

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bonviva 150 mg, filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocné látky so známym účinkom: obsahuje 154,6 mg bezvodkej laktózy (čo zodpovedá 162,75 mg monohydrátu laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Pacientky s poškodením funkcie obličiek

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

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

Pacientky s poškodením funkcie pečene

Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Staršie pacientky (>65 rokov)

Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

- Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť pohárom vody (180 až 240 ml), pacientka pritom musí sedieť alebo stáť vo vzpriamenej polohe. Voda s vysokou koncentráciou vápnika sa nemá používať. V prípade obavy z možnej vysokej hladiny vápnika vo vode z vodovodu (tvrdá voda) sa odporúča použiť fľaškovú vodu s nízkym obsahom minerálov.
- Pacientky si nemajú ľahnúť 1 hodinu po užití Bonvivy.
- Voda je jediný nápoj, ktorý sa môže užívať s Bonvivou.
- Pacientky nemajú tablety žuť alebo cmúľať, pretože je možné riziko orofaryngeálnej ulcerácie.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypokalciémia

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

Podráždenie gastrointestinálneho traktu

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

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

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

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

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

Osteonekróza čeľuste

U pacientok, ktoré dostávali Bonvivu v liečbe osteoporózy, bola osteonekróza čeľuste (ONJ) v hláseniach po uvedení tohto lieku na trh zaznamenaná veľmi zriedkavo (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby alebo obnovenie liečby sa má u pacientok s nezhojenými léziami mäkkého tkaniva v ústach odložiť.

U pacientok s viacerými rizikovými faktormi sa pred začatím liečby Bonvivou odporúča zubné vyšetrenie s preventívnou stomatologickou prehliadkou a individuálne zhodnotenie pomeru prínosu a rizika.

U pacientok s rizikom rozvoja ONJ sa majú pri hodnotení zväžiť nasledujúce rizikové faktory :

- potenciál lieku, ktorý inhibuje resorpciu v kosti (vyššie riziko pri vysoko účinných zlúčeninách), cesta podania (vyššie riziko pri podaní parenterálnou cestou) a kumulatívna dávka liečby na resorpciu kosti
- nádorové ochorenie, komorbidity (napr. anémia, koagulopatie, infekcie), fajčenie
- súbežná liečba: kortikosteroidy, chemoterapia, inhibítory angiogenézy, rádioterapia hlavy a krku
- nedostatočná hygiena dutiny ústnej, periodontálne ochorenia, zle nasadajúce zubné protézy, anamnéza dentálneho ochorenia, invazívne dentálne zákroky napr. extrakcie zuba

Všetky pacientky sa majú v priebehu liečby Bonvivou nabádať k udržiavaniu dobrej hygieny dutiny ústnej, k preventívnym zubným prehliadkam a k okamžitému hláseniu akýchkoľvek príznakov v dutine ústnej, ako napríklad kývanie zubov, bolesť alebo opuch, nehojace sa rany alebo výtok. V priebehu liečby môžu byť invazívne dentálne procedúry vykonávané len po starostlivom zvážení a má sa zabrániť tomu, aby sa vykonali v krátkom odstupe od času podania Bonvivy.

U pacientok, u ktorých sa vyvinie ONJ, má byť plán manažmentu ochorenia založený na blízkej spolupráci ošetrojúceho lekára a stomatóloga, alebo stomatochirurga so skúsenosťami v oblasti ONJ. Dočasné prerušenie liečby Bonvivou sa má zväžiť až do dosiahnutia zlepšenia stavu a do zmiernenia podieľajúcich sa rizikových faktorov, ak je to možné.

Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

V súvislosti s liečbou bisfosfonátmi bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä pri dlhotrvajúcom podávaní. Medzi možné rizikové faktory osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí užívanie steroidov a chemoterapie a/alebo lokálne rizikové faktory, ako napríklad infekcia alebo trauma. Možnosť vzniku osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu je nutné zväžiť u pacientov liečených bisfosfonátmi, ktorí majú ušné príznaky, vrátane chronických infekcií ucha.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti, predovšetkým u pacientok, ktoré sa dlhodobo liečili na osteoporózu. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny môžu vzniknúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti, tesne pod malým trochanterom až po suprakondylickú časť. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientok sa niekoľko týždňov až mesiacov pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti vyskytne bolesť v stehne alebo slabine, pri zobrazovacom vyšetrení často spojená s charakteristikami únavovej zlomeniny. Zlomeniny sú často bilaterálne, preto sa má u pacientok

liečených bisfosfonátmi, ktoré utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetrit' aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín. U pacientok s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti sa má na základe individuálneho zhodnotenia prínosu a rizika pre pacientku zvážiť prerušenie liečby bisfosfonátmi.

Počas liečby bisfosfonátmi treba pacientky poučiť, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedre alebo slabine a každú pacientku s takýmito príznakmi je potrebné vyšetrit' na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti.

Poškodenie funkcie obličiek

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

Intolerancia galaktózy

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcia liek - jedlo

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

Interakcie s inými liekmi

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

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

Výživové doplnky obsahujúce vápnik, antacidá a niektoré perorálne lieky obsahujúce multivalentné katióny (napríklad hliník, horčík, železo) pravdepodobne narúšajú absorpciu Bonvivy. Preto pacientky nemajú užívať ďalšie perorálne lieky najmenej 6 hodín pred užitím Bonvivy a aspoň jednu hodinu po užití Bonvivy.

Kyselina acetylsalicylová a NSAID

Pretože kyselina acetylsalicylová, nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) a bisfosfonáty sa spájajú s podráždením gastrointestinálneho traktu, treba dbať na zvýšenú opatrnosť počas súčasného podávania (pozri časť 4.4).

Blokátory H2 receptorov alebo inhibítory protónovej pumpy

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bonviva je určená len na užitie u žien po menopauze a nesmú ju užívať ženy v reprodukčnom veku. Nie sú dostupné žiadne adekvátne údaje o používaní kyseliny ibandronovej u gravidných žien. Štúdie vykonané na potkanoch dokázali určitú reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Bonviva sa nemá užívať počas gravidity.

Dojčenie

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

Bonviva sa nemá používať počas laktácie.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie hlásené nežiaduce reakcie sú anafylaktická reakcia / šok, atypické zlomeniny stehennej kosti, osteonekróza čeľuste, gastrointestinálne podráždenie, zápal oka (pozri odsek "Popis vybraných nežiaducich reakcií" a časť 4.4).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú artralgia a príznaky podobné chrípke. Tieto príznaky typické pri podaní prvej dávky, zvyčajne majú krátke trvanie, miernu alebo strednú intenzitu a zvyčajne ustúpia počas pokračovania v liečbe bez nutnosti ich liečby (pozri odsek „Ochorenie podobné chrípke“).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

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

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

Nežiaduce reakcie sú vymenované podľa tried orgánových systémov MedDRA a kategórií frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

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

| Trieda orgánových systémov | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
|--|--|--|--|---|
| Poruchy imunitného systému | | exacerbácia astmy | reakcia z precitlivosti | anafylaktická reakcia/šok*† |
| Poruchy metabolizmu a výživy | | hypokalciémi a† | | |
| Poruchy nervového systému | bolesť hlavy | závrat | | |
| Poruchy oka | | | zápal oka*† | |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu * | ezofagitída, gastritída, gastroezofageálny reflux, dyspepsia, hnačka, abdominálna bolesť, nauzea | ezofagitída vrátane ezofagálnych vredov alebo striktúr a dysfágia, vracanie, plynatosť | duodenitída | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | vyrážka | | angioedém, edém tváre, urtikária | Stevensov-Johnsonov syndróm†, Erythema Multiforme †, bulózna dermatitída† |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | artralgia, myalgia, bolesť svalov, svalové kŕče, svalová stuhnutosť | bolesť chrbta | atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti† | osteonekróza čeľuste*†, osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia týkajúca sa všetkých bisfosfonátov) † |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | ochorenie podobné chrípke * | únavu | | |

*Pozri ďalšie informácie nižšie

†Uvedené zo skúseností po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v gastrointestinálnom trakte

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

Ochorenie podobné chrípke

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

Osteonekróza čeluste

Prípady osteonekrózy čeluste boli zaznamenané predovšetkým u pacientov s nádorovým ochorením liečených liekmi, ktoré inhibujú resorbciu v kosti, ako napríklad kyselina ibandronová (pozri časť 4.4). Po uvedení kyseliny ibandronovej na trh boli v hláseniach zaznamenané prípady ONJ.

Zápal oka

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

Anafylaktická reakcia/šok

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie je dostupná žiadna informácia o predávkovaní pri liečbe Bonvivou.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Tak denné, ako aj prerušované (s predĺženým intervalom bez dávky) podávanie lieku u potkanov, psov a opíc bolo spojené s tvorbou novej kosti normálnej kvality, pričom sa udržala alebo zvýšila

mechanická pevnosť kosti dokonca aj pri dávkach v toxickom rozsahu. U ľudí bola účinnosť denného a prerušovaného podávania s intervalom bez dávky 9-10 týždňov kyseliny ibandronovej potvrdená v klinickej štúdií (MF 4411), v ktorej kyselina ibandronová preukázala účinnosť v prevencii zlomenín.

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

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

Klinická účinnosť

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

Bonviva 150 mg raz mesačne

Hustota kostných minerálov (BMD)

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

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

| | Jednorôčné údaje zo štúdie BM 16549 | | Dvojročné údaje zo štúdie BM 16549 | |
|--|---|------------------------------------|---|------------------------------------|
| | kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne (N=318) | Bonviva 150 mg raz mesačne (N=320) | kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne (N=294) | Bonviva 150 mg raz mesačne (N=291) |
| Priemerné relatívne zmeny oproti východiskovej hodnote % [95 % IS] | | | | |
| BMD driekovej chrbtice L2-L4 | 3,9 [3,4; 4,3] | 4,9 [4,4; 5,3] | 5,0 [4,4; 5,5] | 6,6 [6,0; 7,1] |
| BMD bedrovej oblasti | 2,0 [1,7; 2,3] | 3,1 [2,8; 3,4] | 2,5 [2,1; 2,9] | 4,2 [3,8; 4,5] |
| BMD femorálneho krčku | 1,7 [1,3; 2,1] | 2,2 [1,9; 2,6] | 1,9 [1,4; 2,4] | 3,1 [2,7; 3,6] |
| BMD trochantera | 3,2 [2,8; 3,7] | 4,6 [4,2; 5,1] | 4,0 [3,5; 4,5] | 6,2 [5,7; 6,7] |

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

Po jednom roku (primárna analýza) u 91,3 % ($p = 0,005$) pacientok, ktoré dostávali Bonvivu 150 mg raz mesačne, bola BMD driekovej chrbtice vyššia alebo rovná východiskovej hodnote (BMD respondentí) v porovnaní s 84,0 % pacientok, ktorí dostávali kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne. Po

dvoch rokoch respondenti tvorili 93,5 % ($p = 0,004$) a 86,4 % pacientky, ktoré dostávali Bonvivu 150 mg raz mesačne alebo kyselinu ibandronovú 2,5 mg denne.

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

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

Biochemické markery kostného obratu

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

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

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

Kyselina ibandronová 2,5 mg raz denne

V úvodnej trojročnej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdiu zameranej na zlomeniny (MF 4411) sa dokázal štatisticky významný, s liečbou súvisiaci pokles výskytu nových rádiografických morfometrických a klinických vertebrálnych fraktúr (tabuľka 3). V tejto štúdiu bola kyselina ibandronová vyhodnocovaná pri denných perorálnych dávkach 2,5 mg a prerušovaných 20 mg dávkach slúžiacich ako výskumný režim. Kyselina ibandronová sa užívala 60 minút pred prvým jedlom alebo nápojom dňa (obdobie pôstu po podaní dávky). Štúdia skúmala ženy vo veku 55 až 80 rokov, ktoré boli najmenej 5 rokov po menopauze a u ktorých bola BMD v driekovej chrbtici s SD od 2 do 5-krát nižšej ako priemerná hodnota pred menopauzou (T-skóre) najmenej v jednom stavci [L1-L4] a ktoré mali obvykle jednu až štyri zlomeniny stavcov. Všetky pacientky dostávali denne 500 mg vápnika a 400 IU vitamínu D. Účinnosť bola vyhodnotená u 2 928 pacientok. Pri dennom podávaní kyseliny ibandronovej 2,5 mg sa prejavilo štatisticky významné zníženie výskytu nových vertebrálnych fraktúr. Tento režim počas troch rokov trvania štúdie znížil výskyt nových rádiografických vertebrálnych fraktúr o 62 % ($p = 0,0001$). Zníženie relatívneho rizika o 61 % sa pozorovalo po 2 rokoch ($p = 0,0006$). Po 1 roku liečby sa nedosiahol žiadny štatisticky významný rozdiel ($p = 0,056$). Účinok v prevencii zlomenín sa udržiaval počas trvania štúdie. Nepozoroval sa žiadny náznak ubúdania účinku vplyvom času.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.2)

Bonviva nebola skúmaná u pediatickej populácii, preto nie sú k dispozícii žiadne údaje účinnosti a bezpečnosti pre túto skupinu pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

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

Celkový klírens kyseliny ibandronovej je nízky s priemernými hodnotami v rozsahu 84 až 160 ml/min. Renálny klírens (približne 60 ml/min u zdravých žien po menopauze) predstavuje 50 – 60 % celkového klírnsu a súvisí s klírnsom kreatinínu. Rozdiel medzi zdanlivým celkovým a renálnym klírnsom sa považuje za odraz príjmu kosťou.

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

Farmakokinetika v osobitných klinických situáciách

Pohlavie

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

Rasa

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

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

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

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

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

Pacienti s poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.2)

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

Starší pacienti (pozri časť 4.2)

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

Pediatriká populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.1)

Neexistujú žiadne údaje o užívaní Bonvivy pacientmi tejto vekovej skupiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Mutagenita/Karcinogenita

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

Reprodukčná toxicita

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Monohydrát laktózy

Povidón

Mikrokryštalická celulóza

Krospovidón

Kyselina steárová

Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Obal tablety

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Mastenec

Makrogol 6 000

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. februára 2004
Dátum posledného predĺženia: 18. decembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Bonviva 3 mg injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pacientky liečené Bonvivou majú dostať písomnú informáciu pre používateľku a pripomienkovú kartu pacientky.

Dávkovanie:

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

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Pacientky s poškodením funkcie obličiek

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

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

Pacientky s poškodením funkcie pečene
Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Staršie pacientky (>65 rokov)
Nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

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

Spôsob podávania
Na intravenózne použitie počas 15 - 30 sekúnd, každé tri mesiace.

Je potrebné prísne dodržiavať intravenózny spôsob podania (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Hypokalcémia
Bonviva, tak ako ostatné bisfosfonáty podávané intravenózne, môže spôsobiť prechodný pokles hodnôt vápnika v sére.
Pred liečbou injekciou Bonvivy sa musí upraviť prítomná hypokalcémia. Skôr ako sa začne liečba injekciou Bonvivy, majú sa účinne liečiť aj ďalšie poruchy kostí a metabolizmu minerálov.

Všetky pacientky musia mať primerane doplnený vápnik a vitamín D.

Anafylaktická reakcia/šok
Prípady anafylaktickej reakcie/šoku, vrátane fatálnych prípadov, boli hlásené u pacientov liečených intravenózne podávanou kyselinou ibandronovou.
Pri podávaní intravenózne injekcie Bonvivy má byť k dispozícii zodpovedajúca lekárska pomoc a výsledky monitorovania. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iné závažné reakcie z precitlivosti / alergické reakcie, podávanie injekcie treba okamžite prerušiť a zahájiť vhodnú liečbu.

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

Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa injekcia Bonvivy neodporúča pacientkam so sérovým kreatinínom vyšším ako 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) alebo s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min. (pozri časť 4.2 a časť 5.2).

Pacientky s poruchou srdca
U pacientok s rizikom srdcového zlyhávania treba zabrániť prevodneniu.

Osteonekróza čelúste
U pacientok, ktoré dostávali Bonvivu v liečbe osteoporózy, bola osteonekróza čelúste (ONJ) v hláseniach po uvedení tohto lieku na trh zaznamenaná veľmi zriedkavo (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby alebo obnovenie liečby sa má u pacientok s nezhojenými léziami mäkkého tkaniva v ústach odložiť.

U pacientok s viacerými rizikovými faktormi sa pred začatím liečby Bonvivou odporúča zubné vyšetrenie s preventívnou stomatologickou prehliadkou a individuálne zhodnotenie pomeru prínosu a rizika.

U pacientok s rizikom rozvoja ONJ sa majú pri hodnotení zväžiť nasledujúce rizikové faktory :

- potenciál lieku, ktorý inhibuje resorpciu v kosti (vyššie riziko pri vysoko účinných zlúčeninách), cesta podania (vyššie riziko pri podaní parenterálnou cestou) a kumulatívna dávka liečby na resorpciu kosti
- nádorové ochorenie, komorbidity (napr. anémia, koagulopatie, infekcie), fajčenie
- súbežná liečba: kortikosteroidy, chemoterapia, inhibítory angiogenézy, rádioterapia hlavy a krku
- nedostatočná hygiena dutiny ústnej, periodontálne ochorenia, zle nasadujúce zubné protézy, anamnéza dentálneho ochorenia, invazívne dentálne zákroky napr. extrakcie zuba

Všetky pacientky sa majú v priebehu liečby Bonvivou nabádať k udržiavaniu dobrej hygieny dutiny ústnej, k preventívnym zubným prehliadkam a okamžitému hláseniu akýchkoľvek príznakov v dutine ústnej, ako napríklad kývanie zubov, bolesť alebo opuch, nehojace sa rany, alebo výtok. V priebehu liečby môžu byť invazívne dentálne procedúry vykonávané len po starostlivom zvážení a má sa zabrániť tomu, aby sa vykonali v krátkom odstupe od času podania Bonvivy.

U pacientok, u ktorých sa vyvinie ONJ má byť plán manažmentu ochorenia založený na blízkej spolupráci ošetrojúceho lekára a stomatológa, alebo stomatochirurga so skúsenosťami v oblasti ONJ. Dočasné prerušenie liečby Bonvivou sa má zväžiť až do dosiahnutia zlepšenia stavu a do zmiernenia podieľajúcich sa rizikových faktorov, ak je to možné.

Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

V súvislosti s liečbou bisfosfonátmi bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä pri dlhotrvajúcom podávaní. Medzi možné rizikové faktory osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí užívanie steroidov a chemoterapie a/alebo lokálne rizikové faktory, ako napríklad infekcia alebo trauma. Možnosť vzniku osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu je nutné zväžiť u pacientov liečených bisfosfátmi, ktorí majú ušné príznaky, vrátane chronických infekcií ucha.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

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

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

Bonviva je v podstate bez sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bonviva je určená len na použitie u žien po menopauze a nesmú ju používať ženy v reprodukčnom veku.

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

Bonviva sa nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie hlásené nežiaduce reakcie sú anafylaktická reakcia / šok, atypické zlomeniny stehennej kosti, osteonekróza čeľuste, gastrointestinálne podráždenie, zápal oka (pozri odsek "Popis vybraných nežiaducich reakcií" a časť 4.4).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli artralgia a príznaky podobné chrípke. Tieto príznaky typické pri podaní prvej dávky, zvyčajne majú krátke trvanie, miernu alebo strednú intenzitu a zvyčajne ustúpia počas pokračovania v liečbe bez nutnosti ich liečby (pozri odsek „Ochorenie podobné chrípke“).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

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

V pivothnej dvojročnej štúdiu u žien po menopauze s osteoporózou (BM 16550) bola dokázaná podobná celková bezpečnosť intravenózneho injekcie Bonvivy 3 mg každé 3 mesiace a perorálnej kyseliny ibandronovej 2,5 mg denne. Celkový podiel pacientok, u ktorých sa objavila nežiaduca reakcia, bol pre Bonvivu 3 mg injekciu každé tri mesiace 26,0 % po jednom roku a 28,6 % po dvoch rokoch. Väčšina prípadov nežiaducich reakcií nevedla k ukončeniu liečby.

Nežiaduce reakcie sú vymenované podľa tried orgánových systémov MedDRA a kategórií frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

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

| Trieda orgánových systémov | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
|--|--|--|---|--|
| Poruchy imunitného systému | | exacerbácia astmy | reakcia z precitlivosti | anafylaktická reakcia/šok*† |
| Poruchy metabolizmu a výživy | | hypokalcémia † | | |
| Poruchy nervového systému | bolesť hlavy | | | |
| Poruchy oka | | | zápal oka*† | |
| Poruchy ciev | | flebitída/tromb oflebitída | | |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu * | gastritída, dyspepsia, hnačka, abdominálna bolesť, nauzea, plynatosť | | | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | vyrážka | | angioedém, edém tváre, urtikária | Stevensov-Johnsonov syndróm†, Erythema Multiforme †, bulózna dermatitída† |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť, bolesť chrbta | bolesť kostí | atypické subtrochanteric ké a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti† | osteonekróza čeľuste*†, osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia týkajúca sa všetkých bisfosfonátov)† |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | ochorenie podobné chrípke*, únava | reakcie v mieste podania injekcie, asténia | | |

*Pozri ďalšie informácie nižšie

†Uvedené zo skúseností po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Ochorenie podobné chrípke

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

Osteonekróza čeľuste

Prípady osteonekrózy čeľuste boli zaznamenané predovšetkým u pacientov s nádorovým ochorením liečených liekmi, ktoré inhibujú resorpciu v kosti, ako napríklad kyselina ibandronová (pozri časť 4.4). Po uvedení kyseliny ibandronovej na trh boli v hláseniach zaznamenané prípady ONJ.

Zápal oka

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

Anafylaktická reakcia/šok

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinická účinnosť

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

Bonviva 3 mg injekcia každé 3 mesiace

Hustota kostných minerálov (BMD)

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

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

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

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

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

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

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

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

Biochemické markery kostného obratu

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

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

Kyselina ibandronová 2,5 mg tablety raz denne

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.2)

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Absorpcia

Neaplikovateľné

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

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

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

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

Farmakokinetika v osobitných klinických situáciách

Pohlavie

Farmakokinetika kyseliny ibandronovej je u mužov a žien podobná.

Rasa

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

Pacientky s poškodením funkcie obličiek

Renálny klírens kyseliny ibandronovej u pacientok s rôznymi stupňami poškodenie funkcie obličiek je lineárne úmerný klírnsu kreatinínu (CLcr).

U pacientok s miernou alebo stredne ťažkou renálnou insuficienciou (CLcr rovný alebo väčší ako 30/min) nie je potrebné upraviť dávku.

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

nepodstupujú hemodialýzu, nie je známa. Vzhľadom k tomu, že k dispozícii sú len obmedzené údaje, kyselina ibandronová sa nemá používať u všetkých pacientok s renálnym ochorením v terminálnej fáze.

Pacientky s poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.2)

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

Staršie pacientky (pozri časť 4.2)

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

Pediatrická populácia (pozri časť 4.2 a časť 5.1)

Neexistujú žiadne údaje o užívaní Bonvivy pacientmi tejto vekovej skupiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Mutagenita/Karcinogenita

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

Reprodukčná toxicita

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Ľadová kyselina octová
Nátriumacetát
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

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

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. februára 2004
Dátum posledného predĺženia: 18. decembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Filmom obalené tablety:

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

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

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke:

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

•Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zabezpečiť implementáciu pripomienkovej karty pacienta týkajúcej sa upozornenia na osteonekrózu čeľuste.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Bonviva 150 mg filmom obalené tablety
kyselina ibandronová

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
1 filmom obalená tableta
3 filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Tablety necmúľajte, nežujte ani nedrvtte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku
Jedna tableta na mesiac
Na vnútorné použitie

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

bonviva 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister

1. NÁZOV LIEKU

Bonviva 150 mg filmom obalené tablety
kyselina ibandrónová

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Bonviva 3 mg injekčný roztok
kyselina ibandrónová

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 naplnená injekčná striekačka + 1 injekčná ihla
4 naplnené injekčné striekačky + 4 injekčné ihly

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VYROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

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

NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Bonviva 3 mg injekčný roztok
kyselina ibandronová
Len na i.v. použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľku

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

3 mg/3 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľku

BONVIVA

150 mg filmom obalené tablety
kyselina ibandronová

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

- Túto písomnú informáciu si uchovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Bonviva a na čo sa používa

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

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

Čím skôr sa u ženy objaví menopauza, tým je vyššie riziko zlomenín pri osteoporóze.

Ďalšími faktormi, ktoré môžu zvýšiť riziko zlomenín, sú:

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

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Bonvivu

Neužívajte Bonvivu

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

Upozornenia a opatrenia

U pacientok, ktoré užívali Bonvivu, sa v hláseniach po uvedení lieku veľmi zriedkavo zaznamenali prípady vedľajších účinkov, tzv. osteonekrózy čeľuste (ONJ) (poškodenie kosti čeľuste). ONJ sa môže objaviť aj po ukončení liečby.

Je dôležité, aby ste sa snažili a predchádzali vývinu ONJ, pretože je to bolestivý stav, ktorý je ťažké liečiť. Aby sa znížilo riziko vzniku osteonekrózy čeľuste, mali by ste dodržiavať nasledovné opatrenia.

Predtým ako užijete Bonvivu, povedzte svojmu lekárovi/zdravotnej sestre (zdravotníckemu pracovníkovi), ak:

- máte akékoľvek problémy s ústami alebo zubami, ako napríklad: zuby v zlom zdravotnom stave, problémy s ďasnami alebo plánovanú extrakciu (trhanie) zuba
- nemáte pravidelnú zubnú starostlivosť alebo nemáte pravidelné zubné prehliadky počas dlhého obdobia
- fajčíte (keďže to môže zvýšiť riziko problémov so zubami)
- ste boli predtým liečená bisfosfonátmi (používajú sa na liečbu alebo prevenciu poruchy kostí)
- užívate lieky, ktoré sa volajú kortikosteroidy (ako napríklad prednizón alebo dexametazón)
- máte rakovinové ochorenie.

Váš lekár vás môže požiadať, aby ste šli pred začatím liečby Bonvivou na preventívnu zubnú prehliadku.

V priebehu liečby by ste mali dbať na dobrú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravidelného čistenia zubov) a absolvovať pravidelné zubné prehliadky. Ak nosíte zubnú protézu, mali by ste sa uistiť, že zapadá správne. Ak ste v starostlivosti stomatológa alebo plánujete podstúpiť stomatologický výkon (napr. vytrhnutie zuba), informujte vášho lekára o tom, že ste v starostlivosti zubára a povedzte vášmu zubárovi, že sa liečite Bonvivou.

Vyhľadajte okamžite vášho lekára a zubára, ak sa u vás vyskytnú problémy s ústami alebo zubami, ako napríklad strata zuba, bolesť alebo opuch, alebo nehojace sa rany a výtok, keďže to môžu byť príznaky osteonekrózy čeľuste.

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

- ak máte akékoľvek poruchy minerálneho metabolizmu (napríklad nedostatok vitamínu D)
- ak máte poruchu funkcie obličiek
- ak máte nejaké ťažkosti s prehĺtaním alebo trávením.

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

Deti a dospelávajúci

Bonvivu nepodávajú deťom ani dospelávajúcim do 18 rokov.

Iné lieky a Bonviva

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

- **Doplňky výživy obsahujúce vápnik, horčík, železo alebo hliník**, pretože pravdepodobne môžu ovplyvniť účinky Bonvivy.
- Kyselina acetylsalicylová a ďalšie nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) (k nim patrí ibuprofen, sodná soľ diklofenaku a naproxén) môžu podráždiť žalúdok a črevá. Môže to byť aj v prípade Bonvivy. Preto buďte obzvlášť opatrný, ak súbežne s Bonvivou užívate lieky proti bolesti alebo protizápalové lieky.

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

Bonviva a jedlo a nápoje

Bonvivu neužívajte spolu s jedlom. Ak užíjete Bonvivu spolu s jedlom, je menej účinná.

Môžete piť vodu, ale nie iné nápoje

Potom, čo ste užili Bonvivu, počkajte 1 hodinu než si môžete dať prvé jedlo a ďalšie nápoje (pozri 3. Ako užívať Bonvivu).

Tehotenstvo a dojčenie

Bonviva je určená len na použitie u žien po menopauze a nesmú ju užívať ženy, ktoré ešte môžu otehotnieť.

Neužívajte Bonvivu, ak ste tehotná alebo ak dojčíte. Predtým ako začnete užívať tento liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Bonviva obsahuje laktózu (mliečny cukor).

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

3. Ako užívať Bonvivu

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

Zvyčajná dávka Bonvivy je jedna tableta raz mesačne.

Užívanie mesačnej dávky

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

- **Užite jednu 150 mg tabletu Bonvivy raz mesačne.**
- **Vyberte si jeden deň v mesiaci**, ktorý si ľahko zapamätáte. Môžete si vybrať buď rovnaký dátum (napr. prvého v každom mesiaci) alebo rovnaký deň (napr. prvá nedeľa v každom mesiaci) na užitie tablety Bonviva. Vyberte si taký dátum, ktorý najviac vyhovuje vášmu obvyklému režimu.
- Tabletú Bonvivy užite najmenej **6 hodín po poslednom jedle** alebo nápoji okrem vody.

- Tabletu Bonvivy užite
 - **ihneď ako ráno vstanete a**
 - **skôr ako niečo zjete alebo vypijete** (na prázdny žalúdok)
- **Tabletu zapite plným pohárom vody** (najmenej 180 ml).

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

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



- **nič nejedzte**



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

Pokračovanie v užívaní Bonvivy

Je dôležité užívať Bonvivu každý mesiac, tak dlho ako vám predpíše lekár. Po 5 rokoch užívania Bonvivy sa poraďte so svojím lekárom, či máte pokračovať v užívaní Bonvivy.

Ak ste užili viac Bonvivy ako ste mali

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

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

Ak ste zabudli užiť Bonvivu

- Ak ste zabudli užiť tabletu ráno v deň ktorý ste si vybrali, už **neužite tabletu neskôr v ten deň**. Namiesto toho si nájdete v kalendári, kedy máte užiť ďalšiu dávku:
- **Ak ste zabudli užiť tabletu v deň, ktorý ste si vybrali a do vašej ďalšej plánovanej dávky ostáva iba 1 až 7 dní...**

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

- **Ak ste zabudli užiť tabletu v deň, ktorý ste si vybrali a do vašej ďalšej plánovanej dávky ostáva viac ako 7 dní...**

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

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

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

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

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

- bolesť alebo boľavé miesto v ústach alebo čeľusti. Môžete mať skoré prejavy závažných problémov s čeľusťou (nekróza (odumretie kostného tkaniva) čeľustnej kosti)
- povedzte svojmu lekárovi, ak máte bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha. Môže to byť príznak poškodenia kosti ucha
- závažná, potenciálne život ohrozujúca alergická reakcia
- závažné nežiaduce kožné reakcie.

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy
- pálenie záhy, ťažkosti pri prehĺtaní, bolesť žalúdka alebo brucha (môže byť dôsledkom zápalu žalúdka), porucha trávenia, nevoľnosť, hnačka
- svalové kŕče, stuhnutosť kĺbov a končatín
- príznaky podobné chrípke, vrátane horúčky, triašky a chvenia, pocitu nepohodlia, bolesti kostí a bolesti svalov a kĺbov. Informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak vám niektoré účinky spôsobujú ťažkosti alebo trvajú dlhšie ako niekoľko dní
- vyrážka.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- závrat
- plynatosť (vetry, pocit nafúknutia)
- bolesť chrbta
- pocit únavy a vyčerpanosti
- astmatické záchvaty
- príznaky nízkej hladiny vápnika v krvi (hypokalciémia) vrátane svalových kŕčov alebo kŕčov a/alebo pocitu mravčenia v prstoch alebo okolo úst.

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

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

- žihľavka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Bonvivu

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

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

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Bonviva obsahuje

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

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

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

Ako vyzerá Bonviva a obsah balenia

Bonviva tablety sú biele až šedobiele tablety podlhovastého tvaru, na jednej strane označené „BNVA“ a na druhej strane označené „150“. Tablety sa dodávajú v blistroch obsahujúcich 1 alebo 3 tablety. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

79539, Nemecko

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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

PLÁNOVANIE UŽITIA LIEKU BONVIVA

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

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

Je dôležité, aby ste Bonvivu užívali každý mesiac.

Písomná informácia pre používateľku

Bonviva 3 mg injekčný roztok kyselina ibandronová

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

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Bonviva a na čo sa používa

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

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

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

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

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

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Bonvivu

Bonvivu vám nesmú podať

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

Upozornenia a opatrenia

U pacientiek, ktoré užívali Bonvivu, sa v hláseniach po uvedení lieku veľmi zriedkavo zaznamenali prípady vedľajších účinkov, tzv. osteonekrózy čeľuste (ONJ) (poškodenie kosti čeľuste). ONJ sa môže objaviť aj po ukončení liečby.

Je dôležité, aby ste sa snažili a predchádzali vývinu ONJ, pretože je bolestivý stav, ktorý je ťažké liečiť. Aby sa znížilo riziko vzniku osteonekrózy čeľuste, mali by ste dodržiavať nasledovné opatrenia.

Predtým ako užijete Bonvivu, povedzte svojmu lekárovi/ zdravotnej sestre (zdravotníckemu pracovníkovi), ak:

- máte akékoľvek problémy s ústami alebo zubami, ako napríklad: zuby v zlom zdravotnom stave, problémy s ďasnami alebo plánovanú extrakciu (trhanie) zuba
- nemáte pravidelnú zubnú starostlivosť, alebo nemáte pravidelné zubné prehliadky počas dlhého obdobia
- fajčíte (keďže to môže zvýšiť riziko problémov so zubami)
- ste boli predtým liečená bisfosfonátmi (používajú sa na liečbu alebo prevenciu poruchy kostí)
- užívate lieky, ktoré sa volajú kortikosteroidy (ako napríklad prednizón alebo dexametazón)
- máte rakovinové ochorenie.

Váš lekár vás môže požiadať, aby ste šli pred začatím liečby Bonvivou na preventívnu zubnú prehliadku.

V priebehu liečby by ste mali dbať na dobrú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravidelného čistenia zubov) a absolvovať pravidelné zubné prehliadky. Ak nosíte zubnú protézu, mali by ste sa uistiť, že zapadá správne. Ak ste v starostlivosti stomatóloga alebo plánujete podstúpiť stomatologický výkon (napr. vytrhnutie zuba), informujte vášho lekára o tom, že ste v starostlivosti zubára a povedzte vášmu zubárovi, že sa liečite Bonvivou.

Vyhľadajte okamžite vášho lekára a zubára, ak sa u vás vyskytnú problémy s ústami alebo zubami, ako napríklad strata zuba, bolesť alebo opuch, alebo nehojace sa rany a výtok, keďže to môžu byť príznaky osteonekrózy čeľuste.

Niektoré pacientky musia byť zvlášť opatrné pri používaní Bonvivy. Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete používať Bonvivu:

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

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

Deti a dospelí

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

Iné lieky a Bonviva

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

Tehotenstvo a dojčenie

Bonviva je určená len na použitie u žien po menopauze a nesmú ju používať ženy, ktoré ešte môžu otehotnieť.

Neužívajte Bonvivu, ak ste tehotná alebo ak dojčíte.

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

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

3. Ako sa Bonviva podáva

Odporúčaná dávka intravenózneho inžekcie Bonvivy je 3 mg (1 naplnená inžekčná striekačka) podaná jedenkrát každé 3 mesiace.

Inžekciu má podať do žily lekár alebo kvalifikovaný/zaškolený zdravotnícky pracovník. Nepodávajte si inžekciu sama.

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

Pokračovanie v podávaní Bonvivy

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

Bonviva lieči osteoporózu len dovedy, kým dostávate liečbu, aj keď nevidíte alebo necítite rozdiel. Po 5 rokoch používania Bonvivy sa poraďte so svojim lekárom, či máte pokračovať v užívaní Bonvivy.

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

Ak dostanete vyššiu dávku Bonvivy ako máte

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

Ak vynecháte dávku Bonvivy

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- svrbenie, opuch tváre, pier, jazyka a hrdla spolu so sťažným dýchaním

- pretrvávajúca bolesť a zápal oka (ak pretrváva)
- nová bolesť, slabosť alebo ťažkosti so stehnom, bedrovým kĺbom alebo slabinou. Môžete mať skoré prejavy možnej nezvyčajnej zlomeniny stehennej kosti.

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

- bolesť alebo boľavé miesto v ústach alebo čeľusti. Môžete mať skoré prejavy závažných problémov s čeľusťou (nekróza (odumretie kostného tkaniva) čeľustnej kosti)
- povedzte svojmu lekárovi, ak máte bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha. Môže to byť príznak poškodenia kosti ucha
- závažná, potenciálne život ohrozujúca alergická reakcia (pozri časť 2)
- závažné nežiaduce kožné reakcie.

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy
- bolesť žalúdka (ako gastritída) alebo bolesť brucha, porucha trávenia, nevoľnosť, hnačka alebo zápcha
- bolesť svalov, kĺbov alebo chrbta
- pocit únavy a vyčerpanosti
- príznaky podobné chrípke, vrátane horúčky, triašky a chvenia, pocitu nepohodlia, bolesti kostí a bolesti svalov a kĺbov. Informujte zdravotnú sestru alebo lekára, ak vám niektoré účinky spôsobujú ťažkosti alebo trvajú dlhšie ako niekoľko dní
- vyrážka.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- zápal žily
- bolesť alebo poranenie v mieste injekcie
- bolesť kostí
- pocit slabosti
- astmatické záchvaty
- príznaky nízkej hladiny vápnika v krvi (hypokalciémia) vrátane svalových kŕčov alebo kŕčov a/alebo pocitu mravčenia v prstoch alebo okolo úst.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- žihľavka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Bonvivu

Uchovávajúce tento liek mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje Bonviva

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

Ako vyzerá Bonviva a obsah balenia

Bonviva 3 mg injekčný roztok v naplnených injekčných striekačkách je číry bezfarebný roztok. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 3 ml roztoku. Bonviva sa dodáva v balení ako 1 naplnená injekčná striekačka a jedna injekčná ihla alebo ako 4 naplnené injekčné striekačky a 4 injekčné ihly. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

INFORMÁCIA PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV

Viac informácií si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

Podanie Bonvivy 3 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke:

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

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

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

Vynechaná dávka:

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

Predávkovanie:

Nie sú dostupné žiadne špecifické informácie o liečbe predávkovania Bonvivou.

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

Všeobecné odporúčania:

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

Hypokalcémiia a ďalšie poruchy kostí a metabolizmu minerálov sa musia zhodnotiť a liečiť skôr, ako sa začne liečba injekciou Bonvivy. U všetkých pacientok je dôležitý adekvátny príjem vápnika a vitamínu D. Všetky pacientky musia užívať vápnik a vitamín D vo forme výživového doplnku.

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

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

PRÍLOHA IV
VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK
ROZHODNUTÍ O REGISTRÁCI

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSURs) pre kyselinu ibandronovú, ibandronát sodný dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o hypokalcémii zo spontánných hlásení vrátane niektorých prípadov s úzkou časovou súvislosťou, pozitívny dechallenge (vymiznutie nežiaduceho účinku po vysadení lieku) a skutočnosti, že hypokalcémia je identifikovaným rizikom kyseliny ibandronovej, výbor PRAC usudzuje, že je preukázaná príčinná súvislosť medzi kyselinou ibandronovou a hypokalcémiou. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich kyselinu ibandronovú (indikácia pre osteoporózu (Bonviva)) sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť. Aktualizácia časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku pridaním ADR hypokalcémie s menej častou frekvenciou. Písomná informácia pre používateľov sa zodpovedajúcim spôsobom aktualizuje.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutí o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre kyselinu ibandronovú, ibandronát sodný je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich kyselinu ibandronovú, ibandronát sodný je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutí o registrácii.