Ibandronic acid 2.5 mg kuljum (N=977)
<i>Tnaqqis relattiv tar-riskju Ksur vertebrali morfometriku ġdid</i>		62% (40.9, 75.1)
<i>Inċidenza ta' ksur vertebrali morfometriku ġdid</i>	9.56% (7.5, 11.7)	4.68% (3.2, 6.2)
<i>Tnaqqis relattiv tar-riskju ta' ksur vertebrali kliniku</i>		49% (14.03, 69.49)
<i>Inċidenza ta' ksur vertebrali kliniku</i>	5.33% (3.73, 6.92)	2.75% (1.61, 3.89)
<i>BMD- bidla medja relattiva għas- sinsla lumbari fil-linja bażi fit-tielet sena</i>	1.26% (0.8, 1.7)	6.54% (6.1, 7.0)
<i>BMD- bidla medja relattiva għal- linja bażi tal-ġenbejn totali fit-tielet sena</i>	-0.69% (-1.0, -0.4)	3.36% (3.0, 3.7)

L-effett tal-kura ta' Ibandronic acid kien evalwat ukoll f' analiżi tas-sottopopolazzjoni ta' pazjenti li fil-linja bażi kellhom il-punteġġ T tal-BMD tas-sinsla lumbari taħt -2.5. It-tnaqqis fir-riskju ta' ksur vertebrali kien ferm konsistenti ma' dak li kien osservat fil-popolazzjoni ġenerali.

Tabella 4: Riżultati mill-istudju ta' 3 snin dwar ksur, MF 4411 (%, 95% CI), għall-pazjenti b' punteġġ T tal-BMD tas-sinsla lumbari taħt -2.5 fil-linja bażi.

	Plaċebo (N=587)	ibandronic acid 2.5 mg kuljum (N=575)
<i>Tnaqqis relattiv tar-riskju Ksur vertebrali morfometriku ġdid</i>		59% (34.5, 74.3)
<i>Inċidenza ta' ksur vertebrali morfometriku ġdid</i>	12.54%, (9.53, 15.55)	5.36% (3.31, 7.41)
<i>Tnaqqis relattiv tar-riskju ta' ksur vertebrali kliniku</i>		50% (9.49, 71.91)
<i>Inċidenza ta' ksur vertebrali kliniku</i>	6.97% (4.67, 9.27)	3.57% (1.89, 5.24)
<i>BMD- bidla medja relattiva għas- sinsla lumbari fil-linja bażi fit-tielet sena</i>	1.13% (0.6, 1.7)	7.01% (6.5, 7.6)
<i>BMD- bidla medja relattiva għal- linja bażi tal-ġenbejn totali fit-tielet sena</i>	-0.70% (-1.1, -0.2)	3.59% (3.1, 4.1)

Fil-popolazzjoni globali tal-pazjenti tal-istudju MF4411, ma kien osservat l-ebda tnaqqis għall-ksur mhux vertebrali, madankollu ibandronic acid kuljum deher li huwa effettiv f' sottopopolazzjoni ta' riskju għoli (punteġġ T tal-BMD tal-ġhonq femorali  $< -3.0$ ), fejn kien osservat tnaqqis ta' 69% fir-riskju ta' ksur mhux vertebrali.

Kura ta' kuljum b'2.5 mg irriżultat f'żidiet progressivi fil-BMD f' postijiet vertebrali u mhux vertebrali tal-iskelettru.

Iż-żjieda fil-BMD tas-sinsla lumbari fuq tliet snin meta mqabbla mal-placebo kienet ta' 5.3% u 6.5% meta mqabbla mal-linja bażi. Żidiet fil-ġenbejn meta mqabbla mal-linja bażi kienu ta' 2.8% fl-ġhonq femorali, 3.4% fil-ġenbejn totali, u 5.5% fit-tročantru.

Markaturi bijokimiċi tal-bidla tal-ġhadam (bħal CTX urinarju u Osteocalcin tas-serum) urew id-disinn mistenni tas-soppressjoni għal-livelli ta' qabel il-menopawsa u laħqu s-soppressjoni massima f'perijodu ta' 3-6 xhur.

Tnaqqis ta' sinifikanza klinika ta' 50% tal-markaturi bijokimiċi ta' assorbiment mill-ġdid tal-ġhadam kien osservat minn xahar wara l-bidu tal-kura b'ibandronic acid 2.5 mg.

Wara li titwaqqaf il-kura, jkun hemm irġiġħ lura għar-rati patoloġiċi ta' żjieda fl-assorbiment mill-ġdid tal-ġhadam ta' qabel il-kura assoċjata ma' osteoporozzi wara l-menopawsa.

L-analiżi istoloġika ta' bijopsiji tal-ġhadam wara sentejn u tliet snin ta' kura ta' nisa wara l-menopawsa wriet għadam ta' kwalità normali u l-ebda indikazzjoni ta' difett tal-mineralizzazzjoni.

*Popolazzjoni pedjatrika* (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 5.2)

Bonviva ma kienx studjat fil-popolazzjoni pedjatrika, għalhekk m'hemmx disponibbli dejta ta' effikaċja jew sigurtà għal din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

L-effetti farmakoloġiċi primarji ta' ibandronic acid fuq l-ġhadam mhumiex relatati direttament mal-konċentrazzjonijiet attwali fil-plażma, kif muri b'diversi studji fuq l-animali u l-bnedmin.

### *Assorbiment*

L-assorbiment ta' ibandronic acid fil-parti ta' fuq tas-sistema gastro-intestinali seħħ malajr wara għoti mill-ħalq u l-konċentrazzjonijiet fil-plażma jiżiedu proporzjonalment mad-doża sa 50 mg ta' teħid orali, b'żjiediet akbar milli proporzjonalment mad-doża osservati 'l fuq minn din id-doża. Il-konċentrazzjonijiet massimi osservati fil-plażma ntlahqu fi żmien 0.5 sa 2 sigħat (medjan ta' siegħa) fi stat sajjem u l-bijodisponibilità assoluta kienet madwar 0.6%. L-ammont ta' kemm jiġi absorbit jonqos meta jittiehed flimkien ma' ikel jew xorb (għajr ilma). Il-bijodisponibilità tonqos b'madwar 90% meta ibandronic acid jingħata ma' kolazzjon standard meta mqabbla ma' bijodisponibilità osservata f'individwi sajjem. M'hemmx tnaqqis sinifikanti fil-bijodisponibilità jekk ibandronic acid jittiehed 60 minuta qabel l-ewwel ikel tal-ġurnata. Kemm il-bijodisponibilità kif ukoll ż-żidiet fil-BMD jonqsu meta ikel jew xorb jittiehed inqas minn 60 minuta wara li jittiehed ibandronic acid.

### *Distribuzzjoni*

Wara espożizzjoni sistematika inizjali, ibandronic acid jingħaqad malajr mal-ġhadam jew jitneħħa fl-urina. Fil-bnedmin, il-volum ta' distribuzzjoni terminali apparenti huwa mill-inqas 90 l u l-ammont ta' doża li tilhaq l-ġhadam hija stmata li hija 40-50% tad-doża li tkun qed tiċċirkola. It-twaħħil mal-proteini fil-plażma umana hija madwar 85%-87% (determinata *in vitro* f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi), u għalhekk hemm potenzjal żgħir għall-interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra minħabba spostament.

### *Bijotrasformazzjoni*

M'hemmx l-ebda evidenza li ibandronic acid huwa metabolizzat fl-animali jew fil-bnedmin.

### *Eliminazzjoni*

Il-frazzjoni ta' ibandronic acid assorbita titneħħa miċ-ċirkolazzjoni permezz ta' assorbiment fl-ġhadam (stmat li huwa 40-50% f'nisa wara l-menopawsa) u l-bqija jiġi eliminat mingħajr ma jinbidel mill-kliewi. Il-frazzjoni mhux assorbita ta' ibandronic acid tiġi eliminata mingħajr ma tinbidel fl-ippurġar.

L-skala tal-*half-lives* apparenti osservati hija wiesgħa, l-*half-life* terminali apparenti generalment hija fl-iskala ta' 10-72 siegħa. Minħabba li l-valuri kkalkulati huma fil-biċċa l-kbira funzjoni tat-tul tal-istudju, id-doża użata, u s-sensittività tal-analiżi, il-*half-life* terminali vera x'aktarx li hija itwal sew,

bhal b'bisphosphonati oħrajn. Livelli bikrija fil-plażma jinżlu malajr u jilħqu 10% tal-valuri massimi f' minn 3 sa 8 sigħat wara għoti minn ġol-vina jew mill-ħalq rispettivament. It-tneħħija totali ta' ibandronic acid hija baxxa b'valuri medji fl-iskala ta' 84-160 ml/min. It-tneħħija mill-kliewi (madwar 60 ml/min f'nisa b'saħħithom wara l-menopawsa) tkopri 50-60% tat-tneħħija totali u hija relatata mat-tneħħija tal-krejtatinina. Id-differenza bejn it-tneħħija totali apparenti u t-tneħħija mill-kliewi hija kkunsidrata li tirrifletti t-teħid mill-għadam.

Il-mogħdija tas-sekrezzjoni tidher li ma tinkludix sistemi ta' trasport aċidużi jew bażiċi magħrufa li huma involuti fl-eskrezzjoni ta' sustanzi attivi oħra. Barra dan, ibandronic acid ma jinibixxix l-izoenzimi P450 magħguri umani tal-fwied u ma jinducix is-sistema taċ-ċitokromju P450 tal-fwied fil-firien.

### Farmakokinetika f' sitwazzjonijiet kliniċi speċjali

#### *Sess*

Il-bijodisponibilità u l-farmakokinetika ta' ibandronic acid huma simili fl-irġiel u fin-nisa.

#### *Razza*

Ma hemm l-ebda evidenza ta' xi differenza ta' rilevanza klinika bejn ir-razez Ażjatiċi u Kawkasi fid-dispożizzjoni ta' ibandronic acid. Ftit hemm tagħrif disponibbli dwar pazjenti ta' oriġini Afrikana.

#### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi*

It-tneħħija ta' ibandronic acid mill-kliewi f'pazjenti bi gradi diversi ta' indeboliment tal-kliewi hija relatata b'mod lineari mat-tneħħija tal-krejtatinina.

L-ebda tibdil tad-dożaġġ ma hu meħtieġ għall-pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi (CLCr ugwali jew aktar minn 30 ml/min), kif muri f'studju BM 16549 fejn il-magħġoranza tal-pazjenti kellhom indeboliment renali ħafif sa moderat.

Individwi b'indeboliment sever tal-kliewi (CLCr inqas minn 30 ml/min) li rċewew għoti orali kuljum ta' 10 mg ibandronic acid għal 21 ġurnata, kellhom koncentrazzjonijiet fil-plażma 2-3 darbiet oġhla minn individwi b'funzjoni tal-kliewi normali u t-tneħħija totali ta' ibandronic acid kienet ta' 44 ml/min. Wara għoti minn ġol-vina ta' 0.5 mg, it-tneħħija totali, renali u mhux renali naqsu b'67%, 77% u 50% rispettivament, f'individwi b'insuffiċjenza severa tal-kliewi iżda ma kien hemm l-ebda tnaqqis fit-tollerabilità assoċjata maż-żjieda fl-espożizzjoni. Minhabba li l-esperjenza klinika hija limitata, Bonviva mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.4). Il-farmakokinetika ta' ibandronic acid ma kenitx stmata f'pazjenti b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju mmaniġġjati mingħajr emodjalisi. Il-farmakokinetika ta' ibandronic acid f'dawn il-pazjenti mhux magħrufa, u ibandronic acid m'għandux jintuża taħt dawn iċ-ċirkostanzi.

#### *Pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.2)*

M'hemm l-ebda informazzjoni farmakokinetika għal ibandronic acid f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Il-fwied m'għandux rwol sinifikanti fit-tneħħija ta' ibandronic acid li mhuwiex metabolizzat iżda jitneħħa permezz ta' eskrezzjoni mill-kliewi u minn teħid fl-għadam. Għalhekk tibdil tad-doża mhuwiex meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

#### *Popolazzjoni anzjana (ara sezzjoni 4.2)*

F'analizi multivarjata, l-età ma nstabitx li hija fattur indipendenti fl-ebda wieħed mill-parametri farmakokinetiċi studjati. Billi l-funzjoni tal-kliewi tonqos bl-età dan huwa l-uniku fattur li għandu jittiehed f'konsiderazzjoni (ara s-sezzjoni dwar l-indeboliment tal-kliewi).

#### *Popolazzjoni pedjatrika (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 5.1)*

M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-użu ta' Bonviva f'dawn il-gruppi ta' etajiet.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Effetti tossiċi, eż. sinjali ta' ħsara fil-kliewi, ġew osservati fil-klieb biss f'espożizzjonijiet ikkunsidrati suffiċjentement akbar mill-espożizzjoni massima fil-bniedem u jindikaw rilevanza żgħira għall-użu kliniku.

### *Mutageniċità/Karċinogeniċità:*

Ma giet osservata l-ebda indikazzjoni ta' potenzjal karċinogeniku. Testijiet għall-ġenotossicità ma żvelaw l-ebda evidenza ta' attività ġenetika għal ibandronic acid.

### *Tossiċità riproduttiva:*

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effett tossiku dirett fuq il-fetu jew effett teratoġeniku ta' ibandronic acid f'firien u fniek ikkurati mill-ħalq u ma kien hemm l-ebda effetti avversi fuq l-iżvilupp tal-frieħ F<sub>1</sub> fil-firien f'espożizzjoni estrapolata ta' mill-inqas 35 darba ogħl-f mill-espożizzjoni fil-bnedmin. Fi studji dwar l-effett fuq is-sistema riproduttiva fuq il-firien b'għoti mill-ħalq, l-effetti fuq il-fertilità kienu jikkonsistu minn żjeda fit-telf qabel l-impjantazzjoni b'livelli ta' doži ta' 1 mg/kg/kuljum u ogħla. Fi studji dwar l-effett fuq is-sistema riproduttiva fuq il-firien b'għoti fil-vina, ibandronic acid naqqas l-għadd tal-isperma b' doži ta' 0.3 u 1 mg/kg/kuljum u naqqas il-fertilità fl-irġiel b' 1 mg/kg/kuljum u fin-nisa b' 1.2 mg/kg/kuljum. Effetti avversi ta' ibandronic acid fi studji tat-tossiċità riproduttiva fil-far kienu dawk osservati bil-bisphosphonates bħala klassi. Dawn jinkludu numru mnaqqas ta' siti ta' impjantazzjoni, interferenza fil-ħlas naturali (distoċija), u żjeda fil-varjazzjonijiet vixxerali (sindrome renali tal-pelvi tal-ureteru).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Povidone

Cellulose, microcrystalline

Crospovidone

Stearic acid

Silica, colloidal anhydrous

#### Kisja tal-pillola

Hypromellose

Titanium dioxide (E 171)

Talc

Macrogol 6,000

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

5 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-mediċina m' għandhiex bżonn ħażna speċjali.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Bonviva 150 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f' folji (PVC/PVDC, issiġillat b' fojl tal-aluminju) li fihom 1 jew 3 pilloli.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali. Ir-reha ta' farmaċewtiċi fl-ambjent għandha tiġi minimizzata.

#### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

#### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

#### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Frar 2004  
Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Diċembru 2013

#### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bonviva 3 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Siringa mimlija għal lest b'3 ml ta' soluzzjoni fiha 3 mg ibandronic acid (bħala sodium monohydrate). Il-koncentrazzjoni ta' ibandronic acid fis-soluzzjoni għall-injezzjoni hija ta' 1 mg kull ml.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Soluzzjoni ċara u bla kulur.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura tal-osteoporozzi fin-nisa f'riskju akbar ta' ksur wara l-menopawsa (ara sezzjoni 5.1). Intwera tnaqqis fir-riskju ta' ksur vertebrali, l-effikaċja fuq il-ksur tal-għonq femorali għadha ma gietx stabbilita.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pazjenti ttrattati b'Bonviva għandhom jingħataw il-fuljett ta' tagħrif u l-kartuna biex tfakkar lill-pazjent.

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' ibandronic acid hija ta' 3 mg, mogħtija bħala injezzjoni ġol-vina fuq medda ta' 15 - 30 sekonda, kull tliet xhur.

Il-pazjenti għandhom jirċievu kalċju u/jew vitamina D supplimentari (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 4.5).

Jekk tintesa doża, l-injezzjoni għandha tingħata hekk kif ikun konvenjenti. Minn hemm 'il quddiem, l-injezzjonijiet għandhom jiġu pprogrammati kull 3 xhur mid-data tal-aħħar injezzjoni.

L-aħjar tul ta' żmien ta' kura b'bisphosphonate għall-osteoporozzi għadu ma ġiex stabbilit. Il-bżonn ta' kontinwazzjoni tal-kura għandu jiġi stmat mill-ġdid kull tant żmien skont il-benefiċċji u r-riskji li jista' jkollu Bonviva fuq bażi tal-pazjenti individwali, b'mod partikolari wara 5 snin jew aktar li tkun ilha tintuża l-kura.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi*

Injezzjoni ta' Bonviva mhix irrakkomandata għall-użu f'pazjenti li għandhom krejatinina fis-serum 'l fuq minn 200 µmol/l (2.3 mg/dl) jew li għandhom tneħħija tal-krejatinina (mkejla jew stmata) taħt 30 ml/min minhabba tagħrif kliniku limitat disponibbli minn studji li jinkludu pazjenti bħal dawn (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 5.2).

Ma hu meħtieġ l-ebda tibdil fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi fejn il-krejatinina fis-serum hija daqs jew inqas minn 200 µmol/l (2.3 mg/dl) jew fejn t-tneħħija tal-krejatinina (mkejla jew stmata) hija 30 ml/min jew aktar.



### *Pazjenti b'indeboliment tal-fwied*

L-ebda tibdil fid-doża ma huwa meħtieġ (ara sezzjoni 5.2).

### *Popolazzjoni anzjana (>65 sena)*

L-ebda tibdil fid-doża ma huwa meħtieġ (ara sezzjoni 5.2)

### *Popolazzjoni pedjatrika*

M'hemm l-ebda użu rilevanti fi tfal ta' età inqas minn 18-il sena, u Bonviva ma kienx studjat f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.1 u sezzjoni 5.2).

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal ġol-vina fuq medda ta' 15 - 30 sekonda, kull tliet xhur.

Huwa meħtieġ li r-rotta ta' għoti fil-vina tiġi segwita b' mod strett (ara sezzjoni 4.4).

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għal ibandronic acid jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Ipokalcimja.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Falliment tal-għotja

Għandha tingħata attenzjoni biex injezzjoni ta' Bonviva ma tingħatax permezz ta' għotja minn ġol-arterji jew paravenuża peress li dan jista' jwassal għall-ħsara lit-tessut.

### Ipokalcimja

Bonviva, bħal bisphosphonates oħra mogħtija fil-vina, jista' jikkawża tnaqqis temporanju fil-valuri tal-kalċju fis-serum.

Ipokalcimja eżistenti għandha tiġi kkorreguta qabel tinbeda terapija ta' Bonviva b' injezzjoni. Disturbi oħra tal-metaboliżmu tal-għadam u l-minerali wkoll għandhom jiġu kkurati b' mod effettiv qabel tinbeda terapija ta' Bonviva b' injezzjoni.

Il-pazjenti kollha għandhom jirċievu kalċju u vitamina D supplimentari adegwati.

### Reazzjoni/xokk anafilattiku

Każijiet ta' reazzjoni/xokk anafilattiku, inkluż avvenimenti fatali, kienu rrappurati f' pazjenti kkurati b' ibandronic acid fil-vina.

Appoġġ mediku xierqa u miżuri ta' monitoraġġ għandhom ikunu disponibbli minnufih meta tingħata injezzjoni fil-vina ta' Bonviva. Jekk isseħħ reazzjoni anafilattika jew xi reazzjoni severa ta' sensittività eċċessiva/allergika oħra, waqqaf l-injezzjoni immedjatament u ibda kura xierqa.

### Indeboliment renali

Skont prattika medika tajba, pazjenti b' mard fl-istess waqt, jew li jużaw prodotti mediċinali li għandhom il-potenzjal għall-effetti mhux mixtieqa fuq il-kilwa, għandhom jiġu nvistati regolarment waqt il-kura.

Minhabba esperjenza klinika limitata, injezzjoni ta' Bonviva mhix irrakkomandata għal pazjenti bi kreatinina fis-serum 'il fuq minn 200 µmol/l (2.3 mg/dl) jew bi tneħhija tal-kreatinina taħt 30 ml/min (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 5.2).

### Pazjenti b'indeboliment tal-qalb

Idratazzjoni żejda għandha tiġi evitata f' pazjenti b' riskju ta' insuffiċjenza tal-qalb.

### Osteonekrosi tax-xedaq

Osteonekrosi tax-xedaq (ONJ - *osteonecrosis of the jaw*) kienet irrappurtata b' mod rari hafna fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq f' pazjenti li jirċievu Bonviva għall-osteoporozzi (ara sezzjoni 4.8).

Il-bidu ta' trattament jew ta' kors ġdid ta' trattament għandu jiġi ttardjat f' pazjenti b' leżjonijiet miftuħin li għadhom ma fiequx tat-tessut l-artab fil-ħalq.

Eżami dentali b' dentistrinja preventiva u stima tal-benefiċċju u r-riskju individwali huma rakkomandati qabel trattament b' Bonviva f' pazjenti b' fatturi ta' riskju konkomitanti.

Il-fatturi ta' riskju li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati meta jiġi evalwat ir-riskju tal-pazjent li jiżviluppa ONJ:

- Il-qawwa tal-prodott mediċinali li jinibixxi assorbiment mill-ġdid tal-għadam (riskju oġġla għal komposti potenti hafna), mnejn jingħata (riskju oġġla għall-għoti parenterali) u d-doża kumulattiva ta' terapija għall-assorbiment mill-ġdid tal-għadam
- Kanċer, kondizzjonijiet ko-morbużi (eż. anemija, disturbi fit-tagħqid tad-demem, infezzjoni), tipjip.
- Terapiji mogħtija fl-istess waqt: kortikosteroidi, kimoterapija, inibituri tal-aġġoġenesi, radjuterapija għar-ras u l-għonq.
- Iġene orali fqira, mard fil-ħanek, dentaturi li ma jeħlux sew, storja ta' mard dentali, proċeduri dentali invażivi eż. qluġħ ta' snien.

Il-pazjenti kollha għandhom ikunu mhegġa biex iżommu iġene orali tajba, jirċievu eżaminazzjonijiet dentali b' mod regolari, u jirrappurtaw immedjatament kwalunkwe sintomi orali bħal snien jiċċaqalqu, uġiġħ jew nefha jew feriti li ma jfiequx jew li jnixxu matul it-trattament b' Bonviva. Waqt it-trattament, proċeduri dentali invażivi għandhom isiru biss wara konsiderazzjoni b' attenzjoni u għandhom jiġu evitati qrib ta' għoti ta' Bonviva.

Il-pjan ta' mmaniġġjar ta' pazjenti li jiżviluppaw ONJ għandu jiġi stabbilit b' kollaborazzjoni mill-qrib bejn it-tabib li qed jittratta u dentist jew kirurgu tal-ħalq b' esperjenza f' ONJ. Fejn possibbli għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni temporanja ta' trattament ta' Bonviva sakemm il-kondizzjoni tgħaddi u fatturi ta' riskju li jikkontribwixxu jittaffew.

### Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġħ

Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġħ kienet irrappurtata b' bisphosphonates, fil-biċċa l-kbira f' assoċjazzjoni ma' terapija fit-tul. Fatturi possibbli ta' riskju għal osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġħ jinkludu l-użu ta' steroidi u kimoterapija u/jew fatturi lokali ta' riskju bħal infezzjoni jew trawma. Il-possibbiltà ta' osteonekrosi tal-kanal estern tas-smiġħ għandha tiġi kkunsidrata f' pazjenti li jirċievu bisphosphonates li jkollhom sintomi fil-widnejn inkluż infezzjonijiet kroniċi fil-widnejn.

### Ksur mhux tipiku tal-għadma tal-wirk

Ksur subtrochanteric u diaphyseal mhux tipiku tal-għadma tal-wirk kien irrappurtat bit-terapija tal-bisphosphonate, l-aktar f' pazjenti li kienu qed jirċievu kura għal tul ta' zmien għall-osteoporozzi. Dan il-ksur trasversali jew qasir u mmejjet jista' jseħħ matul l-għadma kollha tal-wirk minn eżatt taħt il-lesser trochanter sa eżatt fuq is-supracondylar flare. Dan il-ksur iseħħ wara xi daqqa hafifa jew mingħajr ma jkun hemm l-ebda impatt u xi pazjenti jkollhom uġiġħ fil-koxxa jew fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq, li hafna drabi jkun assoċjat ma' karatteristiċi ta' ksur minn stress f' immaġini, minn ġimġħat sa xhur qabel ma l-pazjent ikollu ksur totali tal-għadma tal-wirk. Spiss il-ksur ikun fuq iż-żewġ naħat; għaldaqstant il-wirk oppost għandu jiġi eżaminat f' pazjenti kkurati bil-bisphosphonate li kellhom ksur fil-parti vertikali u twila tal-wirk. Kien irrappurtat ukoll li dan il-ksur ma jfiqx sew. F' pazjenti maħsuba li għandhom ksur mhux tipiku tal-għadma tal-wirk, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif tat-terapija bil-bisphosphonate sakemm il-pazjent issirli evalwazzjoni, fuq bażi ta' stima individwali ta' benefiċċju u riskju.

Waqt kura bil-bisphosphonate il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex jirrappurtaw kwalunkwe wġiġħ fil-koxxa, fil-ġenbejn jew fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa u kull pazjent li jkollu sintomi bħal dawn għandha ssirli evalwazzjoni għal ksur mhux komplut tal-għadma tal-wirk.

Bonviva huwa essenzjalment mingħajr sodium.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

Interazzjonijiet metabolici mhux ikkunsidrati bħala probabbli peress li ibandronic acid ma jinibixxix l-izoenzimi P450 maġġuri umani tal-fwied u ntwera li ma jinduċix is-sistema taċ-ċitokromju P450 tal-fwied fil-firien (ara sezzjoni 5.2). Ibandronic acid huwa eliminat biss permezz ta' eskrezzjoni mill-kliewi u ma jkollu l-ebda bijotrasformazzjoni.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Tqala

Bonviva huwa għal użu f' nisa wara l-menopawsa biss u m'għandux jittiehed min-nisa li jistgħu joħorġu tqal.

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' ibandronic acid waqt it-tqala. Studji fuq il-firien urew xi ħsara fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm fuq in-nies, mhux magħruf. Bonviva m'għandux jintuza waqt it-tqala.

##### Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk ibandronic acid jitneħhiex fil-ħalib uman. Studji fuq il-firien li qed iredgħu wrew il-preżenza ta' livelli baxxi ta' ibandronic acid fil-ħalib wara għoti mimn ġol-vina. Bonviva m'għandux jintuza waqt it-treddigh.

##### Fertilità

M'hemmx dejta dwar l-effetti ta' ibandronic acid fuq il-bniedem. Fi studji dwar l-effett fuq is-sistema riproduttiva fuq il-firien b'għoti mill-ħalq, ibandronic acid naqqas il-fertilità. Fi studji fuq il-firien b'għoti fil-vina, ibandronic acid naqqas il-fertilità b'dozi għolja ta' kuljum (ara sezzjoni 5.3).

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Fuq il-baži tal-profil farmakodinamiku u farmakokinetiku u r-reazzjonijiet avversi rrapportati, huwa mistenni li Bonviva ma jkollux effett jew ftit li xejn ikollu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi serji rrapportati huma reazzjoni anafilattika/xokk, ksur mhux tipiku tal-għadma tal-wirk, osteonekrosi tax-xedaq, irritazzjoni gastrointestinali u infjammazzjoni fl-għajnejn, (ara l-paragrafu "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" u sezzjoni 4.4).

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b' mod frekwenti huma artralġja u sintomi jixbħu lill-influwenza. Dawn is-sintomi tipikament huma marbuta mal-ewwel doża, ġeneralment idumu għall-perijodu qasir, huma ħfief jew moderati fl-intensità, u normalment jgħaddu waqt kura kontinwa mingħajr ma jkunu jeħtieġu miżuri ta' kura (jekk jogħġbok ara l-paragrafu "Marda li tixbah lill-influwenza").

##### Lista ta' reazzjonijiet avversi f' tabella

Fit-tabella 1 hija pprezentata lista kompluta ta' reazzjonijiet avversi magħrufa.

Is-sigurtà ta' kura orali b'ibandronic acid 2.5 mg kuljum kienet evalwata f' 1251 pazjent ikkurati f' 4 studji klinici kkontrollati bil-placebo, bil-maġġoranza l-kbira tal-pazjenti ġejjin mill-istudju piviali ta' 3 snin dwar ksur (MF4411).

Fl-istudju piviali ta' sentejn f' nisa wara l-menopawsa b'osteoprozi (BM16550), is-sigurtà globali ta' injezzjoni ġol-vina ta' Bonviva 3 mg kull 3 xhur u ibandronic acid 2.5 mg orali kuljum intweriet li kienet simili. Il-proporzjon globali ta' pazjenti li kellhom esperjenza ta' reazzjoni avversa kien ta' 26.0 % u 28.6 % għall-injezzjoni ta' Bonviva 3 mg kull 3 xhur wara sena u sentejn, rispettivament. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' reazzjonijiet avversi ma wasslux għall-waqfien tat-terapija.

Ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA u l-kategorija ta' frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti b'uzu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax issir stima mid-dejta disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza r-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi li seħew f' nisa wara l-menopawsa li kienu qed jirċievu injezzjoni ta' Bonviva 3 mg kull 3 xhur jew ibandronic acid 2.5 mg kuljum fl-istudji ta' fazi III BM16550 u MF4411 u fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna
Disturbi fis-sistema immuni		Taħrix tal-ażżma	Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva	Reazzjoni/xokk anafilattiku*†
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		ipokalcemija†		
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras			
Disturbi fl-ġhajnejn			Infjammazzjoni fl-ġhajnejn*†	
Disturbi vaskulari		Flebite/tromboflebite		
Disturbi gastro-intestinali	Gastrite, Dispepsja, Dijarea, Ugħigh addominali, Tqalligh, Stitikezza			
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx		Anġjoedima, nefha/edima fil-wiċċ, Urtikarja	Sindrome ta' Stevens-Johnson†, Eritema Multiforme†, Dermatite bl-Infafet†
Disturbi muskolu-skeletrali u tat-tessut konnettiv	Artralġja, Mijalġja, Ugħigh muskolu-skeletrali, Ugħigh fid-dahar	Ugħigh fl-ġhadam	Ksur <i>subtrochanteric</i> u <i>diaphyseal</i> mhux tipiku tal-ġhadma tal-wirk †	Osteonekrosi tax-xedaq*† Osteonekrosi tal-kanal estern tas-smigh (reazzjoni avversa tal-klassi ta' bisphosphonates)†
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Marda li tixbah lill-influenza*, Għeja	Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, Astenja		

\*Ara taħt għall-aktar informazzjoni

†Identifikati minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### Marda li tixbah lill-influwenza

Marda li tixbah lill-influwenza tinkludi avvenimenti rrapportati bħala reazzjoni jew sintomi ta' fażi akuta inkluż mijalġja, artralġja, deni, tertir, gheja, tqalligh, nuqqas ta' aptit, u wġigh fl-ghadam.

#### Osteonekrosi tax-xedaq

Kienu rrapportati każijiet ta' osteonekrosi tax-xedaq, il-bičča l-kbira f'pazjenti bil-kanċer ittrattati bi prodotti mediċinali li jinibixxu l-assorbiment mill-ġdid tal-ghadam, bħal ibandronic acid (ara sezzjoni 4.4.). Każijiet ta' ONJ kienu rrapportati fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq għal ibandronic acid.

#### Infjammazzjoni fl-ghajnejn

Avvenimenti ta' infjammazzjoni fl-ghajnejn bħal uveite, episklerite u sklerite kienu rrapportati b' ibandronic acid. F'xi każijiet, dawn l-avvenimenti ma fiequx qabel ma twaqqaf ibandronic acid.

#### Reazzjoni/xokk anafilattiku

Każijiet ta' reazzjoni/xokk anafilattiku, inkluż avvenimenti fatali, kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b' ibandronic acid fil-vina.

### **Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati**

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

L-ebda informazzjoni speċifika ma hija disponibbli dwar il-kura ta' doża eċċessiva ta' Bonviva.

Ibbażat fuq tagħrif dwar din il-klassi ta' sustanzi, doża eċċessiva meħuda minn ġol-vina tista' tirriżulta f' ipokalcimja, ipofosfatimja u ipomanjesimja. Tnaqqis ta' relevanza klinika fil-livelli ta' kalċju, fosfru u manjeżju fis-serum għandu jiġi kkoreġut b' għoti fil-vina ta' calcium gluconate, potassju jew sodium phosphate, u magnesium sulfate, rispettivament.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti mediċinali għall-kura ta' mard tal-ghadam, bisphosphonates, kodiċi ATC: M05BA06

#### *Mekkaniżmu ta' azzjoni*

Ibandronic acid huwa bisphosphonate potenti hafna li jagħmel parti mill-grupp ta' bisphosphonates li fihom n-nitroġenu, li jagħxi b'mod selettiv fuq it-tessut tal-ghadam u jinibixxi speċifikament l-attività osteoklastika mingħajr ma jaffettwa direttament il-formazzjoni tal-ghadam. Ma jinterferixxix mar-reklutaġġ osteoklastiku. Ibandronic acid iwassal għal zidiet progressivi netti fil-massa tal-ghadam u għal incidenza mnaqqsa ta' ksur billi jnaqqas it-tibdil elevat tal-ghadam lejn livelli ta' qabel il-menopawsa f' nisa wara l-menopawsa.

#### *Effetti farmakodinamiċi*

L-azzjoni farmakodinamika ta' ibandronic acid hija l-inibizzjoni ta' assorbiment mill-ġdid tal-ghadam. *In vivo*, ibandronic acid jippreveni d-distruzzjoni tal-ghadam indotta bl-esperimenti permezz ta' waqfien tal-funzjoni gonadali, retinojdi, tumuri jew estratti tat-tumur. F'firien ta' età żgħira (li jikbru malajr), l-assorbiment mill-ġdid endoġenu tal-ghadam huwa wkoll inibit, u jwassal għal żjieda fil-massa normali tal-ghadam meta mqabbel ma' annimali mhux ikkurati.

Mudelli tal-annimali jikkonfermaw li ibandronic acid huwa inibitur qawwi hafna tal-attività osteoklastika. F'firien li kienu qed jikbru, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tnaqqis fil-mineralizzazzjoni anki f' dozi ta' aktar minn 5,000 darba akbar mid-doża mehtieġa għall-kura tal-osteoporozì.

L-ghoti għall-perijodu twil, kemm kuljum kif ukoll b' mod intermittenti (b' intervalli mtawwla bla doża) lill-firien, klieb u xadini kien assoċjat mal-formazzjoni ta' għadam ġdid ta' kwalità normali u saħħa mekkanika miżmuma jew miżjuda anki b' dozi fi skala tossika. Fil-bnedmin, kemm l-effikaċja ta' għotja kuljum kif ukoll dik ta' għotja intermittenti b' intervall bla doża ta' 9-10 ġimghat ta' ibandronic acid, kienet ikkonfermata fi prova klinika (MF 4411), fejn ibandronic acid wera effikaċja kontra l-ksur.

F' mudelli tal-annimali ibandronic acid ipproduċa bidliet bijokimiċi li jindikaw inibizzjoni tal-assorbiment mill-ġdid tal-għadam li tiddependi fuq id-doża, inkluż soppresjoni ta' markaturi bijokimiċi tad-degradazzjoni tal-kollaġen tal-għadam (bħal deoxypyridinoline, u *cross linked* N-telopeptides ta' kollaġen tat-tip I (NTX).

Kemm dozi orali ta' kuljum, intermittenti, (b' intervall mingħajr doża ta' 9 – 10 ġimghat kull kwart) kif ukoll dozi ġol-vina ta' ibandronic acid f' nisa wara l-menopawsa pproduċew bidliet bijokimiċi li jindikaw inibizzjoni dipendenti mid-doża ta' assorbiment mill-ġdid tal-għadam.

Injezzjoni ġol-vina ta' Bonviva naqqset il-livelli ta' C-telopeptide tal-katina alpha tal-collagen tat-Tip 1 (CTX) fis-serum fi żmien 3 - 7 ijiem mill-bidu tal-kura u naqqset il-livelli ta' osteocalcin fi żmien 3 xhur.

Wara waqfien tal-kura, hemm ritorn għar-rati patoloġiċi ta' qabel il-kura ta' assorbiment mill-ġdid tal-għadam elevat assoċjat ma' osteoporozì ta' wara l-menopawsa.

L-analiżi istoloġika ta' bijopsiji tal-għadam wara sentejn u tliet snin ta' kura ta' nisa wara l-menopawsa b' dozi ta' ibandronic acid 2.5 mg orali kuljum u dozi intermittenti ġol-vina sa 1 mg kull 3 xhur uriet għadam ta' kwalità normali u l-ebda indikazzjoni ta' difett fil-mineralizzazzjoni. Dehru ukoll tnaqqis mistenni fil-bidla tal-għadam, kwalità normali tal-għadam u nuqqas ta' difetti fil-mineralizzazzjoni wara sentejn ta' kura b' injezzjoni ta' Bonviva 3 mg.

#### *Effikaċja klinika*

Fatturi ta' riskju indipendenti, per eżempju, BMD baxx, età, l-eżistenza ta' ksur minn qabel, passat ta' ksur fil-familja, bidla għolja fl-għadam u indici tal-massa tal-ġisem baxx, għandhom jiġu kkunsidrati sabiex jiġu identifikati nisa f' riskju akbar ta' ksur osteoporotiku.

#### Injezzjoni ta' Bonviva 3 mg kull tliet xhur

##### *Densità tal-minerali tal-għadam (BMD)*

Fi studju ta' hafna ċentri, double-blind, randomizzat, mhux ta' inferjorità ta' sentejn (BM 16550) ta' nisa wara l-menopawsa (1386 mara ta' età ta' 55 - 80) b' osteoporozì (punteġġ T tal-BMD tas-sinla lumbari taht -2.5 SD fil-linja bażi), injezzjoni ġol-vina ta' Bonviva 3 mg mogħtija kull 3 xhur, intweriet li kienet mill-inqas effettiva daqs ibandronic acid 2.5 mg kuljum. Dan intwera kemm fl-analiżi primarja wara sena kif ukoll fl-analiżi ta' konferma ma' tmiem is-sentejn (Tabella 2).

Analiżi primarja ta' tagħrif mill-istudju BM16550 wara sena u l-analiżi ta' konferma wara sentejn wrew li kors ta' dożaġġ ta' injezzjoni ta' 3 mg kull 3 xhur mhux inferjuri meta mqabbel ma' kors ta' dożaġġ ta' 2.5 mg orali kuljum, f' termini ta' żieda medja fil-BMD tas-sinla lumbari, tal-ġenbejn totali, tal-ġhonq tal-wirk u tat-trokanter (Tabella 2).

Tabella 2: Bidla relattiva medja mil-linja baži fil-BMD tas-sinsla lumbari, tal-ġenbejn totali, tal-ġhonq tal-wirk u tat-trokanter wara sena (analizi primarja), u sentejn ta' kura (Popolazzjoni Per-Protokoll) fl-istudju BM 16550.

	Tagħrif ta' wara sena fl-istudju BM 16550		Tagħrif kumulattiv ta' wara sentejn fl-istudju BM 16550	
	ibandronic acid 2.5 mg kuljum (N=377)	Injezzjoni ta' Bonviva 3 mg kull 3 xhur (N=365)	ibandronic acid 2.5 mg kuljum (N=334)	Injezzjoni ta' Bonviva 3 mg kull 3 xhur (N=334)
Bidliet relattivi medji mil-linja baži % [95% CI]				
Sinsla lumbari L2-L4 BMD	3.8 [3.4, 4.2]	4.8 [4.5, 5.2]	4.8 [4.3, 5.4]	6.3 [5.7, 6.8]
BMD totali tal-ġenbejn	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 tal-ġhonq tal-wirk	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 tat-trokanter	3.0 [2.6, 3.4]	3.8 [3.2, 4.4]	3.5 [3.0, 4.0]	4.9 [4.1, 5.7]

Barra minn hekk, f'analizi prospettiva ppjanata mal-ewwel sena,  $p < 0.001$ , u mas-sentejn,  $p < 0.001$ , ġie ppruvat li injezzjoni ta' Bonviva 3 mg darba kull 3 xhur kienet superjuri għal ibandronic acid 2.5 mg kuljum għal żidiet fil-BMD tas-sinsla lumbari.

Għall-BMD tas-sinsla lombari, 92.1 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu injezzjoni ta' 3 mg kull 3 xhur ziedu jew żammew il-BMD tagħhom wara sena ta' kura (i.e dawk li rrispondew), meta mqabbel ma' 84.9 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Bonviva 2.5 mg kuljum ( $p=0.002$ ). Wara sentejn ta' kura, 92.8 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu injezzjonijiet ta' 3 mg u 84.7 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 2.5 mg ta' terapija orali kellhom BMD tas-sinsla lumbari miżjud jew miżmum ( $p=0.001$ ).

Għal BMD totali tal-ġenbejn, 82.3 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu injezzjoni ta' 3 mg kull 3 xhur kienu dawk li rrispondew wara sena, meta mqabbel ma' 75.1 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 2.5 mg orali kuljum ( $p=0.02$ ). Wara sentejn ta' kura, 85.6 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu injezzjonijiet ta' 3 mg u 77.0 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 2.5 mg ta' terapija orali kellhom BMD totali tal-ġenbejn miżjud jew miżmum ( $p=0.004$ ).

Il-proporzjon ta' pazjenti li ziedu jew żammew il-BMD tagħhom wara sena kemm fis-sinsla lumbari kif ukoll fil-ġenbejn totali kien ta' 76.2 % fil-grupp ta' injezzjoni ta' 3 mg kull 3 xhur u 67.2 % fil-grupp ta' 2.5 mg orali kuljum ( $p=0.007$ ). Mas-sentejn, 80.1 % u 68.8 % tal-pazjenti laħqu dan il-kriterju fil-grupp ta' injezzjoni ta' 3 mg kull 3 xhur u fil-grupp ta' 2.5 mg kuljum ( $p=0.001$ ).

#### Markaturi bijokimiċi tat-tibdil tal-ġhadam

Tnaqqis ta' sinifikat kliniku fil-livelli fis-serum ta' CTX kienu osservati fil-punti kollha ta' ħin imkejla. Wara 12-il xahar, bidliet medjani relattivi mil-linja baži kienu ta' -58.6 % għall-injezzjoni ġol-vina ta' 3 mg kull 3 xhur u -62.6 % għall-kors ta' 2.5 mg orali kuljum. Barra minn hekk 64.8 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu injezzjoni ta' 3 mg kull 3 xhur kienu identifikati bħala dawk li rrispondew (definitiv bħala tnaqqis ta'  $\geq 50$  % mil-linja baži), meta mqabbel ma' 64.9 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 2.5 mg orali kuljum. Tnaqqis tas-CTX fis-serum kien miżmum tul is-sentejn, b'aktar minn nofs il-pazjenti identifikati bħala dawk li rrispondew fiż-żewġ gruppi ta' kura.

Ibbażat fuq ir-riżultati tal-istudju BM 16550, Bonviva 3 mg injezzjoni ġol-vina darba kull 3 xhur huwa mistenni li tkun minn tal-inqas effettiva daqs ibandronic acid 2.5 mg kuljum biex tippreveni l-ksur.

### Pilloli ibandronic acid 2.5 mg kuljum

Fl-istudju tal-bidu, ta' tliet snin dwar il-ksur, tat-tip randomised, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo (MF 4411), intwera tnaqqis statistikament sinifikanti u ta' relevanza medika fl-inċidenza ta' ksur vertebrali ġdid radjografiku, morfometriku u kliniku (tabella 3). F'dan l-istudju, ibandronic acid kien evalwat f' dozi orali ta' 2.5 mg kuljum u 20 mg b' mod intermittenti bħala kors epsloratorju. Ibandronic acid ttiehed 60 minuta qabel l-ewwel ikel jew xorb tal-ġurnata (perijodu ta' sawn ta' wara d-doża). L-istudju involva nisa ta' età minn 55 sa 80 sena, li kienu mill-inqas 5 snin wara l-menopawsa u li kellhom BMD fis-sinla lumbari ta' -2 sa -5 SD taht il-medja ta' qabel il-menopawsa (punteġġ T) f' mill-inqas vertebra waħda [L1-L4], u li kellhom minn wieħed sa erba' ksur vertebrali prevalenti. Il-pazjenti kollha rċevew 500 mg kalċju u 400 IU vitamina D kuljum. L-effikaċja ġiet evalwata f' 2,928 pazjent. Ibandronic acid 2.5 mg mogħti kuljum wera tnaqqis statistikament sinifikanti u ta' relevanza medika fl-inċidenza ta' ksur vertebrali ġdid. Matul it-tliet snin ta' studju, dan il-kors naqqas l-okkorrenza ta' ksur vertebrali radjografiku ġdid b' 62% ( $p=0.0001$ ). Wara sentejn kien osservat tnaqqis relattiv fir-riskju ta' 61% ( $p=0.0006$ ). L-ebda differenza statistikament sinifikanti ma ntlahqet wara sena ta' kura ( $p=0.056$ ). L-effett ta' kontra l-ksur kien konsistenti matul il-perjodu tal-istudju. Ma kien hemm l-ebda indikazzjoni ta' tnaqqis fl-effett biż-żmien.

L-inċidenza ta' ksur vertebrali kliniku kienet ukoll mnaqqsa b' mod sinifikanti b' 49% wara 3 snin ( $p=0.011$ ). L-effett qawwi fuq il-ksur vertebrali kien rifless ukoll minn tnaqqis statistikament sinifikanti ta' telf fit-tul meta mqabbel mal-plaċebo ( $p<0.0001$ ).

Tabella 3: Riżultati mill-istudju fuq 3 snin dwar il-ksur, MF 4411 (% , 95% CI)

	Plaċebo (N=974)	ibandronic acid 2.5 mg kuljum (N=977)
Tnaqqis relattiv tar-riskju Ksur vertebrali morfometriku ġdid		62% (40.9, 75.1)
Inċidenza ta' ksur vertebrali morfometriku ġdid	9.56% (7.5, 11.7)	4.68% (3.2, 6.2)
Tnaqqis relattiv tar-riskju ta' ksur vertebrali kliniku		49% (14.03, 69.49)
Inċidenza ta' ksur vertebrali kliniku	5.33% (3.73, 6.92)	2.75% (1.61, 3.89)
BMD– bidla medja relattiva għas- sinla lumbari fil-linja bażi fit-tielet sena	1.26% (0.8, 1.7)	6.54% (6.1, 7.0)
BMD– bidla medja relattiva għal- linja bażi tal-ġenbejn totali fit-tielet sena	-0.69% (-1.0, -0.4)	3.36% (3.0, 3.7)

L-effett tal-kura ta' ibandronic acid kien evalwat ukoll f' analiżi tas-sottopopolazzjoni ta' pazjenti li fil-linja bażi kellhom il-punteġġ T tal-BMD tas-sinla lumbari taht -2.5 (tabella 4). It-tnaqqis fir-riskju ta' ksur vertebrali kien ferm konsistenti ma' dak li kien osservat fil-popolazzjoni generali.



Tabella 4: Riżultati mill-istudju fuq 3 snin dwar il-ksur, MF 4411 (% , 95% CI), għall-pazjenti b'punteġġ T tal-BMD tas-sinla lumbari taht -2.5 fil-linja bażi.

	Placebo (N=587)	ibandronic acid 2.5 mg kuljum (N=575)
Tnaqqis relattiv tar-riskju Ksur vertebrali morfometriku ġdid		59% (34.5, 74.3)
Inċidenza ta' ksur vertebrali morfometriku ġdid	12.54%, (9.53, 15.55)	5.36% (3.31, 7.41)
Tnaqqis relattiv tar-riskju ta' ksur vertebrali kliniku		50% (9.49, 71.91)
Inċidenza ta' ksur vertebrali kliniku	6.97% (4.67, 9.27)	3.57% (1.89, 5.24)
BMD- bidla medja relattiva għas- sinla lumbari fil-linja bażi fit-tielet sena	1.13% (0.6, 1.7)	7.01% (6.5, 7.6)
BMD- bidla medja relattiva għal- linja bażi tal-ġenbejn totali fit-tielet sena	-0.70% (-1.1, -0.2)	3.59% (3.1, 4.1)

Fil-popolazzjoni globali tal-pazjenti tal-istudju MF4411, ma kien osservat l-ebda tnaqqis għall-ksur mhux vertebrali, madankollu ibandronic acid kuljum deher li huwa effettiv f'sottopopolazzjoni ta' riskju għoli (punteġġ T tal-BMD tal-għonq femorali < -3.0), fejn kien osservat tnaqqis ta' 69% fir-riskju ta' ksur mhux vertebrali.

Kura orali kuljum b'pilloli ibandronic acid 2.5 mg irriżultat f'żidiet progressivi fil-BMD f'postijiet vertebrali u mhux vertebrali tal-iskelettu.

Iż-żjieda fil-BMD tas-sinla lumbari fuq tliet snin meta mqabbla mal-placebo kienet ta' 5.3% u 6.5% meta mqabbla mal-linja bażi. Żidiet fil-ġenbejn meta mqabbla mal-linja bażi kienu ta' 2.8% fl-għonq femorali, 3.4% fil-ġenbejn totali, u 5.5% fit-troċantru.

Markaturi bijokimiċi tal-bidla tal-għadam (bħal CTX urinarju u Osteocalcin tas-serum) urew id-disinn mistenni tas-soppressjoni għal-livelli ta' qabel il-menopawsa u laħqu s-soppressjoni massima f'perijodu ta' 3 - 6 xhur ta' użu ta' ibandronic acid 2.5 mg kuljum.

Tnaqqis ta' sinifikanza klinika ta' 50% tal-markaturi bijokimiċi ta' assorbiment mill-ġdid tal-għadam kien osservat minn xahar wara l-bidu tal-kura b'ibandronic acid 2.5 mg.

*Popolazzjoni pedjatrika* (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 5.2).

Bonviva ma kienx studjat fil-popolazzjoni pedjatrika, għalhekk m'hemmx disponibbli dejta ta' effikaċja jew sigurtà għal din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

L-effetti farmakoloġiċi primarji ta' ibandronic acid fuq l-għadam mhumiex relatati direttament mal-koncentrazzjonijiet attwali fil-plażma, kif muri b'diversi studji fuq l-animali u l-bnedmin.

Koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' ibandronic acid jiżdiedu b' mod proporzjonali mad-doża wara għotja ġol-vina ta' 0.5 mg sa 6 mg.

*Assorbiment*

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

*Distribuzzjoni*

Wara espożizzjoni sistematika inizjali, ibandronic acid jingħaqad malajr mal-għadam jew jitneħħa fl-urina. Fil-bnedmin, il-volum ta' distribuzzjoni terminali apparenti huwa mill-inqas 90 l u l-ammont

ta' doża li tilhaq l-għadam hija stmata li hija 40 - 50% tad-doża li tkun qed tiċċirkola. It-twaħhil mal-proteini fil-plażma umana hija madwar 85% - 87% (determinata *in vitro* f'koncentrazzjonijiet terapewtiċi ta' ibandronic acid), u għalhekk hemm potenzjal żgħir għall-interazzjoni ma' prodotti mediċinali minhabba spostament.

#### *Bijotrasformazzjoni*

M'hemm l-ebda evidenza li ibandronic acid huwa metabolizzat fl-animali jew fil-bnedmin.

#### *Eliminazzjoni*

Ibandronic acid jitneħħa miċ-ċirkolazzjoni permezz ta' assorbiment fl-għadam (stmat li huwa 40 - 50% f'nisa wara l-menopawsa) u l-bqija jiġi eliminat mingħajr ma jinbidel mill-kliewi.

L-skala tal-*half-lives* apparenti osservati hija wiesgħa, l-*half-life* terminali apparenti ġeneralment hija fl-iskala ta' 10 - 72 siegħa. Minhabba li l-valuri kkalkulati huma fil-biċċa l-kbira funzjoni tat-tul tal-istudju, id-doża użata, u s-sensittività tal-analiżi, il-*half-life* terminali vera x'aktarx li hija itwal sew, bħal b'bisphosphonati oħrajn. Livelli bikrija fil-plażma jinżlu malajr u jilħqu 10% tal-valuri massimi f'minn 3 sa 8 sigħat wara għoti minn ġol-vina jew mill-ħalq rispettivament.

It-tneħħija totali ta' ibandronic acid hija baxxa b'valuri medji fl-iskala ta' 84 - 160 ml/min. It-tneħħija mill-kliewi (madwar 60 ml/min f'nisa b'saħħithom wara l-menopawsa) tkopri 50 - 60% tat-tneħħija totali u hija relatata mat-tneħħija tal-krejinina. Id-differenza bejn it-tneħħija totali apparenti u t-tneħħija mill-kliewi hija kkunsidrata li tirrifletti t-teħid mill-għadam.

Il-mogħdija tas-sekrezzjoni tidher li ma tinkludix sistemi ta' trasport aċidużi jew bażiċi magħrufa li huma involuti fl-eskrezzjoni ta' sustanzi attivi oħra (ara sezzjoni 4.5). Barra dan, ibandronic acid ma jinibixxix l-iżoenzimi P450 magħguri umani tal-fwied u ma jinducix is-sistema taċ-ċitokromju P450 tal-fwied fil-firien.

#### Farmakokinetika f'sitwazzjonijiet kliniċi speċjali

##### *Sess*

L-farmakokinetika ta' ibandronic acid huma simili fl-irġiel u fin-nisa.

##### *Razza*

Ma hemm l-ebda evidenza ta' xi differenza ta' relevanza klinika bejn ir-razez Ażjatiċi u Kawkasi fid-dispożizzjoni ta' ibandronic acid. Hemm tagħrif limitat disponibbli dwar pazjenti ta' oriġini Afrikana.

##### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi*

It-tneħħija ta' ibandronic acid mill-kliewi f'pazjenti bi gradi diversi ta' indeboliment tal-kliewi hija relatata b'mod lineari mat-tneħħija tal-krejinina (CLCr).

L-ebda tibdil tad-doża ma hu meħtieġ għall-pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi (CLCr ugwali jew aktar minn 30 ml/min).

Individwi b'indeboliment sever tal-kliewi (CLCr inqas minn 30 ml/min) li rċevew għoti orali kuljum ta' 10 mg ibandronic acid għal 21 ġurnata, kellhom koncentrazzjonijiet fil-plażma 2 - 3 darbiet ogħla minn individwi b'funzjoni tal-kliewi normali u t-tneħħija totali ta' ibandronic acid kienet ta' 44 ml/min. Wara għoti minn ġol-vina ta' 0.5 mg ta' ibandronic acid, it-tneħħija totali, renali u mhux renali naqsu b'67%, 77% u 50% rispettivament, f'individwi b'insuffiċjenza severa tal-kliewi iżda ma kien hemm l-ebda tnaqqis fit-tollerabilità assoċjata maż-żjieda fl-espożizzjoni. Minhabba li l-esperjenza klinika hija limitata, Bonviva mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.4). Il-farmakokinetika ta' ibandronic acid f'pazjenti b'marda tal-kliewi tal-aħħar stadju kienet stmata biss f'numru żgħir ta' pazjenti mmaniġġjati b'emodjalisi, għalhekk il-farmakokinetika ta' ibandronic acid f'pazjenti mhux fuq emodjalisi mhux magħrufa. Minhabba tagħrif limitat, ibandronic acid m'għandux jintuża fil-pazjenti kollha b'marda tal-kliewi tal-aħħar stadju.

*Pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.2)*

M'hemm l-ebda informazzjoni farmakokinetika għal ibandronic acid f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Il-fwied m'għandux rwol sinifikanti fit-tneħħija ta' ibandronic acid li mhuwiex metabolizzat iżda jitneħħa permezz ta' eskrezzjoni mill-kliewi u minn tehid fl-għadam. Għalhekk tibdil tad-doża mhuwiex meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

*Popolazzjoni anzjana (ara sezzjoni 4.2)*

F'analizi multivarjata, l-età ma nstabilitx li hija fattur indipendenti fl-ebda wieħed mill-parametri farmakokinetiċi studjati. Billi l-funzjoni tal-kliewi tonqos bl-età, l-funzjoni tal-kliewi hija l-uniku fattur li għandu jittiehed f'konsiderazzjoni (ara s-sezzjoni dwar l-indeboliment tal-kliewi).

*Popolazzjoni pedjatrika (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 5.1)*

M'hemm l-ebda taghrif dwar l-użu ta' Bonviva f'dawn il-gruppi ta' etajiet.

### **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Effetti tossiċi, e.ż. sinjali ta' ħsara fil-kliewi, ġew osservati fil-klieb biss f'espozizzjonijiet ikkunsidrati suffiċjentement akbar mill-espozizzjoni massima fil-bniedem u jindikaw relevanza żgħira għall-użu kliniku.

*Mutaġenicità/Karċinogenicità:*

Ma ġiet osservata l-ebda indikazzjoni ta' potenzjal karċinogeniku. Testijiet għall-ġenotossicità ma żvelaw l-ebda evidenza ta' attività ġenetika għal ibandronic acid.

*Tossicità riproduttiva:*

Ma sarux studji speċifiċi għall-kors ta' dożaġġ ta' kull 3 xhur. Fi studji b'kors ta' dożaġġ i.v. kuljum ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effett tossiku dirett fuq il-fetu jew effett teratoġeniku ta' ibandronic acid f'firien u fniek. Żieda fil-piż tal-ġisem naqset fil-frieħ  $F_1$  fil-firien. Fi studji dwar l-effett fuq is-sistema riproduttiva fuq il-firien b'għoti mill-ħalq, l-effetti fuq il-fertilità kienu jikkonsistu minn żjieda fit-telf qabel l-impjantazzjoni b'livelli ta' doži ta' 1 mg/kg/kuljum u oġhla. Fi studji dwar l-effett fuq is-sistema riproduttiva fuq il-firien b'għoti fil-vina, ibandronic acid naqqas l-għadd tal-isperma b' doži ta' 0.3 u 1 mg/kg/kuljum u naqqas il-fertilità fl-irġiel b'1 mg/kg/kuljum u fin-nisa b'1.2 mg/kg/kuljum. Reazzjonijiet avversi oħra għal ibandronic acid fi studji tat-tossicità riproduttiva fil-far kienu daww osservati bil-bisphosphonates bħala klassi. Dawn jinkludu numru mnaqqas ta' siti ta' impjantazzjoni, interferenza fil-ħlas naturali (distoċija), u żjieda fil-varjazzjonijiet vixxerali (sindrome renali tal-pelvi tal-ureteru).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Sodium chloride  
Glacial acetic acid  
Sodium acetate trihydrate  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Soluzzjoni għall-injezzjoni Bonviva m'għandhiex tiffallat ma' soluzzjonijiet li fihom il-kalċju jew ma' prodotti mediċinali oħra li jingħataw ġol-vina.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn.

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Siringi mimlija għal-lest (5 ml) li fihom 3 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni, magħmula minn ħġieg bla kulur tat-Tip I, it-tapp tal-planger griż tal-lasktu u l-għatu tat-tarf huma magħmula minn lastku llaminat bi fluororesin.

Pakketti b' siringa waħda mimlija għal-lest u labra waħda għall-injezzjoni jew 4 siringi mimlija għal-lest u 4 labar għall-injezzjoni.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

Fejn il-prodott medicinali jingħata ġo linja tal-infuzjoni ġol-vina eżistenti, is-soluzzjoni għall-infuzjoni għandha tiġi limitata għal isotonic saline jew soluzzjoni tal-glukosju ta' 50 mg/ml (5 %). Dan jgħodd ukoll għal soluzzjonijiet użati biex ilaħalhu l-farfett u apparat ieħor.

Kull soluzzjoni għall-injezzjoni, siringa jew labra għall-injezzjoni mhux użati għandhom jintremew skont il-liġijiet lokali. Ir-reġa ta' farmaċewtiċi fl-ambjent għandha tiġi minimizzata.

Il-punti li ġejjin rigward l-użu u r-rimi ta' siringi u oġġetti medicinali li jaqtgħu oħrajn għandhom jiġu segwiti b' mod strett:

- Labar u siringi qatt m'għandhom jerggħu jintużaw.
- Poġġi l-labar u s-siringi użati kollha f' kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu (kontenitur li jintrema u li ma jittaqqabx).
- Żomm dan il-kontenitur fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.
- It-tqeghid ta' kontenituri għall-oġġetti li jaqtgħu użati fl-iskart domestiku għandu jiġi evitat.
- Armi l-kontenitur mimli skont il-htigijiet lokali jew kif avżat mill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek.

### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/265/005

EU/1/03/265/006

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Frar 2004

Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Diċembru 2013

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Pillola miksija b'rita:

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

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

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest:

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott konċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal web Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskju**

L-MAH għandu jiżgura li kartuna biex tfakkar lill-pazjent dwar osteonekrosi tax-xedaq tkun implimentata.



**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Bonviva 150 mg pilloli miksija b'rita  
Ibandronic acid

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' ibandronic acid (bħala sodium monohydrate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Il-pilloli fihom ukoll lactose. Għall-aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b'rita  
Pillola waħda miksija b'rita  
3 pilloli miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

M'għandekx terda', tomgħod jew tfarrak il-pilloli  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu  
Pillola ta' darba fix-xahar  
Użu orali

Xahar nru 1 \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ 3 pilloli miksija b'rita  
Xahar nru 2 \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ 3 pilloli miksija b'rita  
Xahar nru 3 \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ 3 pilloli miksija b'rita  
Niżżel id-data ta' meta tieħu l-pillola tiegħek  
Iftah

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL- AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/265/003 pillola waħda miksija b'rita  
EU/1/03/265/004 3 pilloli miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Bonviva 150 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**Folja**

**1. ISEM TAL- PRODOTT MEDICINALI**

Bonviva 150 mg pilloli miksija b'rita  
ibandronic acid

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Bonviva 3 mg soluzzjoni għall-injezzjoni  
Ibandronic acid

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Siringa mimlija għal lest bi 3 ml ta' soluzzjoni fiha 3 mg ibandronic acid (bħala sodium monohydrate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll sodium chloride, glacial acetic acid, sodium acetate trihydrate, ilma għall-injezzjonijiet.  
Għall-aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni  
Siringa mimlija għal-lest waħda + labra għall-injezzjoni waħda  
4 siringi mimlija għal-lest + 4 labar għall-injezzjoni.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu  
Użu għal ġol-vina biss

**6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/265/005 siringa waħda mimlija għal-lest  
EU/1/03/265/006 4 siringi mimlija għal-lest

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

[Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata]

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Bonviva 3 mg soluzzjoni għall-injezzjoni  
Ibandronic acid  
Użu għal ġol-vina biss

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

3 mg/3 ml

**6. OHRAJN**



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Bonviva 150 mg pilloli miksija b' rita  
Ibandronic acid

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lill-persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett:

1. X' inhu Bonviva u għalxiex jintuża
2. X' għandek tkun taf qabel ma tiehu Bonviva
3. Kif għandek tiehu Bonviva
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Bonviva
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

## 1. X' inhu Bonviva u għalxiex jintuża

Bonviva jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha bisphosphonates. Fih is-sustanza attiva ibandronic acid.

Bonviva jista' jreġġa' lura t-telf tal-għadam billi jwaqqaf aktar telf ta' għadam u jżid il-massa tal-għadam fil-biċċa l-kbira tan-nisa, anki jekk ma jkunux jistgħu jaraw jew iħossu differenza. Bonviva jista' jgħin inaqqas ir-riskju ta' ksur ta' għadam (fratturi). Dan it-taqqis fil-fratturi kien osservat għas-sinla tad-dahar iżda mhux għall-ġenbejn.

**Bonviva huwa preskritt lilek biex jikkura l-osteoporozzi ta' wara l-menopawsa għax għandek riskju oghla ta' ksur.** L-osteoporozzi hija traqqiq u tidgħjif tal-għadam, li hija komuni f' nisa wara l-menopawsa. Fil-menopawsa, l-ovarji tal-mara jieqfu jipproduċu l-ormon femminili, l-estrogeni, li jgħin biex iżomm l-iskelettu tagħha f' saħħtu.

Iżjed ma l-mara tilhaq il-menopawsa kmieni, iktar ikun kbir r-riskju tagħha ta' ksur fl-osteoporozzi.

Affarijiet oħra li jistgħu jżidu r-riskju ta' ksur jinkludu:

- insufficjenza ta' kalċju u vitamina D fid-dieta
- tipjip jew xorb ta' alkohol żejjed
- mhux biżżejjed mixi jew eżerċizzju ieħor ta' rfiġ ta' piżijiet
- passat mediku ta' osteoporozzi fil-familja.

Stil ta' ħajja f' saħħitha ukoll jgħinek biex tiehu l-benefiċċju massimu mill-kura tiegħek. Dan jinkludi:

- li tiekol dieta bilanċjata b' ħafna kalċju u vitamina D
- li timxi jew tagħmel eżerċizzju ieħor ta' rfiġ ta' piżijiet
- li ma tpejjipx u li ma tixrobx wisq alkohol.

## 2. X' għandek tkun taf qabel ma tiehu Bonviva

### Tihux Bonviva

- Jekk inti allergiku għal ibandronic acid, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina elenkati fis-sezzjoni 6.

- Jekk għandek ċertu problemi bil-gerżuma/pajp tal-ikel (esofagu) tiegħek bħal djuq jew diffikultà biex tibra’.
- Jekk ma tistax toqgħod bilwieqfa jew bilqiegħda dritt għal siegħa sħiħa (60 minuta).
- **Jekk għandek, jew kellek fil-passat, kalċju baxx fid-demem.** Jekk jogħġbok kellek lit-tabib tiegħek.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Effett sekondarju imsejjaħ osteonekrosi tax-xedaq (ONJ - *osteonecrosis of the jaw*) (ħsara fl-għadam fix-xedaq) kien irrappurtat b’mod rari ħafna fl-ambjent ta’ wara t-tqegħid fis-suq f’pazjenti li kienu qed jirċievu Bonviva għall-osteoporozì. ONJ tista’ sseħħ ukoll wara li jitwaqqaf it-trattament.

Huwa importanti li tipprova tipprevjeni l-iżvilupp ta’ osteonekrosi tax-xedaq għax din hija kondizzjoni li tikkawża uġiġh u tista’ tkun diffiċli biex tiġi ttrattata. Sabiex jitnaqqas ir-riskju li tiżviluppa osteonekrosi tax-xedaq, hemm xi prekawzjonijiet li għandek tiegħu.

Qabel tirċievi it-trattament, għid lit-tabib/infermier (professionist fil-kura tas-saħħa) tiegħek jekk:

- għandek xi problemi f’ħalqek jew snienek bħal saħħa dentali batuta, mard fil-ħanek, jew qed tippjana li taqla’ xi sinna
- ma tirċivix kura dentali b’mod regolari jew illek ħafna ma tagħmel eżami dentali
- tpejjep (għax dan jista’ jżid ir-riskju ta’ problemi dentali)
- irċevejt trattament qabel b’bisphosphonate (użati għat-trattament jew prevenzjoni ta’ disturbi fl-għadam)
- qed tiegħu mediċini msejjaħ kortikosteroidi (bħal prednisolone jew dexamethasone)
- għandek kanċer.

It-tabib tiegħek jista’ jgħidlek tagħmel eżami dentali qabel ma tibda t-trattament b’Bonviva.

Waqt it-trattament, għandek iżzomm iġene orali tajba (inkluż ħasil regolari tas-sniien) u tirċievi eżaminazzjonijiet dentali b’mod regolari. Jekk tilbes dentaturi għandek tkun ċert/a li dawn jiġuk sew. Jekk qed tirċievi trattament dentali jew ser tagħmel kirurġija dentali (eż. qluġh ta’ snien), għarraf lit-tabib tiegħek dwar it-trattament dentali tiegħek u għid lid-dentist tiegħek li qed tiġi ttrattat b’Bonviva.

Ikkuntattja lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih jekk ikollok xi problemi fil-ħalq jew snien tiegħek bħal snien laxki, uġiġh jew nefħa, jew feriti li ma jfieuq jew tnixxija, peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta’ osteonekrosi tax-xedaq.

Xi persuni għandhom joqogħdu attenti ħafna meta qed jieħdu Bonviva. Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiegħu Bonviva:

- Jekk għandek xi disturbi fil-metabolizmu tal-minerali (bħal defiċjenza ta’ vitamina D).
- Jekk il-kliewi tiegħek mhux qed jaħdmu b’mod normali.
- Jekk għandek problemi biex tibra’ jew problemi diġestivi.

Jistgħu jseħħu irritazzjoni, infjammazzjoni jew ulċerazzjoni tal-gerżuma/pajp tal-ikel (esofagu), ħafna drabi b’ sintomi ta’ wġiġh sever fis-sider, uġiġh sever wara li tibra’ l-ikel u/jew xorb, tqalligħ sever, jew rimettar, speċjalment jekk ma tixrob tazza sħiħa mimlija bl-ilma u/jew jekk timtedd fi żmien siegħa wara li tiegħu Bonviva. Jekk tiżviluppa dawn is-sintomi, waqqaf it-teħid ta’ Bonviva u għid lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 3).

### Tfal u adolexxenti

Tagħtix Bonviva lil tfal jew adolexxenti ta’ età inqas minn 18-il sena.

### Mediċini oħra u Bonviva

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tiegħu xi mediċina oħra. Speċjalment:

- Supplimenti li fihom calcium, magnesium, iron jew aluminium, għax dawn jistgħu jinfluwenzaw l-effetti ta’ Bonviva.

- Acetylsalicylic acid u mediċini oħra anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs) (inkluż ibuprofen, diclofenac sodium u naproxen) jistgħu jirritaw l-istonku u l-imsaren. Bonviva jistgħu jagħmlu dan ukoll. Għalhekk oqgħod attent(a) hafna jekk tiegħu xi mediċini għall-uġiġh jew kontra l-infjammazzjoni waqt li qed tiegħu Bonviva.

Wara li tibra l-pillola tiegħek ta' kull xahar ta' Bonviva, **stenna għal siegħa qabel tiegħu xi mediċina oħra**, inkluż pilloli għall-indigestjoni, supplimenti ta' kalċju, jew vitamini.

#### **Bonviva ma' ikel u xorb:**

**Tiħux Bonviva mal-ikel.** Bonviva huwa inqas effettiv jekk jittiehed mal-ikel.

**Tista' tixrob ilma iżda ma tistax tiegħu xorb ieħor**

Wara li tkun ħadt Bonviva, jekk jogħġbok stenna għal siegħa qabel ma tkun tista' tiegħu l-ewwel ikel u aktar xorb. (ara 3. Kif għandek tiegħu Bonviva).

#### **Tqala u treddiġh**

Bonviva huwa għall-użu minn nisa wara l-menopawsa biss u m'għandux tittiehed minn nisa li għad jista' jkollhom tarbija.

Tiħux Bonviva jekk inti tqila jew qed tredda'.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

#### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Tista' issuq u thaddem magni għax huwa mistenni li Bonviva ma jkollu l-ebda effett jew li ftit li xejn ikollu effett fuq l-abbiltà tiegħek li ssuq u thaddem magni.

#### **Bonviva fih lactose.**

Jekk it-tabib tiegħek qallek li ma tistax tittollera jew tiddiġerixxi xi zokkrijiet (eż. jekk għandek intolleranza għal galactose, defiċjenza ta' Lapp lactase jew għandek problemi bl-assorbiment ta' glucose-galactose), kellek lit-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

### **3. Kif għandek tiegħu Bonviva**

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.



#### **Id-doża tas-soltu ta' Bonviva hija pillola waħda kull xahar.**

#### **Kif tiegħu l-pillola ta' kull xahar**

Huwa mportanti li ssegwi dawn l-istruzzjonijiet b'attenzjoni. Huma maħsuba biex jgħinu l-pillola ta' Bonviva tasal sal-istonku tiegħek malajr, u b'hekk tkun inqas probabbli li tikkawża irritazzjoni.

- Hu pillola waħda ta' Bonviva 150 mg darba fix-xahar.
- Aghżel gurnata fix-xahar li tkun faċli biex tiftakar. Tista' tagħzel jew l-istess data (bħal l-ewwel gurnata ta' kull xahar) jew l-istess gurnata (bħal l-ewwel Ħadd ta' kull xahar) biex tiegħu l-pillola tiegħek ta' Bonviva. Aghżel id-data li taqbel l-aħjar mar-rutina tiegħek.
- Hu l-pillola tiegħek ta' Bonviva mill-inqas 6 sigħat minn meta tkun kilt jew xrobt xi haġa għajr ilma.
- Hu l-pillola tiegħek ta' Bonviva
  - wara li tqum l-ewwel darba matul il-gurnata, u
  - qabel ma tiekol jew tixrob (fuq stonku vojta).
- Ibla' l-pillola tiegħek ma' tazza mimlija bl-ilma (mill-inqas 180 ml).

**Tiħux** il-pillola tiegħek ma' ilma b'koncentrazzjoni għolja ta' kalċju, meraq tal-frott, jew xi xorb ieħor. Jekk ikun hemm tħassib dwar il-possibbiltà ta' livelli għoljin ta' kalċju fl-ilma tal-vit (ilma tqil), huwa rakkomandat li tuża ilma tal-flixkun b'kontenut baxx ta' minerali.

- Ibla' l-pillola tiegħek shiħa, m'għandekx tomgħodha, tishaqha jew tħalliha tinhall f'ħalqek.
  - **Għas-siegħa sussegwenti (60 minuta)** wara li tkun ħadt il-pillola tiegħek:
    - **timteddx**; jekk ma toqgħodx dritt(a) (bilwieqfa jew bilqiegħda), xi ftit mill-medicina tista' terġa' lura fl-esofagu tiegħek
- 
- tiekol xejn
- 
- tixrob xejn (għajr ilma jekk għandek bżonnu)
  - tiħux medicini oħra.
- Wara li tkun stennejt għal siegħa, tista' tieħu l-ewwel ikel u xorb tal-ġurnata. Ġaladarba tkun kilt, jekk trid tista' timtedd, u tista' tieħu kwalunkwe medicina oħra li teħtieġ.

### **Kompli hu Bonviva**

Huwa importanti li tkompli tieħu Bonviva kull xahar, sakemm jippreskrivihulek it-tabib tiegħek. Wara li tkun ilek tuża Bonviva għal 5 snin, jekk jogħġbok ikkonsulta mat-tabib tiegħek dwar jekk għandekx tkompli tieħu Bonviva.

### **Jekk tieħu Bonviva aktar milli suppost**

Jekk ħadt aktar minn pillola waħda bi żball, **ixrob tazza shiħa ħalib u kellem lit-tabib tiegħek immedjatament.**

**Igġegħ ilx lilek innifsek tirremetti, u timteddx** – dan jista' jikkawża li Bonviva jirrita l-esofagu.

### **Jekk tinsa tieħu Bonviva**

- Jekk tinsa tieħu l-pillola tiegħek filgħodu tal-ġurnata magħżula tiegħek, **tiħux pillola aktar tard matul il-ġurnata.**  
Minflok, ikkonsulta mal-kalendarju tiegħek u ara meta jmiss id-doża pprogrammata tiegħek:
- **Jekk tinsa tieħu l-pillola tiegħek fil-ġurnata magħżula u d-doża pprogrammata li jmiss tiegħek hija biss minn ġurnata sa 7 ijiem 'il bogħod...**

**Qatt m'għandek tieħu żewġ pilloli Bonviva fl-istess ġimgha.** Għandek tistenna sad-doża pprogrammata li jmiss u teħodha bħas-soltu; wara, kompli hu pillola waħda darba fix-xahar fil-ġranet ipprogrammati li mmarkajt fuq il-kalendarju tiegħek.

- **Jekk tinsa tieħu l-pillola tiegħek fil-ġurnata magħżula u d-doża pprogrammata li jmiss tiegħek baqgħalha aktar minn 7 ijiem...**

Għandek tiegħu pillola waħda l-għada fil-għodu tal-gurnata li tiftakar; wara, kompli hu pillola waħda darba fix-xahar fil-għranet iprogrammati li mmarkajt fuq il-kalendarju tiegħek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

**Kellem lill-infermier jew lit-tabib minnufih jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin – għandu mnejn ikollok bżonn kura medika urġenti:**

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- uġiġh sever fis-sider, uġiġh sever wara li tibla' ikel jew xorb, tqalliġh sever, jew rimettar, diffikultà biex tibla'. Jista' jkollok infjammazzjoni severa ta' griżmejk/pajp tal-ikel, possibilment b'feriti jew djuq tal-gerżuma/pajp tal-ikel.

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1000):

- ħakk, nefha fil-wiċċ, xufftejn, ilsien u griżmejn, b' diffikultà biex tiegħu n-nifs
- uġiġh persistenti fl-għajn u infjammazzjoni
- uġiġh ġdid, dgħufija jew skomdu fil-koxxa, ġenbejn jew fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq. Jista' jkollok sinjali bikrija ta' ksur mhux tas-soltu possibbli tal-għadma tal-koxxa.

**Rari hafna** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000):

- uġiġh jew skumdità fil-ħalq jew fix-xedaq. Jista' jkollok sinjali bikrija ta' problemi severi fix-xedaq (nekrosi (tessut tal-għadam mejjet) fl-għadma tax-xedaq)
- kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġh fil-widnejn, tnixxija mill-widnejn, u/jew infezzjoni fil-widnejn. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-għadam fil-widnejn
- reazzjoni allergika serja li tista' tkun fatali
- reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda.

#### Effetti sekondarji possibbli oħra

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- uġiġh ta' ras
- ħruq ta' stonku, skomdu biex tibla', uġiġh fl-istonku jew fiż-żaqq (jista' jkun minħabba infjammazzjoni tal-istonku), indigestjoni, tqalliġh, dijarea (tagħmel imsarnek)
- bugħawwieġ fil-muskoli, ebusija tal-ġogi u r-riġlejn
- sintomi jixbħu lill-influenza, inkluz deni, tregħid u tertir, sensazzjoni ta' skomdu, uġiġh fl-għadam u muskoli u ġogi juġġu. Kellem lill-infermier jew lit-tabib jekk xi effett jibda jdejpek jew idum aktar minn ftit jiem
- raxx.

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- sturdament
- gass (tgħaddi l-gass, thossok minfuħ bil-gass)
- uġiġh ta' dahar
- thossok għajjen(a) u eżawst(a)
- attackki tal-ażżma
- sintomi ta' livelli baxxi ta' kalċju fid-demem (ipokalċemija) inkluzi bugħawwieġ jew spażmi fil-muskoli u/jew sensazzjoni ta' tneħħim fis-swaba' jew madwar il-ħalq.

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1000):

- infjammazzjoni tal-duwodenu (l-ewwel parti tal-musrana) li tikkawża wġiġh fl-istonku
- horriqja.

## **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Bonviva**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

M'hemmx istruzzjonijiet għall-ħażna speċjali.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Bonviva**

- Is-sustanza attiva hi ibandronic acid. Pillola waħda fiha 150 mg ta' ibandronic acid (bħala sodium monohydrate).
- Is-sustanzi l-oħra huma:

**Qalba tal-pillola:** lactose monohydrate, povidone, cellulose microcrystalline, crospovidone, stearic acid purified, silica colloidal anhydrous

**Rita tal-pillola:** hypromellose, titanium dioxide (E 171), talc, macrogol 6000

### **Kif jidher Bonviva u l-kontenut tal-pakkett:**

Il-pilloli Bonviva tablets huma bojod sa offwajt, ta' forma oblung u għandhom marka "BNVA" fuq naħa, u marka "150" fuq in-naħa l-oħra. Il-pilloli huma disponibbli f' folji li fihom pillola waħda jew 3 pilloli.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

#### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq**

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

#### **Il-manifattur**

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

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'.**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.



---

## **PJAN TA' META TIEHU BONVIVA**

Id-doża ta' Bonviva hija pillola waħda darba fix-xahar. Aghżel ġurnata tax-xahar li tkun faċli biex tiftakar:

- jew l-istess data (bhall-ewwel ta' kull xahar)
- jew l-istess ġurnata (bhall-ewwel Hadd ta' kull xahar).

Huwa importanti li tibqa' tieġu Bonviva kull xahar.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Bonviva 3 mg soluzzjoni għall-injezzjoni Ibandronic acid

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Bonviva u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tircievi Bonviva
3. Kif għandek tircievi Bonviva
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Bonviva
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Bonviva u għalxiex jintuża**

Bonviva jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha **bisphosphonates**. Fih is-sustanza attiva ibandronic acid.

Bonviva jista' jregġa' lura t-telf tal-għadam billi jwaqqaf aktar telf ta' għadam u jżid il-massa tal-għadam fil-biċċa l-kbira tan-nisa, anki jekk ma jkunux jistgħu jaraw jew iħossu differenza. Bonviva jista' jgħin inaqqas ir-riskju ta' ksur ta' għadam (fratturi). Dan it-taqqis fil-fratturi kien osservat għas-sinistra tad-dahar iżda mhux għall-ġenbejn.

**Bonviva huwa preskritt lilek biex jikkura l-osteoporozzi ta' wara l-menopawsa għax għandek riskju oghla ta' ksur.** L-osteoporozzi hija traqqiq u tidgħjif tal-għadam, li hija komuni f'nisa wara l-menopawsa. Fil-menopawsa, l-ovarji tal-mara jieqfu jipproduċu l-ormon femminili, l-estrogenu, li jgħin biex iżomm l-iskelettru tagħha b'saħħtu. Iżjed ma l-mara tilhaq il-menopawsa kmieni, iktar ikun kbir r-riskju tagħha ta' ksur fl-osteoporozzi.

Affarijiet oħra li jistgħu jżidu r-riskju ta' ksur jinkludu:

- insufficjenza ta' kalċju u vitamina D fid-dieta
- tipjip ta' sigaretti, jew xorb ta' alkoħol żejjed
- mhux biżżejjed mixi jew eżerċizzju ieħor ta' rfiġh ta' pizijiet
- passat mediku ta' osteoporozzi fil-familja.

**Stil ta' hajja f'saħħitha** ukoll jgħinek biex tieħu l-beneficċju massimu mill-kura tiegħek. Dan jinkludi:

- li tiekol dieta bilanċjata b'ħafna kalċju u vitamina D
- li timxi jew tagħmel eżerċizzju ieħor ta' rfiġh ta' pizijiet
- li ma tpejjipx u li ma tixrobx wisq alkoħol.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tircievi Bonviva**

##### **Tihux Bonviva**

- Jekk għandek, jew kellek fil-passat, kalċju baxx fid-demm. Jekk jogħoġbok kellem lit-tabib tiegħek

- jekk inti allergiku għal ibandronic acid, jew għal xi sustanza oħra din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Effett sekondarju imsejjah osteonekrosi tax-xedaq (ONJ - *osteonecrosis of the jaw*) (hsara fl-għadam fix-xedaq) kien irrappurtat b'mod rari ħafna fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti li kienu qed jirċievu Bonviva għall-osteoporozzi. ONJ tista' sseħħ ukoll wara li jitwaqqaf it-trattament.

Huwa importanti li tipprova tipprevjeni l-iżvilupp ta' osteonekrosi tax-xedaq għax din hija kondizzjoni li tikkawża ugiġh u tista' tkun diffiċli biex tiġi trrattata. Sabiex jitnaqqas ir-riskju li tiżviluppa osteonekrosi tax-xedaq, hemm xi prekawzjonijiet li għandek tieħu.

Qabel tirċievi it-trattament, għid lit-tabib/infermier (professionist fil-kura tas-saħħa) tiegħek jekk:

- għandek xi problemi f'ħalqek jew snienek bħal saħħa dentali batuta, mard fil-hanek, jew qed tippjana li taqla' xi sinna
- ma tirċivix kura dentali b'mod regolari jew illek ħafna ma tagħmel eżami dentali
- tpejjep (għax dan jista' jżid ir-riskju ta' problemi dentali)
- irċevejt trattament qabel b'biphosphonate (użati għat-trattament jew prevenzjoni ta' disturbi fl-għadam)
- qed tieħu medicini msejha kortikosteroidi (bħal prednisolone jew dexamethasone)
- għandek kanċer.

It-tabib tiegħek jista' jgħidlek tagħmel eżami dentali qabel ma tibda t-trattament b'Bonviva.

Waqt it-trattament, għandek iżzomm igene orali tajba (inkluż hasil regolari tas-snien) u tirċievi eżaminazzjonijiet dentali b'mod regolari. Jekk tilbes dentaturi għandek tkun ċert/a li dawn jiġuk sew. Jekk qed tirċievi trattament dentali jew ser tagħmel kirurgija dentali (eż. qluġh ta' snien), għarraf lit-tabib tiegħek dwar it-trattament dentali tiegħek u għid lid-dentist tiegħek li qed tiġi trrattat b'Bonviva.

Ikkuntattja lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih jekk ikollok xi problemi fil-ħalq jew snien tiegħek bħal snien laxki, ugiġh jew nefħa, jew feriti li ma jfiegħu jew tnixxija, peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' osteonekrosi tax-xedaq.

Xi pazjenti għandhom joqogħdu attenti ħafna meta jużaw Bonviva. Kellem lit-tabib tiegħek qabel tirċievi Bonviva:

- Jekk għandek jew qatt kellek problemi fil-kliewi, insuffiċjenza tal-kliewi jew kellek bżonn dijalisi, jew jekk għandek xi mard ieħor li jista' jaffettwa l-kliewi tiegħek
- Jekk għandek xi disturbi fil-metabolizmu tal-minerali (bħal defiċjenza ta' vitamina D)
- Għandek tieħu supplimenti ta' kalċju u vitamina D waqt li qed tirċievi Bonviva. Jekk ma tistax tagħmel dan, għandek tinforma lit-tabib tiegħek
- Jekk għandek problemi fil-qalb u t-tabib irrakkomanda li tillimita l-konsum ta' fluwidu ta' kuljum.

Każijiet ta' reazzjoni allergika serja, xi kultant fatali, kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati ibandronic acid fil-vini. Jekk ikollok wiehed mis-sintomi li ġejjin, bħal qtuġh ta' nifs/diffikultà biex tieħu nifs, griżmejn jinħassu mitbuqa, nefħa fl-ilsien, sturdament, sensazzjoni ta' telf ta' koxxjenza, ħmura jew nefħa tal-wiċċ, raxx fil-ġisem, dardir u rimettar, għandek tavża lit-tabib jew l-infermier tiegħek minnufih (ara sezzjoni 4).

### **Tfal u adolexxenti**

Bonviva m'għandux jintuża fi tfal jew adolexxenti ta' età inqas minn 18-il sena.

### **Medicini oħra u Bonviva**

Għid lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina oħra.

### **Tqala u treddigh**

Bonviva huwa għall-użu minn nisa wara l-menopawsa biss u m'għandux tittiehed minn nisa li għad jista' jkollhom tarbija.

Tihux Bonviva jekk inti tqila jew qed tredda'.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Tista' issuq u thaddem magni għax huwa mistenni li Bonviva ma jkollu l-ebda effett jew li ftit li xejn ikollu effett fuq l-abbiltà tiegħek li ssuq u thaddem magni.

**Bonviva fih anqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża (3 ml), i.e. essenzjalment “bla sodium”.**

## **3. Kif għandek tirċievi Bonviva**

Id-doża rakkomandata ta' Bonviva għall-injezzjoni ġol-vina hija 3 mg (siringa mimlija għal-lest waħda) darba kull 3 xhur.

L-injezzjoni għandha tingħata ġol-vina minn tabib jew haddiem ikkwalifikat/inħarreg fil-qasam mediku. Tagħtix l-injezzjoni lilek innifsek.

Is-soluzzjoni għall-injezzjoni għandha tingħata ġol-vina biss, u fl-ebda post ieħor fil-ġisem.

### **Kompli rċievi Bonviva**

Biex tieħu l-aktar benefiċċju mill-kura huwa mportanti li tkompli tirċievi l-injezzjonijiet kull 3 xhur, sakemm jippreskrivihomlok it-tabib tiegħek. Bonviva jista' jikkura l-osteoporozzi biss sakemm tibqa' tirċievi l-kura, għalkemm ma tkunx tista' tara jew tħoss id-differenza. Wara li tkun ilek tirċievi Bonviva għal 5 snin, jekk jogħġbok ikkonsulta mat-tabib tiegħek dwar jekk għandekx tkompli tirċievi Bonviva.

Għandek tieħu ukoll supplimenti ta' kalċju u vitamina D, kif irrakkomandat mit-tabib tiegħek.

### **Jekk tingħata Bonviva aktar milli suppost**

Tista' tiżviluppa livelli baxxi ta' kalċju, fosfru jew manjeżju fid-dem. It-tabib tiegħek jista' jieħu passi biex jikkoreġi dawn il-bidliet u jista' jtik injezzjoni li fiha dawn il-minerali.

### **Jekk tinsa tieħu doża Bonviva**

Għandek tirranġa appuntament biex tieħu l-injezzjoni li jmiss malajr kemm jista' jkun. Wara kompli hu l-injezzjonijiet kull 3 xhur mid-data tal-aktar injezzjoni reċenti.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Kellem lill-infermier jew lit-tabib minnufih jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin – għandu mnejn ikollok bżonn kura medika urġenti:**

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1000):

- ħakk, nefha fil-wiċċ, xufftejn, ilsien u grizmejn, b' diffikultà biex tieħu n-nifs
- uġiġh u infjammazzjoni persistenti fl-għajn (jekk għal tul ta' żmien)
- uġiġh ġdid, dgħufija jew skomdu fil-koxxa, ġenbejn jew fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq. Jista' jkollok sinjali bikrija ta' ksar mhux tas-soltu possibbli tal-għadma tal-koxxa.

**Rari hafna** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000):

- uġiġħ jew skomdu fil-ħalq jew fix-xedaq. Jista' jkollok sinjali bikrija ta' problemi severi fix-xedaq (nekrosi (tessut tal-għadam mejjet) fl-għadma tax-xedaq)
- kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġħ fil-widnejn, tnixxija mill-widnejn, u/jew infezzjoni fil-widnejn. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-għadam fil-widnejn
- reazzjoni allergika serja li tista' tkun fatali (ara sezzjoni 2)
- reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda.

### **Effetti sekondarji possibbli ohra**

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- uġiġħ ta' ras
- uġiġħ ta' stonku (bħal gastrite) jew uġiġħ ta' żaqq, indigestjoni, tqalligħ, dijarea (tagħmel imsarnekk) jew stitikezza
- uġiġħ fil-muskoli, fil-ġogi, jew fid-dahar
- thossok għajjen u eżawst
- sintomi jixbħu lill-influenza, inkluz deni, tregħid u tertir, sensazzjoni ta' skomdu, uġiġħ fl-għadam u muskoli u ġogi juġgħu. Kellem lill-infermier jew lit-tabib jekk xi effett jibda jdejjeq jew idum aktar minn ftit jiem
- raxx.

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- infjammazzjoni ta' vina
- uġiġħ jew ferita fis-sit tal-injezzjoni
- uġiġħ fl-għadam
- thossok debboli
- attackki tal-ażżma
- sintomi ta' livelli baxxi ta' kalċju fid-demem (ipokalċemija) inkluzi bugħawwieġ jew spażmi fil-muskoli u/jew sensazzjoni ta' tneknim fis-swaba' jew madwar il-ħalq.

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1000):

- ħorriqija.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz [tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' \*\*Appendiċi V\*\*](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Bonviva**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq is-siringa wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Il-persuna li tagħti l-injezzjoni għandha tarmi kull soluzzjoni li ma ntuzatx u tpoġġi s-siringa użata u l-labra tal-injezzjoni f' kontenitur għar-rimi xieraq.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Bonviva**

- Is-sustanza attiva hi ibandronic acid. Siringa waħda mimlija għal-lest fiha 3 mg ta' ibandronic acid f' 3 ml ta' soluzzjoni (bħala sodium monohydrate).
- Is-sustanzi l-oħra huma sodium chloride, acetic acid, sodium acetate trihydrate u ilma għall-injezzjonijiet.

### **Kif jidher Bonviva u l-kontenut tal-pakkett**

Bonviva 3 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringi mimlija għal-lest huwa soluzzjoni ċara u bla kulur. Kull siringa mimlija għal-lest fiha 3 ml ta' soluzzjoni. Bonviva huwa disponibbli f' pakketti ta' siringa waħda mimlija għal-lest u labra waħda għall-injezzjoni jew 4 siringi mimlija għal-lest u 4 labar għall-injezzjoni.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

#### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq**

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

#### **Il-manifattur**

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

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f' .**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

Dan it-tagħrif huwa maħsub biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

## **TAGHRIF GĦALL-PROFESSJONISTI FIL-QASAM MEDIKU**

**Għal aktar tagħrif jekk jogħġbok ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott.**

**L-għoti ta' Bonviva 3 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest:**

Bonviva 3 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest għandha tiġi injettata ġol-vina fuq perjodu ta' 15 - 30 sekonda.

Is-soluzzjoni hija irritanti, għalhekk huwa importanti li tintuża biss ir-rotta ġol-vina. Jekk bi żball injettajt ġot-tessuti ta' madwar il-vina, il-pazjenti jista' jkollhom esperjenza ta' irritazzjoni, uġiġħ u infjammazzjoni lokali fil-post tal-injezzjoni.

Bonviva 3 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest **m'għandux** jithallat ma' soluzzjonijiet li fihom il-kalċju (bħal soluzzjoni Ringer-Lactate, calcium heparin) jew prodotti mediċinali oħra li jingħataw ġol-vina. Fejn Bonviva jingħata minn ġo pajp tal-infużjoni ġol-vina eżistenti, l-infusat għal ġol-vina għandu jiġi ristrett għal isotonic saline jew soluzzjoni ta' 50 mg/ml (5 %) ta' glukosju.

### **Doża minsija:**

Jekk tintesa doża, l-injezzjoni għandha tingħata minnufih meta konvenjenti. Minn hemm 'il quddiem, l-injezzjonijiet għandhom jiġu pprogrammati kull 3 xhur mid-data tal-aħħar injezzjoni.

### **Doża eċċessiva:**

M'hemmx tagħrif speċifiku disponibbli dwar il-kura ta' doża eċċessiva b' Bonviva.

Ibbażat fuq tagħrif ta' din il-klassi ta' sustanzi, doża eċċessiva ġol-vina tista' twassal għal ipokalċimja, ipofosfatimja, u ipomanjesimja, li jista' jikkawża parasteżija. F'każijiet severi jista' jkun hemm bżonn ta' infużjoni ġol-vina ta' dozi xierqa ta' calcium gluconate, potassium jew sodium phosphate, u magnesium sulfate.

### **Parir ġenerali:**

Bonviva 3 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest bħal bisphosphonates oħra mogħtija ġol-vina, jista' jikkawża tnaqqis temporanju fil-valuri ta' kalċju fis-serum.

Ipokalċimja u disturbi oħra tal-metaboliżmu tal-għadam u tal-minerali għandhom jiġu stmati u kkurati b' mod effettiv qabel tinbeda terapija ta' injezzjoni b' Bonviva. Teħid xieraq ta' kalċju u vitamina D huwa importanti fil-pazjenti kollha. Il-pazjenti kollha għandhom jirċievu kalċju u vitamina D supplimentari.

Pazjenti b' mard fl-istess waqt, jew li jużaw prodotti mediċinali li għandhom il-potenzjal għall-effetti mhux mixtieqa fuq il-kilwa, għandhom jiġu nvistati regolarment waqt il-kura skont Prattika Medika Tajba.

Kull soluzzjoni għall-injezzjoni, siringa jew labra għall-injezzjoni mhux użati għandhom jintremew skont il-liġijiet lokali.

Anness IV  
Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-  
tqegħid fis-suq



### **Konklużjonijiet xjentifiċi**

B'kont mehud tar-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal ibandronic acid, sodium ibandronate, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Fid-dawl tad-dejta disponibbli dwar l-ipokalcemija minn rapporti spontanji inkluż f'xi każijiet relazzjoni temporali mill-qrib, de-challenge pożittiva u l-fatt li l-ipokalcemija hija riskju identifikat għall-aċidu ibandronic, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn l-aċidu ibandroniku u l-ipokalcemija hija stabbilit. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom l-aċidu ibandroniku (indikazzjoni osteoporotika (Bonviva)) għandha tiġi emendata skont dan. Aġġornament ta' sezzjoni 4.8 tal-SmPC biex tiżdied l-ADR ipokalcemija bi frekwenza mhux komuni. Il-Fuljett ta' Tagħrif huwa aġġornat kif xieraq.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

### **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq**

Fuq il-bażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal ibandronic acid, sodium ibandronate is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih ibandronic acid, sodium ibandronate ma jinbidilx soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott. Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom jinbidlu.