I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bonviva 150 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg ibandronsavat tartalmaz filmtablettánként (nátrium-monohidrát formájában).

Ismert hatású segédanyagok:
154,6 mg vízmentes laktózt tartalmaz (amely 162,75 mg laktóz-monohidrátnak felel meg).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta
Fehér, vagy csaknem fehér színű filmtabletta, hosszúkás alakú, egyik oldalán"BNVA", a másik oldalán „150" jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Postmenopausás nők fokozott törési kockázattal járó csontritkulásának kezelésére (lásd 5.1 pont).
A Bonviva igazoltan csökkenti a csigolyatörések kockázatát. A combnyaktörésre gyakorolt hatékonyságát nem állapították meg.

4.2 Adagolás és alkalmazás

<u>Adagolás</u>
A javasolt adag egy 150 mg-os filmtabletta havonta egyszer. A tablettát célszerű mindig a hónap ugyanazon napján bevenni.

A Bonviva tablettát egy éjszakán át történő éhezés (legalább 6 óra) után, és 1 órával a napi első étkezés vagy folyadékfelvétel (kivéve a vizet) (lásd 4.5 pont) vagy bármely más gyógyszer, vagy táplálékkiegészítő (a kalcium is) bevétele előtt kell bevenni.

Tájékoztatni kell a beteget arról, hogyha egy adag bevétele kimaradt, másnap reggel, miután a mulasztást észrevette, vegyen be egy Bonviva 150 mg-os tablettát, kivéve, ha a következő tabletta bevétele 7 napon belül esedékes.
A továbbiakban a tablettát a beteg által kiválasztott napon, havonta egyszer kell bevenni.
Ha a következő tabletta bevétele 7 napon belül esedékes, a betegnek várnia kell a tabletta bevételével az esedékesség napjáig, majd a továbbiakban a tablettát havonta egyszer, az eredetileg tervezett napon kell bevenni.
A beteg egy héten belül nem vehet be két tablettát.

A betegeknek kalcium- és/vagy D-vitamin-pótlást kell kapniuk, ha a táplálkozás ezen igényüket nem biztosítja (lásd 4.4 pont és 4.5 pont).

A biszfoszfonát-kezelés optimális időtartamát osteoporosis esetén nem állapították meg. A folyamatos kezelés szükségességét az egyes betegeknél a Bonviva előnyeinek és potenciális kockázatainak alapján rendszeres időközönként újra kell értékelni, különösen 5 éve vagy hosszabb ideje tartó alkalmazás után.

Különleges betegcsoportok
Vesekárosodás
A Bonviva nem adható olyan betegeknek, akik creatinin clearance-e 30 ml/min alatt van, mert kevés a klinikai tapasztalat (lásd 4.4 és 5.2 pont).
Nincs szükség a dózis módosítására enyhe vagy közepes fokú vesekárosodás esetén, ha a kreatinin clearance 30 ml/min vagy ennél magasabb.

Májkárosodás
A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Idősek (65 év felett)
A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek
A Bonviva-nak 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél nincs releváns alkalmazása, és a Bonviva-t ebben a populációban nem vizsgálták (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja
Szájon át történő alkalmazásra.

- A tablettákat egészben kell lenyelni egy pohár vízzel (180 – 240 ml), közben a betegnek egyenesen kell állnia vagy ülnie. Nem szabad magas kalcium tartalmú vízzel bevenni. Amennyiben felmerül, hogy a csapvízben nagy mennyiségű kalcium van (kemény víz), akkor javasolt alacsony ásványianyag tartalmú palackozott vizet használni.
- A beteg a Bonviva bevétele után 1 óra hosszat nem fekhet le.
- A Bonviva tablettát kizárólag csak vízzel szabad bevenni.
- A betegnek a tablettát nem szabad szétrágni vagy szopogatni, mert oropharyngealis kifekélyesedést okozhat.

4.3 Ellenjavallatok

- Az ibandronsavval vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- Hypocalcaemia
- Olyan oesophagus rendellenességek, amelyek késleltetik az oesophagus ürülését, például szűkület vagy achalasia
- A beteg nem képes legalább 60 percig egyenesen ülni vagy állni

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hypocalcaemia
Mielőtt elkezdik a Bonviva terápiát, a fennálló hypocalcaemiát meg kell szüntetni. Más csont- és ásványianyagcsere-zavart is hatásosan kezelni kell. A megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel minden beteg számára fontos.

Emésztőrendszeri irritáció
Az orálisan adagolt biszfoszfonátok a tápcsatorna felső részén lévő nyálkahártya lokális irritációját idézhetik elő. A lehetséges irritációs hatások és az alapbetegség esetleges súlyosbodásának veszélye miatt óvatosan kell eljárni, ha a Bonviva-t olyan betegeknek adják, akik a tápcsatorna felső részének aktív betegségében szenvednek (pl. ismert Barrett-oesophagus, dysphagia, egyéb nyelőcsőbetegségek, gastritis, duodenitis vagy fekély).
Orális biszfoszfonát-kezelés alatt álló betegeknél jelentettek olyan mellékhatásokat, mint az oesophagitis, nyelőcsőfekély vagy nyelőcső-erosio, melyek néhány esetben súlyosak voltak és hospitalizációt tettek szükségessé, illetve ritkán vérzéssel jártak vagy azokat nyelőcsőszűkület, illetve perforatio követte. A súlyos oesophagealis mellékhatások kockázata magasabbnak tűnik az olyan betegeknél, akik nem az adagolási útmutatásoknak megfelelően járnak el, és/vagy akik az oesophagus irritációra utaló tünetek kialakulása után is folytatják az orális biszfoszfonátok szedését. A betegeknek

különös figyelmet kell fordítaniuk, és képesnek kell lenniük az adagolási útmutatások betartására (lásd 4.2 pont).
Az orvosnak gondosan figyelnie kell az oesophagealis reakció okozta lehetséges panaszokat vagy tüneteket, és a beteget figyelmeztetnie kell arra, hogy hagyja abba a Bonviva szedését és forduljon orvoshoz, ha dysphagia, nyelési fájdalom, retrosternális fájdalom vagy újonnan jelentkező vagy súlyosbodó gyomorégés jelentkezik nála.

Bár a kontrollos klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg magasabb kockázatot, post-marketing jelentésekben beszámoltak az orális biszfoszfonátok alkalmazásakor jelentkező gyomor- és nyombélfekélyekről, melyek néhány esetben súlyosak voltak és szövődményekkel jártak.

Minthogy a nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek és a biszfoszfonátok egyaránt emésztőrendszeri irritációt okoznak, óvatosan kell eljárni együttadásuk során.

Állkapocs oszteonekrózis
Az osteoporosis miatt Bonviva-t kapó betegeknél a forgalomba hozatalt követően nagyon ritkán az állkapocs oszteonekrózisát (ONJ) jelentették (lásd 4.8 pont).

Egy új kezelés vagy egy új kezelési ciklus elkezdését el kell halasztani azoknál a betegeknél, akiknek nem begyógyult, nyílt lágyrészléziójuk van a szájüregükben.

Azoknál a betegeknél, akiknél kísérő kockázati tényezők állnak fenn, a Bonviva-kezelés előtt fogászati vizsgálat és preventív fogászati beavatkozások elvégzése, valamint egyéni előny-kockázat értékelés javasolt.

Egy betegnél az állkapocs oszteonekrózis kialakulás kockázatának mérlegelésekor az alábbi kockázati tényezőket kell figyelembe venni:
- A gyógyszer csontreszorpciót gátló potenciálját (magasabb a kockázat az igen potens vegyületeknél), az alkalmazás módját (magasabb a kockázat a parenteralis alkalmazás esetén), valamint a csontreszorpciót okozó kezelés kumulatív dózisát
- Rák, kísérőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás
- Egyidejű kezelések: kortikoszteroidok, kemoterápia, angiogenesis-inhibitorok, a fej és a nyak sugárkezelése
- Rossz szájhigiénia, fogágybetegség, rosszul illeszkedő fogpótlások, az anamnaesisben szereplő fogászati betegség, invazív fogászati beavatkozások, például foghúzások.

Minden beteget megfelelő szájápolásra, a rutinszerű fogászati ellenőrzések elvégeztetésére, valamint arra kell ösztönözni, hogy azonnal jelezzenek minden, a Bonviva-kezelés alatt fellépő szájüregi tünetet, mint például a mozgó fogat, fájdalmat vagy duzzanatot, nem gyógyuló fekélyeket vagy váladékozást. A kezelés ideje alatt az invazív fogászati beavatkozásokat csak alapos megfontolás után szabad elvégezni, és kerülni kell a Bonviva-kezeléshez egészen közeli időszakot.

Azoknak a betegeknek a kezelési tervét, akiknél az állkapocs oszteonekrózisa alakul ki, a kezelőorvosnak és az állkapocs oszteonekrózis kezelésében jártas fogorvosnak vagy szájsebésznek szorosan együttműködve kell felállítania. A Bonviva-kezelés átmeneti megszakítása mérlegelendő, amíg az állapot rendeződik, és lehetőség szerint az együttjáró kockázati tényezők mérséklődnek.

Külső hallójárat oszteonekrózis
Biszfoszfonátok alkalmazásakor a külső hallójárat oszteonekrózisát jelentették, főként hosszan tartó kezeléssel összefüggésben. A külső hallójárat oszteonekrózisának lehetséges kockázati tényezői közé a szteroidhasználat és a kemoterápia és/vagy olyan helyi kockázati tényezők tartoznak, mint például a fertőzés vagy a trauma. A külső hallójárat oszteonekrózisának lehetőségét figyelembe kell venni azoknál a biszfoszfonátokat szedő betegeknél, akiknél fültünetek, például krónikus fülfertőzés jelentkezik.

A femur atípusos törései
A femur atípusos subtrochanter és diaphysis töréseiről számoltak be, elsősorban az olyan betegeknél, akik osteoporosis miatt hosszantartó biszfoszfonát-kezelést kaptak. Ezek a haránt vagy rövid ferde törések bárhol előfordulhatnak a femuron, közvetlenül a kistrochantertől lefelé, egészen a supracondylus kiöblösödés feletti részig. Ezek a törések minimális trauma után vagy anélkül következnek be, és néhány beteg hetekkel vagy hónapokkal a bekövetkezett combcsonttörés jelentkezése előtt comb- vagy lágyéktáji fájdalmat észlel, melyek gyakran párosulnak fáradásos törésre utaló képalkotó jellemzőkkel. A törések gyakran bilaterálisak, ezért azoknál a biszfoszfonáttal kezelt betegeknél, akiknek igazolt femur diaphysis-törésük van, az ellenoldali combcsontot is meg kell vizsgálni. Ezeknél a töréseknél rossz gyógyulási hajlamról is beszámoltak. Azoknál a betegeknél, akiknél felmerül az atípusos femur-törés gyanúja, az egyéni előny/kockázat arány értékelése alapján, a beteg folyamatban lévő vizsgálatainak idejére mérlegelni kell a biszfoszfonát-kezelés felfüggesztését. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a biszfoszfonát-kezelés ideje alatt számoljanak be bármilyen comb-, csípő- vagy lágyéktáji fájdalomról, és minden betegnél, aki ilyen tünetekkel jelentkezik, meg kell vizsgálni, hogy részleges femur-törés fennáll-e (lásd 4.8 pont).

Egyéb hosszú csontok atípusos törései
Az egyéb hosszú csontok, mint az ulna és a tibia atípusos töréseiről számoltak be olyan betegeknél, akik hosszantartó kezelést kaptak. Ahogy az atípusos femur-törés esetében, ezek a törések is minimális trauma után vagy anélkül következnek be, és néhány beteg a törés bekövetkezése előtt prodromális fájdalmat észlel. Az ulna-törés eseteiben ez összefüggésbe hozható a járást segítő eszközök hosszú távú használatával járó ismétlődő terheléssel (lásd 4.8 pont).

Vesekárosodás
A kevés klinikai tapasztalat miatt a Bonviva nem javasolt olyan betegeknek, akik kreatinin clearance-e 30 ml/min alatt van (lásd 5.2 pont).

Galaktóz intolerancia
Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Gyógyszer-étel kölcsönhatás
Az ibandronsav orális biológiai hasznosíthatósága étel jelenlétében általában csökken. Elsősorban a kalcium tartalmú készítmények, beleértve a tejet és más többértékű kationok (pl. alumínium, magnézium, vas), befolyásolhatják a Bonviva felszívódását, ez összhangban van az állatkísérletekben kapott eredményekkel. Ezért a betegeknek a Bonviva tablettát egy egész éjszakai éhezés után (legalább 6 óra) kell bevenniük, és az éhezést még 1 órán keresztül kell folytatniuk a Bonviva bevétele után (lásd 4.2 pont).

Kölcsönhatások egyéb gyógyszerekkel
Metabolikus kölcsönhatás fennállása nem valószínű, mert az ibandronsav nem gátolja a fő, humán P450 izoenzimeket a májban, és nem indukálja a máj citokróm P450 rendszerét patkányban (lásd 5.2 pont). Az ibandronsav csak a vesén keresztül ürül, biotranszformáció nem történik.

Kalciumpótlók, antacidok és néhány, többértékű kationokat tartalmazó orális gyógyszerek
A kalciumpótlók, az antacidok és néhány orális gyógyszer, melyek többértékű kationokat (pl. alumínium, magnézium, vas) tartalmaznak, valószínűleg befolyásolják a Bonviva felszívódását. Ezért a betegek nem vehetnek be orálisan gyógyszereket legalább 6 óra hosszat a Bonviva bevétele előtt és legalább 1 óra hosszat a Bonviva bevétele után.

Acetilszalicilsav és nem-szteroid gyulladáscsökkentők
Minthogy az acetilszalicilsav, a nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID-ok) és a biszfoszfonátok emésztőrendszeri irritációt okoznak, óvatosan kell eljárni együttadásuk során (lásd 4.4 pont).

H_2-blokkolók vagy protonpumpagátlók
A BM 16549 vizsgálatban résztvett több mint 1500 beteg közül, akiken a napi és a havi ibandronsav adagolást hasonlították össze, 14% illetve 18% kapott hisztaminreceptor- (H_2) gátló, vagy protonpumpagátló kezelést is, egy, illetve két év után. A felső emésztőrendszeri események incidenciája tekintetében nem volt különbség a 2,5 mg-os ibandronsavval illetve a 150 mg-os Bonviva-val kezelt betegek között.

Egészséges férfi önkénteseknél és postmenopausában lévő nőknél a ranitidin intravénásan adva kb. 20%-kal növelte az ibandronsav biohasznosulását, valószínűleg a gyomor savasságának csökkentése révén. Minthogy azonban ez az emelkedés az ibandronsav biohasznosulásának normál variabilitásán belül marad, nem szükséges a dózis módosítása, ha a Bonviva tablettát H_2–antagonistákkal, vagy más olyan hatóanyagokkal adják együtt, melyek növelik a gyomor pH-ját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség
A Bonviva csak postmenopausás nőknél alkalmazható és fogamzóképes nők nem szedhetik.
Terhes nőkön történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az ibandronsav tekintetében. A patkányokon végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.
A Bonviva nem adható terhesség esetén.

Szoptatás
Nem ismert, hogy az ibandronsav kiválasztódik-e az anyatejbe. Laktáló patkányokon kis mennyiségű ibandronsavat mutattak ki az anyatejben intravénás adagolás után.
A Bonviva nem adható szoptatás esetén.

Termékenység
Nincs az ibandronsav hatásaira vonatkozó humán adat. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a szájon át alkalmazott ibandronsav csökkentette a fertilitást. Patkányokon végzett vizsgálatokban az intravánásan alkalmazott ibandronsav nagy napi dózisoknál csökkentette a fertilitást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A farmakodinámiás és farmakokinetikai tulajdonságok, valamint a jelentett mellékhatások alapján a Bonviva várhatóan nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Biztonságossági profil összefoglalása
A legsúlyosabb jelentett mellékhatások a következők: anafilaxiás reakció/sokk, a femur atíposos törései, állkapocs oszteonekrózis, emésztőrendszeri irritáció, szemgyulladás, (lásd „Kiemelt mellékhatások leírása” részt és a 4.4 pontot).
Leggyakrabban jelentett mellékhatások az arthralgia és az influenzaszerű tünetek. Ezek a tünetek általában az első adag bevételekor jelentkeznek, rövid ideig tartanak, enyhe vagy közepes fokúak és a kezelés folytatásakor legtöbbször beavatkozás nélkül megszűnnek (lásd „Influenzaszerű betegség” bekezdést).

Mellékhatások táblázatos felsorolása
Az ismert mellékhatások teljes listája az 1. táblázatban látható. A naponta szájon át adott 2,5 mg-os ibandronsav-kezelés biztonságosságát 1251 betegen vizsgálták, 4 placebokontrollos klinikai vizsgálatban. Az ebben résztvevő betegek nagy többsége a 3 éves csonttörési pivotális vizsgálatból származott (MF4411).

Egy osteoporosisban szenvedő, postmenopausás nőkön végzett, kétéves vizsgálatban (BM 16549) az összesített biztonságosság hasonlónak bizonyult a havi egyszeri Bonviva 150 mg-os adagot és a napi 2,5 mg-os ibandronsav adagot kapó betegek körében. Azon betegek összesített aránya, akik mellékhatást észleltek, 22,7%, ill. 25,0% volt a havi egyszeri 150 mg Bonviva-t kapó csoportban egy, ill. két év után. A legtöbb esetben nem volt szükség a kezelés abbahagyására.

A mellékhatások a MedDRA szervrendszer és gyakorisági kategóriák szerint kerültek feltüntetésre. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥1/10), gyakori (≥1/100 - <1/10), nem gyakori (≥1/1000 - <1/100), ritka (≥1/10 000 - <1/1000), nagyon ritka (<1/10 000) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.
1. táblázat: Postmenopausás, Bonviva 150 mg filmtablettával havonta egyszer vagy 2,5 mg ibandronsavval naponta kezelt betegeknél előforduló gyógyszermellékhatások a BM16549 és MF 4411 III fázisú vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően.

Szervrendszeri kategória	**Gyakori**	**Nem gyakori**	**Ritka**	**Nagyon ritka**	**Nem ismert**
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Asthma súlyosbodása	Túlérzékenységi reakciók	Anafilaxiás reakció/sokk*†	
Anyagcsere- és táplálkozási zavarok		hypocalcaemia†			
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Szédülés			
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Szemgyulladás*†		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek *	Oesophagitis, Gastritis, Gastro oesophagealis reflux betegség, Dyspepsia, Hasmenés, Hasi fájdalom, Hányinger	Oesophagitis, beleértve a nyelőcső kifekélyesedést vagy szűkületet és dysphagiát is, Hányás, Flatulencia	Duodenitis		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés		Angiooedema, Arc-oedema, Urticaria	Stevens-Johnson szindróma†, Erythema Multiforme†, Dermatitis bullosus†	
A csont-és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia, Myalgia, Mozgásszervi fájdalom, Izomgörcs, Mozgásszervi merevség	Hátfájás	Atípusos subtrochanter és diaphysealis femur-törések†.	Állkapocs oszteonekrózis* † A külső hallójárat oszteonekrózisa (biszfoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás) †	Egyéb hosszú csontok atípusos törései a femur-törésen kívül
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Influenza-szerű tünetek*	Fáradtság			

*További információt lásd alább
† A forgalomba hozatalt követően azonosították

Kiemelt mellékhatások leírása

Gastrointestinalis mellékhatások
A havonta egyszeri kezelési csoportba olyan betegeket is bevontak, akiknek volt már emésztőrendszeri betegségük, beleértve azokat is akiknek gyomorfekélyük volt, de a közelmúltban nem volt gyomorvérzésük és nem voltak kórházban, valamint olyan betegeket, akiknek dyspepsiájuk, vagy gyógyszerrel kezelt reflux betegségük volt. Ezen betegek esetében nem volt különbség a felső emésztőrendszeri mellékhatások incidenciájában a havonta egyszer 150 mg ill. a naponta 2,5 mg adaggal kezelt betegek között.

Influenzaszerű betegség
Az influenza-szerű betegség olyan eseményeket foglal magába, melyeket akut reakcióként, vagy tünetként jelentettek, így pl. myalgia, arthralgia, láz, borzongás, fáradtság, hányinger, étvágytalanság vagy csontfájdalom.

Állkapocs oszteonekrózis
Főként az olyan daganatos betegeknél, akiket csontreszorpciót gátló gyógyszerekkel, köztük ibandronsavval kezeltek, az állkapocs oszteonekrózisával járó esetekről számoltak be (lásd 4.4 pont). Az ibandronsav forgalomba hozatalát követően állkapocs oszteonekrózis esetekről számoltak be.

A femur atípusos subtrochanter és diaphysis törései
Bár patofiziológiai háttere tisztázatlan, epidemiológiai tanulmányok eredményei arra utalnak, hogy a femur atípusos subtrochanter és diaphysis töréseinek kockázata növekszik a postmenopausás osteoporosis biszfoszfonáttal való hosszantartó kezelésénél, különösen a három vagy öt évnél hosszabb alkalmazás esetén. A hosszú csont atípusos subtrochanter és diaphysis töréseinek abszolút rizikója (biszfoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás) nagyon alacsony marad.4.

Szemgyulladás
A szem gyulladásos megbetegedéseit, úgy mint uveitist, episcleritist és scleritist jelentettek az ibandronsavval összefüggésben. Néhány esetben ezek az események nem múltak el addig, amíg a biszfoszfonát-kezelést le nem állították.

Anafilaxiás reakció/sokk
Intravénás ibandronsav-kezelésben részesült betegeknél anafilaxiás reakciót/sokkot, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A Bonviva túladagolásának kezelésére vonatkozóan különösebb információ nem áll rendelkezésre. Azonban az e gyógyszercsoportról meglévő ismeretek szerint az orális túladagolás felső emésztőrendszeri mellékhatásokat (mint gyomorpanaszok, dyspepsia, oesophagitis, gastritis, vagy fekély) vagy hypocalcaemiát okozhat. Tejet vagy antacidokat kell adni a Bonviva megkötésére, és tüneti kezelést kell alkalmazni. Az oesophagealis irritáció kockázata miatt hánytatni nem szabad, és a betegnek teljesen kiegyenesedett testtartásban kell maradnia.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Csontbetegségek kezelésének gyógyszerei, biszfoszfonátok, ATC kód: M05BA06

Hatásmechanizmus
Az ibandronsav nagyon hatásos, a nitrogéntartalmú biszfoszfonátok közé tartozó biszfoszfonát, szelektíven hat a csontszövetre és specifikusan gátolja az osteoclast aktivitást anélkül, hogy közvetlenül befolyásolná a csontképződést. Nem befolyásolja az osteoclast felépülést. Az ibandronsav progresszíven növeli a csonttömeget, és csökkenti a törések incidenciáját azáltal, hogy a menopausa előtti szintre csökkenti a fokozott csontturnover-t postmenopausás nőkön.

Farmakodinámiás hatások
Az ibandronsav farmakodinamikai hatása abban áll, hogy csökkenti a csontreszorpciót. *In vivo* az ibandronsav megelőzi a kísérletesen előidézett csontlebomlást, melyet a gonadális működés megszűnése, a retinoidok, tumorok vagy tumor kivonatok okoznak. Fiatal (gyorsan növő) patkányokon az endogén csontreszorpció szintén gátlódik, ami megnövekedett normális csonttömeget eredményez a kezeletlen állatokhoz hasonlítva. Az állatkísérletek igazolják, hogy az ibandronsav rendkívül hatásosan gátolja az osteoclast aktivitást. Növekedésben lévő patkányokon nem igazoltak kóros mineralizációt még az osteoporosis kezeléséhez szükséges dózis 5000-szeresénél nagyobb adagok alkalmazásával sem.
A tartós napi, vagy intermittáló (hosszú gyógyszermentes intervallumokkal) adagolás eredményeként patkányokban, kutyákban és majmokban normális minőségű csontszövet képződött, és a csont mechanikai ereje ugyanolyan, vagy fokozott volt még toxikus dózistartományban lévő adagokkal is. Mind a naponta, mind az intermittálva, 9-10 hetes gyógyszerszünettel adagolt ibandronsav-kezelés hatásosságát igazolták embereken, egy olyan klinikai vizsgálatban (MF 4411), melyben az ibandronsav csonttörések megelőzésében kifejtett hatásosságát mutatták ki.

Állatkísérletekben az ibandronsav olyan biokémiai változásokat idézett elő, melyek a csontreszorpció dózisfüggő gátlására utalnak, beleértve a csont-kollagén lebomlásának vizeletben megjelenő biokémiai markereinek csökkenését is (pl. deoxipiridinolin és az I típusú kollagén keresztkötéses N telopeptidjei (NTX)).

Egy fázis I. bioekvivalencia vizsgálatban 72 postmenopausás nő kapott összesen négy, 150 mg-os adagot orálisan, 28 naponként. A szérum CTX gátlását az első adag beadása után 24 órával figyelték meg (medián gátlás 28%), a medián maximális gátlás (69%) 6 nappal később jelentkezett. A harmadik és a negyedik adag után a medián maximális gátlás 6 nappal az adag beadása után 74% volt, a medián gátlás 56%-ra csökkent 28 nappal a negyedik adag után. Az adagolás megszakítása után, a csontreszorpció biokémiai markereinek gátlása megszűnik.

Klinikai hatásosság
A csontritkulásos törések által fokozottan veszélyeztetett nők felismeréséhez figyelembe kell venni a független kockázati tényezőket, mint pl. az alacsony BMD-érték, életkor, korábbi törések, a családi anamnézisben előforduló törések, a magas csont-turnover, az alacsony testtömeg-index.

<u>Bonviva 150 mg havonta egyszer</u>

<u>A csont ásványianyag-sűrűsége (Bone Mineral Density, BMD)</u>
Postmenopausás osteoporosisban (a kezelés megkezdésekor a lumbális gerinc BMD T-pontszáma < -2,5 SD) szenvedő nők körében végzett két éves, kettős-vak, multicentrikus vizsgálatban (BM 16549) a Bonviva 150 mg havonta egyszeri adagolással legalább olyan hatásos volt a BMD-növekedés tekintetében, mint a naponta adagolt 2,5 mg-os ibandronsav. Ezt igazolta a primer analízis az egy éves és a megerősítő analízis a két éves végpontban (2. táblázat).

2. táblázat: A lumbális gerinc, a teljes csípő, a combnyak és a trochanter BMD értékének átlagos relatív változása a kiindulási értékekhez képest egy éves (primer analízis) és két éves kezelés után (protokoll szerinti populáció) a BM 16549 vizsgálatban.

	Egy éves adatok a BM 16549 vizsgálatból		Két éves adatok a BM 16549 vizsgálatból	
Átlagos relatív változás a kiindulási értékekhez képest % [95% CI]	Ibandronsav 2,5 mg naponta (N=318)	Bonviva 150 mg havonta egyszer (N=320)	Ibandronsav 2,5 mg naponta (N=294)	Bonviva 150 mg havonta egyszer (N=291)
Lumbális gerinc L2-L4 BMD	3,9 [3,4, 4,3]	4,9 [4,4, 5,3]	5,0 [4,4, 5,5]	6,6 [6,0, 7,1]
Teljes csípő BMD	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
Combnyak BMD	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
Trochanter BMD	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

Ezen túlmenően, a lumbális gerinc BMD növekedés tekintetében a Bonviva 150 mg havonta egyszeri adagolással hatékonyabbnak bizonyult, mint az ibandronsav 2,5 mg naponta történő adagolás mellett, egy éves, p=0,002, illetve két éves kezelés után p<0,001 egy prospektív módon tervezett analízisben.

Egy év után (primer analízis), a havonta egyszer 150 mg Bonviva-t kapó csoportban a betegek 91,3%-ánál (p=0,005) a lumbális gerinc BMD értéke a kiindulási értékhez képest nem változott, vagy növekedett (a BMD tekintetében pozitív választ adó betegek) míg a naponta 2,5 mg ibandronsavat kapó csoportban ez az érték 84,0% volt. Két év után a havonta egyszer 150 mg Bonviva-t kapó csoportban a betegek 93,5%-a (p=0,004), míg a naponta 2,5 mg ibandronsavat kapó csoport 86,4%-a reagált a kezelésre.

A teljes csípő BMD-t illetően, a havonta egyszer 150 mg Bonviva-val kezelt csoportban a betegek 90,0%-a (p<0,001), és a naponta 2,5 mg ibandronsavval kezelt csoport 76,7%-a mutatott a kiindulási értékkel megegyező, vagy annál nagyobb BMD növekedést egy év után. Két éves kezelés után a havonta 150 mg Bonviva-val kezelt csoportban a betegek 93,4%-a (p<0,001), míg a naponta 2,5 mg ibandronsav-kezelésben részesülő csoportban a betegek 78,4%-a mutatott a kiindulási értékekkel megegyező, vagy annál nagyobb növekedést a teljes csípő BMD tekintetében.

Ha szigorúbb kritériumot alkalmazunk, vagyis kombináljuk a lumbális gerincre és a teljes csípő BMD-re vonatkozó adatokat, a havonta egyszer 150 mg Bonviva-val kezelt csoportban a betegek 83,9%-a (p<0,001), míg a naponta 2,5 mg ibandronsavval kezelt csoportban a betegek 65,7%-a reagált az egy éves kezelésre. Két éves kezelés után a betegek 87,1%-a (p<0,001) illetve 70,5%-a felelt meg ennek a kritériumnak a havonta 150 mg-mal, illetve a naponta 2,5 mg-mal kezelt csoportban.

<u>A csontturnover biokémiai markerei</u>
A szérum CTX szintek klinikailag jelentős csökkenését figyelték meg minden mérési időpontban, vagyis 3, 6, 12, és 24 hónap elteltével. Egy év után (primer analízis), a medián relatív változás a kiindulási értékhez képest -76% volt a havonta egyszer 150 mg Bonviva-val kezelt csoportban és -67% a naponta 2,5 mg ibandronsavval kezelt csoportban. Két év elteltével, a medián relatív változás -68% volt a havonta egyszer 150 mg-ot kapó, illetve -62% a naponta 2,5 mg-ot kapó csoportban.

Egy év kezelés után a havonta egyszer 150 mg Bonviva-t kapó csoportban a betegek 83,5%-a (p=0,006), míg a naponta 2,5 mg ibandronsavat kapó csoportban a betegek 73,9%-a reagált a kezelésre (a kiindulási értékhez képest ≥50%-os csökkenést mutató betegek). Két év után a havonta 150 mg-mal kezelt csoportban a betegek 78,7%-a (p=0,002), míg a naponta 2,5 mg-mal kezelt csoportban a betegek 65,6%-a reagált a kezelésre.

A BM 16549-es vizsgálat alapján a 150 mg Bonviva havonta egyszeri adagolással, legalább olyan hatásosan előzi meg a csonttöréseket, mint a naponta adagolt 2,5 mg ibandronsav.

Ibandronsav 2,5 mg naponta

Az első három éves randomizált, kettős-vak, placebokontrollos törésvizsgálatban (MF 4411), statisztikailag szignifikáns és orvosi szempontból jelentős csökkenést figyeltek meg az új, röntgen-morfometriával kimutatott és klinikailag nyilvánvaló csigolyatörések incidenciájában (3. táblázat). Ebben a vizsgálatban naponta egyszer adtak orálisan 2,5 mg-ot és kísérleti céllal intermittálva 20 mg-ot. Az ibandronsav tablettát 60 perccel a napi első étkezés vagy italfogyasztás előtt (adagolás utáni éhezési periódus) kellett bevenni. A vizsgálatba olyan 55 - 80 éves nőket vontak be, akik már legalább 5 éve postmenopausában voltak, és akiknek a lumbális gerincre vonatkozó BMD-je legalább egy csigolya esetében [L1-L4] -2 SD - -5SD-vel a menopausa előtti átlag alatt volt (T-pontszám) és akiknek már korábban egy-négy csigolyatörése volt. Minden beteg 500 mg kalciumot és 400 NE D-vitamint kapott naponta.
A hatásosságot 2928 betegen értékelték. A naponta adott 2,5 mg ibandronsav statisztikailag szignifikánsan, és orvosi szempontból jelentősen csökkentette az új csigolyatörések incidenciáját. Ez a kezelési séma 62%-kal (p = 0,0001) csökkentette az új, röntgenvizsgálattal kimutatott csigolyatörések előfordulását a vizsgálat három éve alatt. A relatív kockázat 61%-kal csökkent 2 év után (p = 0,0006). Nem értek el statisztikailag szignifikáns különbséget 1 éves kezelés után (p = 0,056). A törésmegelőző hatás a vizsgálat egész időtartama alatt fennállt. Az idő előrehaladtával a hatás erőssége nem csökkent. A klinikailag nyilvánvaló csigolyatörések incidenciája is szignifikánsan, 49%-kal (p = 0,011) csökkent. A csigolyatörésekre kifejtett erőteljes hatást igazolta továbbá az is, hogy statisztikailag szignifikánsan kisebb volt a testmagasság csökkenés a placebóhoz hasonlítva (p<0,0001).

3. táblázat: A 3 éves MF 4411 csonttörésvizsgálat eredményei (%, 95%CI)

	Placebo (N=974)	Ibandronsav 2,5 mg naponta (N=977)
Relatív kockázatcsökkenés Új, morfometriával mért csigolyatörések		62% (40,9; 75,1)
Új, morfometriával mért csigolyatörések incidenciája	9,56% (7,5; 11,7)	4,68% (3,2; 6,2)
A klinikailag nyilvánvaló csigolyatörések relatív kockázatcsökkenése		49% (14,03; 69,49)
A klinikailag nyilvánvaló csigolyatörések incidenciája	5,33% (3,73; 6,92)	2,75% (1,61; 3,89)
Lumbális gerinc BMD - átlagos változása a kiindulási értékhez viszonyítva a 3. évben	1,26% (0,8; 1,7)	6,54%(6,1; 7,0)
Teljes csípő BMD - átlagos változása a kiindulási értékhez viszonyítva a 3. évben	-0,69% (-1,0; -0,4)	3,36% (3,0; 3,7)

Az ibandronsav-kezelés hatását a továbbiakban olyan betegek alcsoportján értékelték, akiknél a lumbális gerinc BMD T-pontszáma -2,5 alatt volt a kiinduláskor. A csigolyatörés kockázatának csökkenése az össz populáción észleltekhez nagyon hasonló volt.

4. táblázat: A 3 éves törésvizsgálat MF 4411 eredményei (%, 95% CI), melyet olyan betegeken végeztek, akiknek a kiindulási lumbális gerinc BMD T-pontszáma -2,5 alatt volt

	Placebo (N=587)	Ibandronsav 2,5 mg naponta (N=575)
Relatív kockázatcsökkenés Új, morfometriával mért csigolyatörések		59% (34,5; 74,3)
Új, morfometriával mért csigolyatörések incidenciája	12,54% (9,53; 15,55)	5,36% (3,31; 7,41)
A klinikailag nyilvánvaló csigolyatörések relatív kockázatcsökkenése		50% (9,49; 71,91)
A klinikailag nyilvánvaló csigolyatörések incidenciája	6,97% (4,67; 9,27)	3,57% (1,89; 5,24)
Lumbális gerinc BMD - átlagos változása a kiindulási értékhez viszonyítva a 3. évben	1,13% (0,6; 1,7)	7,01% (6,5; 7,6)
Teljes csípő BMD - átlagos változása a kiindulási értékhez viszonyítva a 3. évben	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

Az MF 4411 vizsgálat teljes betegpopulációjában a csigolyákon kívüli egyéb törésekre vonatkozóan csökkenés nem volt megfigyelhető, azonban az ibandronsav naponta történő adagolás mellett hatékonynak bizonyult azoknál a betegeknél, akiknél a törések kockázata magas volt (combnyak BMD T-pontszám < -3,0), mivel ebben az alcsoportban a csigolyákon kívüli egyéb törések kockázatát 69%-kal csökkentette.

A napi 2,5 mg-mal történő kezelés fokozatosan növelte a BMD-t a csigolyákban és a csontváz egyéb, gerincen kívüli részeiben.

A három éves lumbális gerinc BMD növekedés a placebóhoz hasonlítva 5,3% volt, míg a kiindulási értékhez hasonlítva 6,5% volt. A csípő esetében a növekedés a kiindulási értékhez képest 2,8% volt a combnyak, 3,4% a teljes csípő és 5,5% a trochanter tekintetében.
A csontturnover biokémiai markerei (pl. a vizelet CTX és szérum osteokalcin) a menopausa előtti szintre jellemző gátlás várt sémáját mutatták, 3-6 hónap alatt maximális gátlást értek el.
A csontreszorpció biokémiai markereinek klinikailag jelentős, 50%-os csökkenését figyelték meg már egy hónappal az ibandronsav 2,5 mg kezelés megkezdése után.
A kezelés abbahagyása után a kóros, postmenopausás osteoporosisra jellemző fokozott csont-reszorpció visszaáll a kezelés előtti szintre.
A csont biopszia szövettani analízise postmenopausás nők két és három éves kezelése után normális minőségű csontot mutatott, nem észlelték a csont mineralizáció zavarának jelét.

Gyermekek (lásd 4.2 és 5.2 pont)
A Bonviva-t gyermekeknél nem vizsgálták, ezért hatásossági vagy biztonságossági adatok erre a betegcsoportra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ibandronsav csontra kifejtett primer farmakológiai hatásai nincsenek közvetlen kapcsolatban az aktuális plazmakoncentrációval, amint ezt különböző állatkísérletekben és emberen is igazolták.

Felszívódás
Az ibandronsav felszívódása a felső gastrointestinalis traktusból orális adás után gyors, a plazmakoncentráció 50 mg-ig dózisarányosan, e dózis felett a dózisarányosnál nagyobb mértékben nő orális bevétel esetén. Maximális plazmakoncentráció 0,5 – 2 óra alatt (medián 1 óra) alakult ki éhezés állapotában, az abszolút biológiai hasznosíthatóság kb. 0,6% volt. A felszívódás romlik, ha étellel

vagy itallal (kivéve víz) veszik be. Az ibandronsav biológiai hasznosíthatósága kb. 90%-kal csökken, ha standard reggelivel veszik be, az éhező egyéneken észlelt biológiai hasznosíthatósághoz viszonyítva. A biológiai hasznosíthatóság nem csökken jelentősen, ha az ibandronsavat 60 perccel a napi első étkezés előtt veszik be. Mind a biológiai hasznosíthatóság, mind a BMD növekedés csökken, ha étel vagy ital fogyasztása történik kevesebb, mint 60 perccel, az ibandronsav bevétele után.

Eloszlás
A keringésbe kerülés után az ibandronsav gyorsan kötődik a csonthoz, vagy kiválasztódik a vizeletbe. Emberen a látszólagos végső megoszlási térfogat legalább 90 l, és a csontot elérő mennyiség a keringő adag kb. 40 - 50%-a. A humán plazmában a fehérjekötődés kb. 85 - 87% (*in vitro* meghatározva terápiás ibandronsav koncentrációknál), így kicsi a lehetősége a más gyógyszerrel történő kiszorításos kölcsönhatásnak.

Biotranszformáció
Sem állaton, sem emberen nem bizonyított, hogy az ibandronsav metabolizálódik.

Elimináció
Az ibandronsav felszívódott része a keringésből a csontokba szívódik fel (a becslések szerint 40 - 50% postmenopausás nők esetében), a maradék változatlan formában a vesén keresztül ürül. Az ibandronsav fel nem szívódott része változatlan formában ürül a széklettel.

A megfigyelt látszólagos felezési idő tartománya széles, a látszólagos terminális felezési idő általában 10 - 72 óra közé esik. Minthogy a számított értékek nagymértékben függnek a vizsgálat időtartamától, az alkalmazott adagtól és az elemzőmódszer érzékenységétől, a valódi terminális felezési idő valószínűleg jóval hosszabb a többi biszfoszfonáthoz hasonlóan. A korai plazmaszintek gyorsan csökkennek, és 3 illetve 8 órán belül elérik a csúcsérték 10%-át, intravénás illetve orális adás után. Az ibandronsav össz-clearance-e alacsony, az átlagos értékek 84 – 160 ml/min közé esnek. A vese clearance (kb. 60 ml/min egészséges postmenopausás nőkön), az össz-clearance kb. 50 - 60%-áért felelős, és kapcsolatban van a kreatinin clearance-szel. A különbség a látszólagos össz-, és a vese clearance között, a csontok által történt felvételt tükrözi.

Úgy látszik, hogy a szekretoros út nem tartalmaz olyan ismert savas vagy bázikus transzportrendszereket, amelyek más hatóanyagok kiürülésében vesznek részt. Továbbá, az ibandronsav nem gátolja a fő, humán P450 izoenzimeket a májban, és nem indukálja a máj citokróm P450 rendszerét patkányban.

<u>Farmakokinetika különleges klinikai esetekben</u>

Nem
Az ibandronsav biológiai hasznosíthatósága és farmakokinetikája hasonló nőkőn és férfiakon.

Rassz
Semmiféle klinikailag fontos, etnikumok közötti különbséget nem figyeltek meg ázsiaiak és kaukázusiak között az ibandronsav jellemzőiben. Nagyon kevés adat áll rendelkezésre afrikai származású betegeken.

Vesekárosodásban szenvedő betegek
Az ibandronsav vese clearance-e különböző fokozatú vesekárosodásban szenvedő betegeken lineáris összefüggésben van a kreatinin clearance-szel.
Nincs szükség dózismódosításra enyhe, vagy közepes vesekárosodás esetén (CLcr egyenlő vagy nagyobb, mint 30 ml/min) a BM16549 vizsgálat szerint, ahol a betegek többségének enyhe, vagy közepes vesekárosodása volt.
Súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeken (CLcr kisebb mint 30 ml/min), akik naponta kaptak orálisan 10 mg ibandronsavat 21 napig, 2 – 3-szor magasabb volt a plazmakoncentráció, mint a normális vesefunkciójú betegeken, és az ibandronsav összclearance-e 44 ml/min volt. 0,5 mg intravénás adása után az össz, a vese és nem vese clearance 67%-kal, 77%-kal és 50%-kal csökkent súlyos vesekárosodott betegeken, de a vérszint növekedésével nem csökkent a tolerabilitás. Az

elégtelen klinikai tapasztalat miatt a Bonviva adása nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az ibandronsav farmakokinetikáját nem értékelték olyan végstádiumban lévő vesebetegeken, akiket nem hemodialízissel, hanem más módon kezeltek. Az ibandronsav farmakokinetikája ezeken a betegeken nem ismert, ezért ilyen körülmények között az ibandronsav nem alkalmazható.

Májkárosodásban szenvedő betegek (lásd 4.2 pont)
Májkárosodásban szenvedő betegeken nyert farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre. A máj nem játszik fontos szerepet az ibandronsav kiválasztásában, ugyanis a vérben lévő mennyiség nem metabolizálódik, hanem kiválasztódik a vesén keresztül és felszívódik a csontokba. A májkárosodott betegeken ezért nincs szükség dózismódosításra.

Idősek (lásd 4.2 pont)
Egy multivariációs analízisben a kor nem bizonyult független tényezőnek egyik vizsgált farmakokinetikai paraméter szempontjából sem. Minthogy a kor előrehaladtával a vese működése csökken, ez az egyetlen tényező, melyet figyelembe kell venni (lásd a vesekárosodás pontot).

Gyermekek (lásd 4.2 és 5.1 pont)
Nincsenek adatok a Bonviva alkalmazásával kapcsolatosan, erre a korcsoportra vonatkozóan.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Toxikus hatásokat, pl. vesekárosodás jeleit figyelték meg kutyákon, de csak a maximális humán dózist meghaladó mértékben adva, ezért ennek csekély a jelentősége az ibandronsav klinikai alkalmazását tekintve.

Mutagenitás/Karcinogenitás:
Karcinogén hatást nem figyeltek meg. A genotoxicitást vizsgáló tesztek nem igazoltak genotoxikus hatást az ibandronsavval kapcsolatban.

Reproduktív toxicitás:
Nem figyeltek meg közvetlen magzatkárosító toxikus, vagy teratogén hatást orálisan kezelt patkányon és nyúlon, és nem jelentkezett káros hatás az F1 utódok fejlődésében patkányon, a humán dózis legalább 35-szörös extrapolált dózisát adva. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a szájon át történő alkalmazás fertilitásra gyakorolt hatásai közé tartozott a preimplantációs vetélés gyakoriságának növekedése 1 mg/kg/nap vagy annál magasabb adagoknál. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban az intravénásan alkalmazott ibandronsav 0,3 és 1 mg/kg/nap adagnál csökkentette a spermium számot és 1 mg/kg/nap adagnál a hímeknél, 1,2 mg/kg/nap adagnál a nőstényeknél csökkentette a fertilitást. Az ibandronsav mellékhatásai a reproduktív toxicitási vizsgálatokban patkányon ugyanazok voltak, melyeket a biszfoszfonátokkal, mint gyógyszercsoporttal figyeltek meg. Ezek a következők: beágyazódási helyek csökkent száma, a természetes szülési folyamat zavara (dystocia), a viscerális elváltozások gyakoriságának növekedése (vesemedence-ureter-szindróma).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

<u>*Tabletta mag*</u>
Laktóz-monohidrát
Povidon
Mikrokristályos cellulóz
Kroszpovidon
Sztearinsav
Vízmentes, kolloid szilícium-dioxid

Tabletta bevonat
Hipromellóz
Titán-dioxid (E171)
Talkum
Makrogol 6000

6.2 Inkompatibilitások

Nem ismertek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelés

A Bonviva 150 mg filmtabletta buborékcsomagolásban (PVC/PVDC, alumíniumfóliával lezárva), 1 vagy 3 tablettát tartalmazó csomagolási egységekben kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. A gyógyszerek környezetbe történő kibocsátását minimalizálni kell.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. február 23.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. december 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bonviva 3 mg oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

3 mg ibandronsav (nátrium-monohidrát formájában) 3 ml oldatban előretöltött fecskendőnként.
Az ibandronsav koncentrációja az oldatos injekcióban 1 mg/ml.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.
Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Postmenopausás nők fokozott törési kockázattal járó csontritkulásának kezelésére (lásd 5.1 pont).
A Bonviva igazoltan csökkenti a csigolyatörések kockázatát. A combnyaktörésre gyakorolt hatékonyságát nem állapították meg.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Bonviva-val kezelt betegeknek a betegtájékoztatót és a betegfigyelmeztető kártyát át kell adni.

Adagolás
Az ibandronsav javasolt adagja három havonta 3 mg intravénás injekcióban, 15 - 30 másodperc alatt beadva.

A betegeknek kalcium és D-vitamin pótlást kell kapniuk (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Ha egy adag kimaradt, az injekciót be kell adni amint lehetséges. Ezután a következő injekciós kezelést az utolsó beadott injekciótól számított 3 hónap múlva kell alkalmazni.

A biszfoszfonát-kezelés optimális időtartamát osteoporosis esetén nem állapították meg. A folyamatos kezelés szükségességét az egyes betegeknél a Bonviva előnyeinek és potenciális kockázatainak alapján rendszeres időközönként újra kell értékelni, különösen 5 éve vagy hosszabb ideje tartó alkalmazás után.

Különleges betegcsoportok
Vesekárosodásban szenvedő betegek
A Bonviva injekció alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akiknél a szérumkreatinin-szint 200 µmol/l (2,3 mg/dl) fölött van, vagy akiknél a kreatinin clearance értéke (mért vagy becsült) 30 ml/min alatt van, mivel ilyen betegek esetében kevés klinikai vizsgálati adat áll rendelkezésre (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Nincs szükség a dózis módosítására enyhe vagy közepes vesekárosodás esetén, ha a szérumkreatinin-szint 200 µmol/l (2,3 mg/dl) vagy alacsonyabb, vagy ha a kreatinin clearance értéke (mért vagy becsült) 30 ml/min vagy ennél magasabb.

Májkárosodásban szenvedő betegek
Az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Idősek (65 év felett)
Az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek
A Bonviva-nak 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél nincs releváns alkalmazása, és a Bonviva-t ebben a populációban nem vizsgálták (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja
Intravénás alkalmazásra 15-30 másodperc alatt beadva, minden harmadik hónapban.

Kizárólag intravénásan alkalmazható (lásd 4.4 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- Az ibandronsavval vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Hypocalcaemia

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Alkalmazási hibák
Vigyázni kell, hogy az injekció beadása ne intraarteriálisan, vagy paravénásan történjen, mert ez szövetkárosodást okozhat.

Hypocalcaemia
A többi intravénás biszfoszfonáthoz hasonlóan a Bonviva is átmenetileg csökkentheti a szérumkalcium értékeket.
Mielőtt elkezdik a Bonviva injekciós terápiát, a fennálló hypocalcaemiát meg kell szüntetni. Az egyéb csont- és ásványianyagcsere-zavart is hatásosan kezelni kell a Bonviva injekciós kezelés megkezdése előtt.

Minden betegnek megfelelő kalcium-és D-vitamin pótlásban kell részesülnie.

Anafilaxiás reakció/sokk
Intravénás ibandronsav-kezelésben részesült betegeknél anafilaxiás reakciót/sokkot, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek.

A Bonviva intravénás injekció beadásakor a megfelelő orvosi és technikai feltételeknek rendelkezésre kell állniuk. Ha anafilaxiás vagy más súlyos túlérzékenységi/allergiás reakció jelentkezik, azonnal abba kell hagyni az injekció beadását, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

Vesekárosodás
Azokat a betegeket, akik más betegségben is szenvednek vagy olyan gyógyszert szednek, melyek a vesére káros hatást fejthetnek ki, a helyes orvosi gyakorlatnak megfelelően rendszeresen ellenőrizni kell a kezelés folyamán.

A kevés klinikai tapasztalat miatt a Bonviva injekció alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akiknek szérumkreatinin-szintje 200 µmol/l (2,3 mg/dl) fölött, vagy kreatinin clearance-e 30 ml/min alatt van (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Szívelégtelenségben szenvedő betegek
Szívelégtelenség veszélye esetén a túlzott hidrálást kerülni kell.

Állkapocs oszteonekrózis
Az osteoporosis miatt Bonviva-t kapó betegeknél a forgalomba hozatalt követően nagyon ritkán az állkapocs oszteonekrózisát (ONJ) jelentették (lásd 4.8 pont).

Egy új kezelés vagy egy új kezelési ciklus elkezdését el kell halasztani azoknál a betegeknél, akiknek nem begyógyult, nyílt lágyrészléziójuk van a szájüregükben.

Azoknál a betegeknél, akiknél kísérő kockázati tényezők állnak fenn, a Bonviva-kezelés előtt fogászati vizsgálat és preventív fogászati beavatkozások elvégzése, valamint egyéni előny-kockázat értékelés javasolt.

Egy betegnél az állkapocs oszteonekrózis kialakulás kockázatának mérlegelésekor az alábbi kockázati tényezőket kell figyelembe venni:
- A gyógyszer csontreszorpciót gátló potenciálját (magasabb a kockázat az igen potens vegyületeknél), az alkalmazás módját (magasabb a kockázat a parenteralis alkalmazás esetén), valamint a csontreszorpciót okozó kezelés kumulatív dózisát
- Rák, kísérőbetegségek (pl. anaemia, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás
- Egyidejű kezelések: kortikoszteroidok, kemoterápia, angiogenesis-inhibitorok, a fej és a nyak sugárkezelése
- Rossz szájhigiénia, fogágybetegség, rosszul illeszkedő fogpótlások, az anamnaesisben szereplő fogászati betegség, invazív fogászati beavatkozások, például foghúzások.

Minden beteget megfelelő szájápolásra, a rutinszerű fogászati ellenőrzések elvégeztetésére, valamint arra kell ösztönözni, hogy azonnal jelezzenek minden, a Bonviva-kezelés alatt fellépő szájüregi tünetet, mint például a mozgó fogat, fájdalmat vagy duzzanatot, nem gyógyuló fekélyeket vagy váladékozást. A kezelés ideje alatt az invazív fogászati beavatkozásokat csak alapos megfontolás után szabad elvégezni, és kerülni kell a Bonviva-kezeléshez egészen közeli időszakot.

Azoknak a betegeknek a kezelési tervét, akiknél az állkapocs oszteonekrózisa alakul ki, a kezelőorvosnak és az állkapocs oszteonekrózis kezelésében jártas fogorvosnak vagy szájsebésznek szorosan együttműködve kell felállítania. A Bonviva-kezelés átmeneti megszakítása mérlegelendő, amíg az állapot rendeződik, és lehetőség szerint az együttjáró kockázati tényezők mérséklődnek.

Külső hallójárat oszteonekrózis
Biszfoszfonátok alkalmazásakor a külső hallójárat oszteonekrózisát jelentették, főként hosszan tartó kezeléssel összefüggésben. A külső hallójárat oszteonekrózisának lehetséges kockázati tényezői közé a szteroidhasználat és a kemoterápia és/vagy olyan helyi kockázati tényezők tartoznak, mint például a fertőzés vagy a trauma. A külső hallójárat oszteonekrózisának lehetőségét figyelembe kell venni azoknál a biszfoszfonátokat szedő betegeknél, akiknél fültünetek, például krónikus fülfertőzés jelentkezik.

A femur atípusos törései
A femur atípusos subtrochanter és diaphysis töréseiről számoltak be, elsősorban az olyan betegeknél, akik osteoporosis miatt hosszantartó biszfoszfonát-kezelést kaptak. Ezek a haránt vagy rövid ferde törések bárhol előfordulhatnak a femuron, közvetlenül a kistrochantertől lefelé, egészen a supracondylus kiöblösödés feletti részig. Ezek a törések minimális trauma után vagy anélkül következnek be, és néhány beteg hetekkel vagy hónapokkal a bekövetkezett combcsonttörés jelentkezése előtt comb- vagy lágyéktáji fájdalmat észlel, melyek gyakran párosulnak fáradásos törésre utaló képalkotó jellemzőkkel. A törések gyakran bilaterálisak, ezért azoknál a biszfoszfonáttal kezelt betegeknél, akiknek igazolt femur diaphysis-törésük van, az ellenoldali combcsontot is meg kell vizsgálni. Ezeknél a töréseknél rossz gyógyulási hajlamról is beszámoltak. Azoknál a betegeknél, akiknél felmerül az atípusos femur-törés gyanúja, az egyéni előny/kockázat arány értékelése alapján, a beteg folyamatban lévő vizsgálatainak idejére mérlegelni kell a biszfoszfonát-kezelés felfüggesztését. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a biszfoszfonát-kezelés ideje alatt számoljanak be bármilyen comb-, csípő- vagy lágyéktáji fájdalomról, és minden betegnél, aki ilyen tünetekkel jelentkezik, meg kell vizsgálni, hogy részleges femur-törés fennáll-e (lásd 4.8 pont).

Egyéb hosszú csontok atípusos törései
Az egyéb hosszú csontok, mint az ulna és a tibia atípusos töréseiről számoltak be olyan betegeknél, akik hosszantartó kezelést kaptak. Ahogy az atípusos femur-törés esetében, ezek a törések is minimális trauma után vagy anélkül következnek be, és néhány beteg a törés bekövetkezése előtt prodromális fájdalmat észlel. Az ulna-törés eseteiben ez összefüggésbe hozható a járást segítő eszközök hosszú távú használatával járó ismétlődő terheléssel (lásd 4.8 pont).

A Bonviva lényegében nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Metabolikus kölcsönhatás fennállása nem valószínű, mert az ibandronsav nem gátolja a fő, humán P450 izoenzimeket a májban, és nem indukálja a máj citokróm P450 rendszerét patkányban (lásd 5.2 pont). Az ibandronsav csak a vesén keresztül ürül, biotranszformáció nem történik.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség
A Bonviva csak postmenopausás nőknél alkalmazható és fogamzóképes nők nem szedhetik.
Terhes nőkön történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az ibandronsav tekintetében. A patkányokon végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.
A Bonviva nem adható terhesség esetén.

Szoptatás
Nem ismert, hogy az ibandronsav kiválasztódik-e az anyatejbe. Laktáló patkányokon kis mennyiségű ibandronsavat mutattak ki az anyatejben intravénás adagolás után. A Bonviva nem adható szoptatás esetén.

Termékenység
Nincs az ibandronsav hatásaira vonatkozó humán adat. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a szájon át alkalmazott ibandronsav csökkentette a fertilitást. Patkányokon végzett vizsgálatokban az intravánásan alkalmazott ibandronsav nagy napi dózisoknál csökkentette a fertilitást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A farmakodinámiás és farmakokinetikai tulajdonságok, valamint a jelentett mellékhatások alapján a Bonviva várhatóan nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Biztonságossági profil összefoglalása
A legsúlyosebb jelentett mellékhatások a következők: anafilaxiás reakció/sokk, a femur atíposos törései, állkapocs oszteonekrózis, emésztőrendszeri irritáció, szemgyulladás, (lásd „Kiemelt mellékhatások leírása” részt és a 4.4 pontot).
Leggyakrabban jelentett mellékhatások az arthralgia és az influenzaszerű tünetek voltak. Ezek a tünetek általában az első adag bevételekor jelentkeznek, rövid ideig tartanak, enyhe vagy közepes fokúak és a kezelés folytatásakor legtöbbször beavatkozás nélkül megszűnnek (lásd „Influenzaszerű betegség” bekezdést).

Mellékhatások táblázatos felsorolása
Az ismert mellékhatások teljes listája az 1. táblázatban látható. A naponta szájon át adott 2,5 mg-os ibandronsav-kezelés biztonságosságát 1251 betegen vizsgálták, 4 placebokontrollos klinikai vizsgálatban. Az ebben résztvevő betegek nagy többsége a 3 éves csonttörési pivotális vizsgálatból származott (MF4411).

Az osteoporosisban szenvedő, postmenopausás nőkön végzett kétéves pivotál vizsgálatban (BM 16550) a három havonta intravénásan alkalmazott Bonviva 3 mg injekció, és a naponta orálisan adagolt ibandronsav 2,5 mg tabletta összesített biztonságossága hasonlónak bizonyult. A mellékhatást észlelő betegek összesített aránya 26,0% illetve 28,6% volt a Bonviva 3 mg injekcióval 3 havonta kezelt csoportban egy éves illetve két éves kezelés után. A legtöbb esetben mellékhatás miatt nem volt szükség a kezelés abbahagyására.

A mellékhatások a MedDRA szervrendszer és gyakorisági kategóriák szerint kerültek feltüntetésre. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥1/10), gyakori (≥1/100 - <1/10), nem gyakori (≥1/1000 - <1/100), ritka (≥1/10 000 - <1/1000), nagyon ritka (<1/10 000) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: Postmenopausás, Bonviva 3 mg injekcióval 3 havonta vagy ibandronsav 2,5 mg tablettával naponta kezelt betegeknél előforduló gyógyszermellékhatások a BM16550 és MF 4411 III fázisú vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően

Szervrendszeri kategória	**Gyakori**	**Nem gyakori**	**Ritka**	**Nagyon ritka**	**Nem ismert**
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Asthma súlyosbodása	Túlérzékenységi reakciók	Anafilaxiás reakció/sokk*†	
Anyagcsere- és táplálkozási zavarok		hypocalcaemia†			
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás				
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Szemgyulladás*†		
Érbetegségek és tünetek		Phlebitis / thrombophlebitis			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gastritis, Dyspepsia, Hasmenés, Hasi fájdalom, Hányinger, Székrekedés				
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés		Angiooedema, Arcduzzadás/oedema, Urticaria	Stevens-Johnson szindróma†, Erythema Multiforme†, Dermatitis bullosus†	

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
A csont-és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia, Myalgia, Mozgásszervi fájdalom, Hátfájás	Csontfájdalom	Atípusos subtrochanter és diaphysealis femur-törések†	Állkapocs oszteonekrózis* † A külső hallójárat oszteonekrózisa (biszfoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás) †	Egyéb hosszú csontok atípusos törései a femur-törésen kívül
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Influenza-szerű tünetek*, Fáradtság	Beadást követő helyi reakciók, Asthenia			

*További információt lásd alább
† A forgalomba hozatalt követően azonosították

Kiemelt mellékhatások leírása

Influenzaszerű betegség
Az influenzaszerű betegség olyan eseményeket foglal magába, melyeket akut fázisú reakcióként, vagy tünetként jelentettek, így pl. myalgia, arthralgia, láz, borzongás, fáradtság, hányinger, étvágytalanság, és csontfájdalom

Állkapocs oszteonekrózis
Főként az olyan daganatos betegeknél, akiket csontreszorpciót gátló gyógyszerekkel, köztük ibandronsavval kezeltek, az állkapocs oszteonekrózisával járó esetekről számoltak be (lásd 4.4 pont). Az ibandronsav forgalomba hozatalát követően állkapocs oszteonekrózis esetekről számoltak be.

A femur atípusos subtrochanter és diaphysis törései
Bár patofiziológiai háttere tisztázatlan, epidemiológiai tanulmányok eredményei arra utalnak, hogy a femur atípusos subtrochanter és diaphysis töréseinek kockázata növekszik a postmenopausás osteoporosis biszfoszfonáttal való hosszantartó kezelésénél, különösen a három vagy öt évnél hosszabb alkalmazás esetén. A hosszú csont atípusos subtrochanter és diaphysis töréseinek abszolút rizikója (biszfoszfonátok csoportjára jellemző mellékhatás) nagyon alacsony marad.

Szemgyulladás
A szem gyulladásos megbetegedéseit, úgy mint uveitist, episcleritist és scleritist jelentettek az ibandronsavval összefüggésben. Néhány esetben ezek az események nem múltak el addig, amíg a biszfoszfonát-kezelést le nem állították.

Anafilaxiás reakció/sokk
Intravénás ibandronsav-kezelésben részesült betegeknél anafilaxiás reakciót/sokkot, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A Bonviva túladagolásának kezelésére vonatkozóan különösebb információ nem áll rendelkezésre.

A gyógyszercsoport tulajdonságainak ismeretében az intravénás túladagolás hypocalcaemiát, hypophosphataemiát és hypomagnesaemiát okozhat. A klinikailag jelentős kalcium-, foszfát- és magnéziumszint csökkenést korrigálni kell intravénásan adott kalcium-glükonáttal, kálium- vagy nátrium-foszfáttal és magnézium-szulfáttal.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Csontbetegségek kezelésének gyógyszerei, biszfoszfonátok, ATC kód: M05BA06

Hatásmechanizmus
Az ibandronsav nagyon hatásos, a nitrogéntartalmú biszfoszfonátok közé tartozó biszfoszfonát, szelektíven hat a csontszövetre és specifikusan gátolja az osteoclast aktivitást anélkül, hogy közvetlenül befolyásolná a csontképződést. Nem befolyásolja az osteoclast felépülést. Az ibandronsav progresszíven növeli a csonttömeget, és csökkenti a törések incidenciáját azáltal, hogy a menopausa előtti szintre csökkenti a fokozott csontturnover-t postmenopausás nőkön.

Farmakodinámiás hatások
Az ibandronsav farmakodinamikai hatása abban áll, hogy csökkenti a csontreszorpciót. In vivo az ibandronsav megelőzi a kísérletesen előidézett csontlebomlást, melyet a gonadális működés megszűnése, a retinoidok, tumorok vagy tumor kivonatok okoznak. Fiatal (gyorsan növő) patkányokon az endogén csontreszorpció szintén gátlódik, ami megnövekedett normális csonttömeget eredményez a kezeletlen állatokhoz hasonlítva.

Állatkísérletek igazolják, hogy az ibandronsav rendkívül hatásosan gátolja az osteoclast aktivitást. Növekedésben lévő patkányokon nem igazoltak kóros mineralizációt még az osteoporosis kezeléséhez szükséges dózis 5000-szeresénél nagyobb adagok alkalmazásával sem.

A tartós napi vagy intermittáló (hosszú, gyógyszermentes intervallumokkal) adagolás eredményeként végzett tartós kezelés hatására patkányokban, kutyákban és majmokban normális minőségű csontszövet képződött, és a csont mechanikai ereje ugyanolyan, vagy fokozott volt még toxikus dózistartományban lévő adagokkal is. Mind a naponta, mind az intermittálva, 9-10 hetes gyógyszerszünettel adagolt ibandronsav-kezelés hatásosságát igazolták embereken, egy olyan klinikai vizsgálatban (MF 4411), melyben az ibandronsav csonttörések megelőzésében kifejtett hatásosságát mutatták ki.

Állatkísérletekben az ibandronsav olyan biokémiai változásokat idézett elő, melyek a csontreszorpció dózisfüggő gátlására utalnak, beleértve a csont-kollagén lebomlásának vizeletben megjelenő biokémiai markereinek csökkenését is (pl. deoxipiridinolin és az I típusú kollagén keresztkötéses N-telopeptidjei (NTX)).

Postmenopausás nők esetében mind a naponta, mind az intermittálva (negyedévente 9 - 10 hetes gyógyszerszünettel), orálisan, illetve intavénásan adott ibandronsav adagok olyan biokémiai változásokat okoztak, melyek a csontreszorpció dózisfüggő gátlására utaltak.

A Bonviva intravénás injekció a kezelés megkezdése után 3 - 7 napon belül csökkentette az I-es típusú kollagén alfa lánc C-telopeptidjének (CTX) szérumszintjét és 3 hónapon belül csökkentette az oszteokalcinszintet is.

A kezelés megszakítása után a csontreszorpció a terápia előtti fokozott, a postmenopausás osteoporosisra jellemző kóros szintre tér vissza.

Postmenopausás nőket két és három évig kezeltek naponta 2,5 mg orális ibandronsavval vagy 3 havonta intermittálva 1 mg intravénás Bonviva-val. A kezelés után végzett csont biopsziák szövettani analízise azt mutatta, hogy a csont minősége normális volt és nem mutatott a mineralizáció elégtelenségére utaló jeleket. A Bonviva 3 mg injekcióval történt két éves kezelés után is a vártnak megfelelően csökkent a csontturnover mértéke, a csontok minősége is normális volt és mineralizációs zavar sem volt tapasztalható.

Klinikai hatásosság
A csontritkulásos törések által fokozottan veszélyeztetett nők felismeréséhez figyelembe kell venni a független kockázati tényezőket, mint pl. az alacsony BMD-érték, életkor, korábbi törések, a családi anamnézisben előforduló törések, a magas csont-turnover, az alacsony testtömeg-index.

<u>3 havonta adott Bonviva 3 mg injekció</u>

A csont ásványianyag-sűrűsége (Bone mineral density, BMD)

A Bonviva 3 mg intravénás injekció 3 havonta alkalmazva legalább olyan hatásosnak bizonyult, mint a naponta adagolt ibandronsav 2,5 mg tabletta, egy kétéves időtartamú, randomizált, kettős-vak, multicentrikus, ”nem rosszabb, mint” típusú vizsgálatban (non-inferiority study) (BM 16550), melyet osteoporosisban szenvedő (lumbális gerinc BMD T-pontszám kiindulási érték -2,5 SD alatt) postmenopausás nőkön (1386, 55 – 80 éves nő) végeztek. Ezt igazolta mind az egy éves kezelés után végzett első, mind a második év végén elvégzett megerősítő analízis (2. táblázat).

A BM 16550-es számú vizsgálat egy éves adatainak elsődleges értékelése és a második év végén végzett megerősítő értékelése azt igazolta, hogy 3 mg ibandronsav 3 havonta, injekció formájában történő beadása nem kevésbé hatásos, mint 2,5 mg orálisan adagolva, a lumbális gerinc, a teljes csípő, a combnyak és a trochanter BMD átlagos növekedésének vonatkozásában (2. táblázat).

2. táblázat: A BMD-érték átlagos relatív változása a kiindulási értékhez képest a lumbális gerinc, a teljes csípő, a combnyak és a trochanter vonatkozásában egy éves kezelés (elsődleges analízis) és két éves kezelés után (protokoll szerinti populáció) a BM 16550-es vizsgálatban.

	A BM 16550-es vizsgálatból származó egy éves adatok		A BM 16550-es vizsgálatból származó két éves adatok	
Átlagos relatív változások a kiindulási értékhez képest% [95% CI]	Ibandronsav 2,5 mg naponta (N=377)	Bonviva 3 mg injekció 3 havonta (N=365)	Ibandronsav 2,5 mg naponta (N=334)	Bonviva 3 mg injekció 3 havonta (N=334)
Lumbális gerinc L2-L4 BMD	3,8 [3,4; 4,2]	4,8 [4,5; 5,2]	4,8 [4,3; 5,4]	6,3 [5,7; 6,8]
Teljes csípő BMD	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
Combnyak BMD	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
Trochanter BMD	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Továbbá, a 3 havonta adott Bonviva 3 mg injekció, jobbnak bizonyult a naponta adagolt ibandronsav 2,5 mg tablettánál a lumbális gerinc BMD növekedésének tekintetében egy prospektíven tervezett analízisben, az egy éves ($p<0,001$) és két éves adatok alapján ($p<0,001$).

A 3 havonta 3 mg injekcióval kezelt betegek 92,1%-ánál a lumbális gerinc BMD növekedett, vagy nem változott 1 éves kezelés után, vagyis reagáltak a kezelésre, míg a 2,5 mg-os tablettával kezelt betegek esetében ez az arány 84,9% volt (p=0,002). Két éves kezelés után a 3 mg-os injekcióval kezelt betegek 92,8%-a, míg a 2,5 mg-os tablettával kezelt betegek 84,7%-a esetében növekedett vagy maradt változatlan a lumbális gerinc BMD (p=0,001).

A teljes csípő BMD-t illetően a 3 havonta 3 mg-os injekcióval kezelt betegek 82,3%-a, míg a naponta 2,5 mg-os tablettával kezelt betegek 75,1%-a reagált a kezelésre egy év után (p=0,02). Két éves kezelés után a 3 mg-ot injekcióban kapó betegek 85,6%-a és a 2,5 mg-os tablettával kezelt betegek 77,0%-a esetében növekedett, vagy maradt változatlan a teljes csípő BMD (p=0,004).

Azon betegek aránya, akik esetében egy éves kezelés után a lumbális gerinc és a teljes csípő BMD egyaránt növekedett, vagy változatlan maradt, 76,2% volt a 3 havonta 3 mg-os injekcióval kezelt csoportban, míg 67,2% volt a naponta 2,5 mg-os tablettával kezelt csoportban (p=0,007). Két éves kezelés után a betegek 80,1%-a, illetve 68,8%-a felelt meg ennek a kritériumnak a 3 havonta 3 mg-os injekcióval, illetve a naponta 2,5 mg-os tablettával kezelt csoportban (p=0,001).

A csontturnover biokémiai markerei

A szérum CTX-szint klinikailag jelentős csökkenését figyelték meg minden mérési időpontban. A 12. hónapban a medián relatív változás a kiindulási értékhez képest –58,6% volt a 3 havonta alkalmazott 3 mg-os intravénás injekció, és –62,6% volt a naponta 2,5 mg-os orális adagolás esetén. Továbbá, a kezelésre reagáló betegek (a kiindulási értékhez képest ≥50%-os csökkenést elérők) aránya a 3 havonta 3 mg-os injekcióval kezelt betegek esetében 64,8%, míg a 2,5 mg-os tablettával naponta kezelt betegek esetében 64,9% volt. A szérum CTX csökkenés fennmaradt a 2 év folyamán és a betegek több mint fele reagált a kezelésre mindkét kezelési csoportban.

A BM 16550-es vizsgálat alapján a 3 havonta alkalmazott Bonviva 3 mg intravénás injekció várhatóan legalább olyan hatásos a törések megelőzésében, mint a naponta adott ibandronsav 2,5 mg tabletta.

Ibandronsav 2,5 mg tabletta naponta

Az első 3 éves randomizált, kettős-vak placebokontrollos törésvizsgálatban (MF 4411) statisztikailag szignifikáns és orvosi szempontból jelentős csökkenést figyeltek meg az új, röntgen-morfometriával kimutatott és klinikailag nyilvánvaló csigolyatörések incidenciájában (3. táblázat). Ebben a vizsgálatban naponta egyszer adtak orálisan 2,5 mg-ot, és kísérleti céllal intermittálva 20 mg-ot. Az ibandronsav tablettát 60 perccel a napi első étkezés vagy italfogyasztás előtt (adagolás utáni éhezési periódus) kellett bevenni. A vizsgálatba olyan 55 - 80 éves nőket vontak be, akik már legalább 5 éve postmenopausában voltak, és akiknek a lumbális gerincre vonatkozó BMD-je legalább egy csigolya esetében [L1-L4] -2 SD - -5SD-vel a menopausa előtti átlag alatt volt (T-pontszám), és akiknek már korábban egy-négy csigolyatörése volt. Minden beteg 500 mg kalciumot és 400 NE D-vitamint kapott naponta. A hatásosságot 2928 betegen értékelték. A naponta adott 2,5 mg ibandronsav statisztikailag szignifikánsan és orvosi szempontból jelentősen csökkentette az új csigolyatörések incidenciáját. Ez a kezelési séma 62%-kal csökkentette (p=0,0001) az új, röntgenvizsgálattal kimutatott csigolyatörések előfordulását a vizsgálat három éve alatt. A relatív kockázat 61%-kal csökkent 2 év után (p=0,0006). Nem értek el statisztikailag szignifikáns különbséget 1 éves kezelés után (p=0,056). A törésmegelőző hatás a vizsgálat egész időtartama alatt fennállt. Az idő előrehaladtával a hatás erőssége nem csökkent.

A klinikailag nyilvánvaló csigolyatörések incidenciája is szignifikánsan, 49%-kal csökkent 3 éves kezelés után (p=0,011). A csigolyatörésekre kifejtett erőteljes hatást igazolta továbbá az is, hogy statisztikailag szignifikánsan kisebb volt a testmagasság-csökkenés a placebóhoz hasonlítva (p<0,0001).

3. táblázat: A 3 éves MF 4411 törésvizsgálat eredményei (%, 95%CI)

	Placebo (N=974)	Ibandronsav 2,5 mg naponta (N=977)
Relatív kockázatcsökkenés Új, morfometriával mért csigolyatörések		62% (40,9; 75,1)
Új, morfometriával mért csigolyatörések incidenciája	9,56% (7,5; 11,7)	4,68% (3,2; 6,2)
A klinikailag nyilvánvaló csigolyatörések relatív kockázatcsökkenése		49% (14,03; 69,49)
A klinikailag nyilvánvaló csigolyatörések incidenciája	5,33% (3,73; 6,92)	2,75% (1,61; 3,89)
Lumbális gerinc BMD – átlagos változása a kiindulási értékhez viszonyítva a 3. évben	1,26% (0,8; 1,7)	6,54%% (6,1; 7,0)
Teljes csípő BMD – átlagos változása a kiindulási értékhez viszonyítva a 3. évben	-0,69% (-1,0; -0,4)	3,36% (3,0; 3,7)

Az ibandronsav-kezelés hatását a továbbiakban olyan betegek alcsoportján értékelték, akiknél a lumbális gerinc BMD T-pontszáma -2,5 alatt volt a kiinduláskor (4. táblázat). A csigolyatörés kockázatának csökkenése az össz populáción észleltekhez nagyon hasonló volt.

4. táblázat: A 3 éves törésvizsgálat (MF 4411) eredményei (%, 95% CI), melyet olyan betegeken végeztek, akiknek a kiindulási lumbális gerinc BMD T-pontszáma -2,5 alatt volt

	Placebo (N=587)	Ibandronsav 2,5 mg naponta (N=575)
Relatív kockázatcsökkenés Új, morfometriával mért csigolyatörések		59% (34,5; 74,3)
Új, morfometriával mért csigolyatörések incidenciája	12,54% (9,53; 15,55)	5,36% (3,31; 7,41)
A klinikailag nyilvánvaló csigolyatörések relatív kockázatcsökkenése		50% (9,49; 71,91)
A klinikailag nyilvánvaló csigolyatörések incidenciája	6,97% (4,67; 9,27)	3,57% (1,89; 5,24)
Lumbális gerinc BMD - átlagos változása a kiindulási értékhez viszonyítva a 3. évben	1,13% (0,6; 1,7)	7,01% (6,5; 7,6)
Teljes csípő BMD - átlagos változása a kiindulási értékhez viszonyítva a 3. évben	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

Az MF 4411 vizsgálat teljes betegpopulációjában a csigolyákon kívüli egyéb törésekre vonatkozóan csökkenés nem volt megfigyelhető, azonban az ibandronsav naponta történő adagolás mellett hatékonynak bizonyult azoknál a betegeknél, akiknél a törések kockázata magas volt (combnyak BMD T-pontszám < -3,0), mivel ebben az alcsoportban a csigolyákon kívüli egyéb törések kockázatát 69%-kal csökkentette.

Az ibandronsav 2,5 mg tablettával naponta történő orális kezelés fokozatosan növelte a BMD-t a csigolyákban és a csontváz egyéb, gerincen kívüli részeiben.

A három éves lumbális gerinc BMD növekedés a placebóhoz hasonlítva 5,3% volt, míg a kiindulási értékhez hasonlítva 6,5% volt. A csípő esetében a növekedés a kiindulási értékhez képest 2,8% volt a combnyak, 3,4% a teljes csípő és 5,5% a trochanter tekintetében.

A csontturnover biokémiai markerei (pl. a vizelet CTX és szérum oszteokalcin) a menopausa előtti szintre jellemző gátlás várt sémáját mutatták, 3-6 hónap alatt maximális gátlást értek el napi 2,5 mg ibandronsav adásával.

A csontreszorpció biokémiai markereinek klinikailag jelentős, 50%-os csökkenését figyelték meg már egy hónappal az ibandronsav 2,5 mg kezelés megkezdése után.

Gyermekek (lásd 4.2 és 5.2 pont)
A Bonviva-t gyermekeknél nem vizsgálták, ezért hatásossági vagy biztonságossági adatok erre a betegcsoportra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ibandronsav csontra kifejtett primer farmakológiai hatásai nincsenek közvetlen kapcsolatban az aktuális plazmakoncentrációval, amint ezt különböző állatkísérletekben és emberen is igazolták.

Az ibandronsav plazmakoncentrációja dózisfüggően emelkedik 0,5 mg – 6 mg intravénás alkalmazása után.

Felszívódás
Nem értelmezhető.

Eloszlás
A keringésbe kerülés után az ibandronsav gyorsan kötődik a csonthoz, vagy kiválasztódik a vizeletbe. Emberen a látszólagos végső megoszlási térfogat legalább 90 l, és a csontot elérő mennyiség a keringő adag kb. 40 – 50%-a. A humán plazmában a fehérjekötődés kb. 85 – 87% (*in vitro* meghatározva, terápiás ibandronsav koncentrációknál), így kicsi a lehetősége a más gyógyszerrel történő kiszorításos kölcsönhatásnak.

Biotranszformáció
Sem állaton, sem emberen nem bizonyított, hogy az ibandronsav metabolizálódik.

Elimináció
Az ibandronsav a keringésből a csontokba szívódik fel (a becslések szerint 40 – 50% postmenopausás nők esetében), a maradék változatlan formában a vesén keresztül ürül.

A megfigyelt látszólagos felezési idő tartománya széles, a látszólagos terminális felezési idő általában 10 - 72 óra közé esik. Minthogy a számított értékek nagymértékben függnek a vizsgálat időtartamától, az alkalmazott adagtól és az elemző módszer érzékenységétől, a valódi terminális felezési idő valószínűleg jóval hosszabb, a többi biszfoszfonáthoz hasonlóan. A korai plazmaszintek gyorsan csökkennek, és 3 illetve 8 órán belül elérik a csúcsérték 10%-át intravénás illetve orális adás után.

Az ibandronsav összclearance-e alacsony, az átlagos értékek 84 – 160 ml/min közé esnek. A vese clearance (kb. 60 ml/min egészséges postmenopausás nőkön), az összclearance kb. 50 – 60%-áért felelős, és kapcsolatban van a kreatinin clearance-szel. A különbség, a látszólagos össz és a vese clearance között, a csontok által történt felvételt tükrözi.

Úgy látszik, hogy a szekretoros út nem tartalmaz olyan ismert savas vagy bázikus transzportrendszereket, amelyek más hatóanyagok kiürülésében vesznek részt (lásd 4.5 pont). Továbbá, az ibandronsav nem gátolja a fő, humán P450 izoenzimeket a májban, és nem indukálja a máj citokróm P450 rendszerét patkányban.

Farmakokinetika különleges klinikai esetekben

Nem
Az ibandronsav farmakokinetikája hasonló nőkön és férfiakon.

Rassz
Semmiféle klinikailag fontos, etnikumok közötti különbséget nem figyeltek meg ázsiaiak és kaukázusiak között az ibandronsav jellemzőiben. Nagyon kevés adat áll rendelkezésre afrikai származású betegeken.

Vesekárosodás
Az ibandronsav vese clearance-e különböző fokozatú vesekárosodásban szenvedő betegeken lineáris összefüggésben van a kreatinin clearance-szel (CLcr).

Nincs szükség dózismódosításra enyhe, vagy közepes fokú vesekárosodás esetén (CLcr egyenlő vagy nagyobb, mint 30 ml/min).

Súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeken (CLcr kisebb, mint 30 ml/min), akik naponta kaptak orálisan 10 mg ibandronsavat 21 napig, 2 – 3-szor magasabb volt a plazmakoncentráció, mint a normális vesefunkciójú betegeken, az ibandronsav összclearance-e 44 ml/min volt. 0,5 mg intravénás ibandronsav adása után az össz, a vese és nem vese clearance 67%-kal, 77%-kal és 50%-kal csökkent súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeken, de az expozíció növekedésével nem csökkent a tolerabilitás. Az elégtelen klinikai tapasztalat miatt a Bonviva adása nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az ibandronsav farmakokinetikáját csak kis számú, végstádiumban lévő, hemodialízissel kezelt vesebetegen vizsgálták, ezért az ibandronsav farmakokinetikája olyan betegeken, akiket nem hemodialízissel kezeltek, nem ismert. Minthogy kevés adat áll rendelkezésre, az ibandronsav nem adható minden végstádiumban lévő vesebetegnek.

Májkárosodás (lásd 4.2 pont)
Májkárosodásban szenvedő betegeken nyert ibandronsav farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre. A máj nem játszik fontos szerepet az ibandronsav kiválasztásában, ugyanis a vérben lévő mennyiség nem metabolizálódik, hanem kiválasztódik a vesén keresztül, vagy felszívódik a csontokba. A májkárosodott betegeken ezért nincs szükség dózismódosításra.

Idősek (lásd 4.2 pont)
Egy multivariációs analízisben a kor nem bizonyult független tényezőnek egyik vizsgált farmakokinetikai paraméter szempontjából sem. Minthogy a kor előrehaladtával a vese működése csökken, a vesefunkció az egyetlen tényező, melyet figyelembe kell venni (lásd a vesekárosodás pontot).

Gyermekek (lásd 4.2 és 5.1 pont)
Nincsenek adatok a Bonviva alkalmazásával kapcsolatosan erre a korcsoportra vonatkozóan.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Toxikus hatásokat, pl. vesekárosodás jeleit figyelték meg kutyákon, de csak a maximális humán dózist meghaladó mértékben adva, ezért ennek csekély a jelentősége az ibandronsav klinikai alkalmazását tekintve.

Mutagenitás/Karcinogenitás
Karcinogén hatást nem figyeltek meg. A genotoxicitást vizsgáló tesztek nem igazoltak genotoxikus hatást az ibandronsavval kapcsolatosan.

Reproduktív toxicitás
Specifikus vizsgálatokat a 3 hónaponkénti alkalmazással kapcsolatosan nem végeztek. Azokban a vizsgálatokban, ahol az ibandronsavat naponta intravénásan adagolták, nem figyeltek meg direkt

magzati toxikus vagy teratogén hatást patkányon és nyúlon. A testsúlynövekedés mértéke csökkent az F_1 utódokon patkányon. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a szájon át történő alkalmazás fertilitásra gyakorolt hatásai közé tartozott a preimplantációs vetélés gyakoriságának növekedése 1mg/kg/nap vagy annál magasabb adagoknál. Patkányokon végzett reprodukciós vizsgálatokban az intravénásan alkalmazott ibandronsav 0,3 és 1 mg/kg/nap adagnál csökkentette a spermium számot és 1 mg/kg/nap adagnál a hímeknél, 1,2 mg/kg/nap adagnál a nőstényeknél csökkentette a fertilitást. Az ibandronsav egyéb mellékhatásai a reproduktív toxicitási vizsgálatokban patkányon ugyanazok voltak, melyeket a biszfoszfonátokkal, mint gyógyszercsoporttal figyeltek meg. Ezek a következők: beágyazódási helyek csökkent száma, a természetes szülési folyamat zavara (dystocia), a viscerális elváltozások gyakoriságának növekedése (vesemedence-ureter-szindróma).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Tömény ecetsav
Nátrium-acetát-trihidrát
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A Bonviva oldatos injekció nem keverhető kalcium tartalmú oldatokkal, vagy más intravénás alkalmazásra való gyógyszerrel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az előretöltött fecskendő (5 ml), mely 3 ml oldatos injekciót tartalmaz, színtelen, I-es típusú üvegből, a szürke gumi dugattyú és a csúcsot védő kupak fluororezin-laminált butil-gumiból készült.
Egy csomagolásban 1 db előretöltött fecskendő és 1 db injekciós tű vagy 4 db előretöltött fecskendő és 4 db injekciós tű található.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Ha a gyógyszert egy már bekötött intravénás infúziós szerelékbe adják be, az infúziós oldat csak izotóniás sóoldat, vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldat lehet. Ez vonatkozik azokra az oldatokra is, melyeket a pillangótű és más eszközök öblítésére használnak.

A fel nem használt oldatos injekció, a fecskendő és az injekciós tű megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. A gyógyszerek környezetbe történő kibocsátását minimalizálni kell.

A következő utasításokat szigorúan be kell tartani a fecskendők/szúró eszközök használatát és megsemmisítését illetően:

- A tűket és fecskendőket soha nem szabad újra felhasználni.

- Helyezzen minden használt tűt és fecskendőt egy szúrásbiztos gyűjtődobozba (olyan hulladéktároló tartály, amely ellenáll a szúrásnak).
- Ezt a dobozt gyermekektől elzárva kell tartani.
- A szúrásbiztos gyűjtődobozt nem szabad a háztartási szemétbe dobni.
- A gyüjtődoboz megsemmisítését a helyi előírásoknak megfelelően vagy az egészségügyi szakember javaslata alapján kell elvégezni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. február 23.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. december 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Filmtabletta:

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

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

Injekció előretöltött fecskendőben:

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell az állkapocs oszteonekrózisra vonatkozó betegfigyelmeztető kártya implementálását.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bonviva 150 mg filmtabletta
Ibandronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg ibandronsavat tartalmaz (nátrium-monohidrát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A tabletta laktózt is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
1 filmtabletta
3 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne szopogassa, ne rágja szét és ne törje össze a tablettát.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Havonta egyszeri tabletta
Szájon át történő alkalmazásra

1. hónap __/__/__ 3 filmtabletta
2. hónap __/__/__ 3 filmtabletta
3. hónap __/__/__ 3 filmtabletta
Jegyezze fel a tabletta bevételének időpontját

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/265/003 1 filmtabletta
EU/1/03/265/004 3 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

bonviva 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buborékcsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bonviva 150 mg filmtabletta
Ibandronsav

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bonviva 3 mg oldatos injekció
Ibandronsav

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3 mg ibandronsavat tartalmaz (nátrium-monohidrát formájában) 3 ml oldatban előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-kloridot, tömény ecetsavat, nátrium-acetát-trihidrátot, injekcióhoz való vizet is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
1 előretöltött fecskendő + 1 injekciós tű
4 előretöltött fecskendő + 4 injekciós tű

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Csak intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/265/005 1 előretöltött fecskendő
EU/1/03/265/006 4 előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bonviva 3 mg oldatos injekció
Ibandronsav
Csak iv. alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

3 mg/3 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Bonviva
150 mg filmtabletta
ibandronsav

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:
1. Milyen típusú gyógyszer a Bonviva és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Bonviva szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Bonviva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Bonviva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Bonviva és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Bonviva a biszfoszfonátoknak nevezett gyógyszercsoportba tartozik. Hatóanyaga az ibandronsav. A Bonviva visszafordíthatja a csontvesztés folyamatát azáltal, hogy megállítja a további csontvesztést és növeli a csonttömeget a legtöbb nő esetében, aki a gyógyszert szedi, még akkor is, ha nem látnak, vagy nem éreznek különbéget. A Bonviva csökkentheti a csonttörés valószínűségét. Ezt a csökkenést azonban csak a csigolyatöréseknél mutatták ki, a csípőtöréseknél nem.

A Bonviva-t a menopauza utáni csontritkulás kezelésére írták fel, mert az Ön esetében a csonttörések fokozott kockázata áll fenn. A csontritkulás (oszteoporózis) azt jelenti, hogy a csontok elvékonyodnak és meggyengülnek, ami gyakran bekövetkezik nőknél a menopauza után. A menopauza idején a nők petefészke beszünteti a női hormon, az ösztrogén termelését, melynek segítségével a csontok egészségesek maradnak.

Minél korábban következik be a menopauza, annál nagyobb a csontritkulás miatti törés kialakulásának kockázata. Egyéb tényezők, melyek fokozzák a törés kialakulásának veszélyét:
- a táplálék elégtelen kálcium- és D-vitamin-tartalma,
- dohányzás, vagy túlzott alkoholfogyasztás,
- elégtelen mennyiségű gyaloglás, vagy más, terheléses testedzés,
- a csontritkulás családi előfordulása.

Az **egészséges életmód** is hozzájárul a kezelés sikeréhez. Ez abból áll, hogy:
- kiegyensúlyozott diétát tart, mely kálciumban és D-vitaminban gazdag,
- sokat sétál, vagy más súlyterheléses gyakorlatot végez,
- nem dohányzik és nem fogyaszt túl sok alkoholt.

2. Tudnivalók a Bonviva szedése előtt

Ne szedje a Bonviva-t:
- ha allergiás az ibandronsavra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha bizonyos nyelőcsőbetegségei vannak, például szűkület vagy nehezített nyelés.
- ha nem tud egyenesen állni vagy ülni legalább egy órán át (60 percig)
- **ha jelenleg alacsony vagy a múltban bármikor alacsony volt a vérkálciumszintje.** Ezt beszélje meg kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A forgalomba hozatalt követően egy, az állkapocs oszteonekrózisának (az állkapocscsont károsodásának) nevezett mellékhatásról számoltak be nagyon ritkán csontritkulás miatt Bonviva-t kapó betegeknél. Az állkapocs oszteonekrózis a kezelés leállítása után is jelentkezhet.

Fontos megpróbálni megelőzni az állkapocs oszteonekrózis kialakulását, mivel ez egy fájdalmas betegség, aminek nehéz lehet a kezelése. Az állkapocs oszteonekrózis kialakulás kockázatának csökkentése érdekében Önnek meg kell tennie bizonyos óvintézkedéseket.

Mielőtt kezelést kapna, mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha:
- bármilyen problémája van a szájüregében vagy a fogaival, például ha nem egészségesek a fogai, ha ínybetegsége van, vagy ha foghúzást terveznek Önnél
- nem részesül rendszeres fogászati gondozásban, vagy hosszú ideje nem volt fogászati ellenőrzésen
- Ön dohányzik (mivel ez növelheti a fogászati problémák kockázatát)
- korábban biszfoszfonáttal kezelték Önt (amit csontbetegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmaznak)
- kortikoszteroidoknak nevezett gyógyszereket szed (például prednizolont vagy dexametazont)
- Ön rákos beteg.

Kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy a Bonviva-kezelés elkezdése előtt essen át fogászati vizsgálaton.

Amíg Ön kezelés alatt áll, megfelelő szájápolásról kell gondoskodnia (beleértve a rendszeres fogmosást is), és rutinszerű fogászati ellenőrzéseken kell résztvennie. Ha fogpótlást visel, annak mindenképpen megfelelően kell illeszkednie. Ha Ön fogászati kezelés alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozásra vár (például foghúzás), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezeléséről, és mondja el fogorvosának, hogy Önt Bonviva-val kezelik.

Azonnal forduljon kezelőorvosához és fogorvosához, ha bármilyen problémát észlel a szájüregében vagy a fogaival, mint például a laza fogak, fájdalom vagy duzzanat, nem gyógyuló fekélyek vagy váladékozás, mivel ezek az állkapocs oszteonekrózis tünetei lehetnek.

A hosszú csontok, mint a felkarcsont (ulna) és a sípcsont (tibia) atípusos töréseiről is beszámoltak olyan betegeknél, akik hosszantartó ibandronsav-kezelésben részesültek. Ezek a törések minimális trauma után vagy anélkül következnek be, és néhány beteg a bekövetkezett törés jelentkezése előtt a törés területén fájdalmat észlel.Vannak, akiknek különös gondossággal kell eljárniuk a Bonviva szedése során. A Bonviva szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:
- ha bármilyen ásványi-anyagcsere zavara van (pl. D-vitamin-hiány).
- ha veséje nem működik megfelelően.
- bármilyen nyelési vagy emésztési problémája van.

A nyelőcső irritációja, gyulladása vagy kifekélyesedése előfordulhat, mely gyakran erős mellkasi fájdalommal, az étel és/vagy ital lenyelése után jelentkező erős fájdalommal, erős hányingerrel vagy hányással jár, különösen akkor, ha nem iszik meg egy egész pohár vizet és/vagy a Bonviva bevétele után egy órán belül lefekszik. Ha ezek a tünetek kialakulnak Önnél, hagyja abba a Bonviva szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához (lásd 3. pont).

Gyermekek és serdülők
A Bonviva nem adható gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és a Bonviva
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen:

- **Táplálékkiegészítők, melyek kálciumot, magnéziumot, vasat vagy alumíniumot tartalmaznak**, mivel ezek befolyásolhatják a Bonviva hatását.

- Acetilszalicilsav és más nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok) (ide tartoznak: ibuprofén, diklofenák-nátrium és naproxén) izgathatják a gyomrot és a beleket. A Bonviva szintén rendelkezhet ilyen hatással. Ezért különösen gondosan kell eljárni, ha fájdalomcsillapítókat vagy gyulladásgátlókat vesz be a Bonviva szedése alatt.

Miután bevette a havonta esedékes Bonviva tablettáját, **várjon 1 órát, mielőtt bármilyen más gyógyszert bevesz**, beleértve az emésztést elősegítő gyógyszereket, kálciumpótlókat, vagy vitaminokat is.

A Bonviva egyidejű bevétele étellel és itallal
Ne vegye be a Bonviva-t étellel. A Bonviva hatása csökken, ha étellel veszik be.
Vizet ihat, de más italt nem.

Miután bevette a Bonviva-t, kérjük, várjon egy órát, mielőtt elfogyaszthatja első ételét és további italait. (lásd 3. Hogyan kell szedni a Bonviva-t?).
Terhesség és szoptatás
A Bonviva-t csak a menopauza utáni nők alkalmazhatják és nem szabad olyan nőknek szedni, akik még teherbe eshetnek.
Ne szedjen Bonviva-t, ha terhes vagy szoptat.
Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Vezethet gépjárművet és kezelhet gépeket, mivel a Bonviva várhatóan nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Bonviva laktózt tartalmaz
Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny (pl. Önnek galaktóz intoleranciája, Lapp laktáz hiánya vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavara van), keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Bonviva-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Bonviva szokásos adagja havonta egy tabletta.

A havi egy tabletta bevétele
Nagyon fontos, hogy pontosan kövesse ezeket az előírásokat. A bevétel módját úgy határozták meg, hogy a Bonviva tabletta gyorsan lejusson a gyomorba, és így kevésbé károsítsa a nyelőcsövet.

- **Havonta egy 150 mg-os Bonviva tablettát vegyen be.**
- **Válassza ki a hónap egy napját,** melyet könnyen megjegyez. A Bonviva tabletta bevételére választhatja ugyanazt a dátumot (pl. minden hónap elseje) vagy egy bizonyos napot (pl. minden hónap első vasárnapja). Válassza azt a dátumot, mely az Ön életvitelének legjobban megfelel.

- A Bonviva tablettát **legalább 6 órával a legutóbbi étkezése** vagy italfogyasztása **után** vegye be (kivéve a vizet**)**.

- A Bonviva tablettát
  - **felkelés után** és
  - **mindenfajta étkezés és italfogyasztás előtt** (éhgyomorra) vegye be.

- **Nyelje le a tablettát egy egész pohár vízzel** (legalább 180 ml).

Ne vegye be magas kálcium tartalmú vízzel, gyümölcslével vagy bármilyen más itallal. Amennyiben felmerül, hogy a vízben nagy mennyiségű kálcium van (kemény víz), akkor javasolt alacsony ásványianyag tartalmú palackozott vizet használni.

- **A tablettát egészben nyelje le,** ne rágja vagy törje össze, és ne hagyja, hogy a szájában feloldódjon.

- A tabletta bevétele után **következő egy órában (60 perc)**
  - **ne feküdjön le**; ha nem tartja magát egyenesen (ülve vagy állva), a gyógyszer egy része visszaszivároghat a nyelőcsövébe

  - **ne egyen semmit**

  - **ne igyon semmit** (kivéve vizet, ha szükséges)
  - **ne vegyen be semmilyen más gyógyszert.**

- Egyórás várakozás után elfogyaszthatja aznapi első ételét vagy italát. Evés után akár le is feküdhet, és bármilyen más, szükséges gyógyszert bevehet.

A Bonviva folyamatos szedése
Fontos, hogy a Bonviva tablettát minden hónapban bevegye, mindaddig, amíg a kezelőorvos ezt szükségesnek tartja. 5 év Bonviva-használat után beszéljen kezelőorvosával, hogy folytatnia kell-e a Bonviva szedését.

Ha az előírtnál több Bonviva-t vett be
Ha véletlenül több tablettát vett be, **igyon egy tele pohár tejet, és azonnal forduljon kezelőorvosához**.

Ne hánytassa magát, és ne feküdjön le, mert a Bonviva károsíthatja a nyelőcsövét.

Ha elfelejtette bevenni a Bonviva-t
- Ha a választott napon reggel elfelejtette bevenni a tablettát, **ne vegye be később, a nap folyamán**.
- Ehelyett nézze meg naptárjában, hogy mikor esedékes a következő adag bevétele.

- **Ha elfelejtette bevenni a tablettát a választott napon és a következő adag bevétele már 1-7 napon belül esedékes**

Soha ne vegyen be két Bonviva tablettát egy héten belül. Várjon, amíg a következő tabletta bevétele esedékes és a szokásos módon vegye be, majd a továbbiakban havonta egy tablettát vegyen be a naptárjában megjelölt napokon.

- **Ha elfelejtette bevenni a tablettát a választott napon és a következő adagot több mint 7 nap múlva kell bevennie**
  Vegyen be egy tablettát a következő nap reggelén amint eszébe jutott, majd a továbbiakban havonta egy tablettát vegyen be a naptárjában megjelölt napokon.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal beszéljen a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy egy orvossal, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, mivel Önnek sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb egyet érinthet)
- erős mellkasi fájdalom, étel vagy ital lenyelése után jelentkező erős fájdalom, erős émelygés vagy hányás, nyelési nehézség. Lehet, hogy Önnek súlyos nyelőcsőgyulladása van, amely a nyelőcső kifekélyesedésével vagy szűkületével járhat.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb egyet érinthet)
- az arc, az ajkak, a nyelv és a torok viszketése és duzzanata, amely nehézlégzéssel jár
- elhúzódó szemfájdalom és szemgyulladás
- újkeletű fájdalom, gyengeségérzet vagy kellemetlen érzés a combban, csípőben vagy a lágyéknál. Ezek a combcsont esetleges, nem szokványos törésének korai jelei lehetnek.

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb egyet érinthet)
- fájdalom vagy seb a szájban vagy az állkapocsban. Ezek súlyos állkapocsbetegség (elhalt csontszövet) korai jelei lehetnek
- Beszéljen kezelőorvosával, ha fáj a füle, váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek.
- súlyos, esetenként életetveszélyes allergiás reakció
- súlyos, bőrt érintő mellékhatások.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb egyet érinthet)
- fejfájás
- gyomorégés, kellemetlen érzés nyelés közben, hasi vagy gyomorfájdalom (gyomorgyulladás miatt), emésztési zavar, hányinger, hasmenés (laza széklet)
- izomgörcsök, az ízületek és végtagok merevsége
- influenzaszerű tünetek, pl. láz, reszketés és borzongás, rossz közérzet, csontfájdalom valamint izom- és ízületi fájdalom. Beszéljen a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy kezelőorvosával, ha bármelyik mellékhatás zavaróvá válik vagy néhány napnál tovább tart
- bőrkiütés.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb egyet érinthet)
- szédülés
- fokozott bélgázképződés (szelek távozása, puffadás)
- hátfájás
- fáradtságérzet, kimerültség
- asztmás rohamok

- a vér alacsony kalciumszintjének (hipokalcémiának) a tünetei, mint például izomgörcs vagy izomösszehúzódás és/vagy az ujjakban vagy a száj körül tapasztalt bizsergető érzés.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb egyet érinthet)
- a patkóbél (a vékonybél első szakasza) gyulladása, amely gyomortáji fájdalmat okoz
- csalánkiütés.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Bonviva-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Bonviva

- A készítmény hatóanyaga az ibandronsav. Egy filmtabletta 150 mg ibandronsavat tartalmaz (nátrium-monohidrát formájában).
- Egyéb összetevők:

tabletta mag: laktóz-monohidrát, povidon, mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, sztearinsav, vízmentes, kolloid szilícium-dioxid

tabletta bevonat: hipromellóz, titán-dioxid (E 171), talkum, makrogol 6000

Milyen a Bonviva külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Bonviva tabletta fehér, vagy csaknem fehér színű, hosszúkás alakú, egyik oldalán ”BNVA”, a másik oldalán „150” jelzéssel. A tabletták buborékcsomagolásban találhatók, egy csomagolásban 1, vagy 3 filmtabletta van.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S

Dánia

Gyártó

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.

A BONVIVA BEVÉTELÉNEK TERVEZÉSE

A Bonviva adagja havonta egy tabletta. Válassza ki a hónap egy napját, melyre könnyen emlékezni fog:

- vagy egy azonos dátumot (pl. minden hónap elseje),
- vagy egy azonos napot (pl. minden hónap első vasárnapja).

Fontos, hogy folyamatosan, minden hónapban bevegye a Bonviva-t.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Bonviva 3 mg oldatos injekció
ibandronsav

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:
1. Milyen típusú gyógyszer a Bonviva és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Bonviva alkalmazása előtt
3. Hogyan fogja megkapni a Bonviva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Bonviva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Bonviva és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Bonviva a biszfoszfonátoknak nevezett gyógyszercsoportba tartozik. Hatóanyaga az ibandronsav. A Bonviva visszafordíthatja a csontvesztés folyamatát azáltal, hogy megállítja a további csontvesztést és növeli a csonttömeget a legtöbb nő esetében, aki a gyógyszert szedi, még akkor is, ha nem látnak, vagy nem éreznek különbéget. A Bonviva csökkentheti a csonttörés valószínűségét. Ezt a csökkenést azonban csak a csigolyatöréseknél mutatták ki, a csípőtöréseknél nem.

A Bonviva-t a menopauza utáni csontritkulás kezelésére írták fel, mert az Ön esetében a csonttörések fokozott kockázata áll fenn. A csontritkulás (oszteoporózis) azt jelenti, hogy a csontok elvékonyodnak és meggyengülnek, ami gyakran bekövetkezik nőknél a menopauza után. A menopauza idején a nők petefészke beszünteti a női hormon, az ösztrogén termelését, melynek segítségével a csontok egészségesek maradnak. Minél korábban következik be a menopauza, annál nagyobb a csontritkulás miatti törés kialakulásának kockázata.

Egyéb tényezők, melyek fokozzák a törés kialakulásának veszélyét:
- a táplálék elégtelen kálcium- és D-vitamin-tartalma,
- dohányzás, vagy túlzott alkoholfogyasztás,
- kevés gyaloglás vagy más súlyterheléses testedzés,
- csontritkulás családi előfordulása.

Az **egészséges életmód** is hozzájárul a kezelés sikeréhez. Ez abból áll, hogy:
- kiegyensúlyozott diétát tart, mely kálciumban és D-vitaminban gazdag,
- sokat sétál, vagy más súlyterheléses gyakorlatot végez,
- nem dohányzik és nem fogyaszt túl sok alkoholt.

2. Tudnivalók a Bonviva alkalmazása előtt

Nem kaphat Bonviva-t:
- **ha jelenleg alacsony, vagy a múltban bármikor alacsony volt a vérkálciumszintje.** Ezt beszélje meg kezelőorvosával.

- ha allergiás az ibandronsavra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A forgalomba hozatalt követően egy, az állkapocs oszteonekrózisának (az állkapocscsont károsodásának) nevezett mellékhatásról számoltak be nagyon ritkán csontritkulás miatt Bonviva-t kapó betegeknél. Az állkapocs oszteonekrózis a kezelés leállítása után is jelentkezhet.

Fontos megpróbálni megelőzni az állkapocs oszteonekrózis kialakulását, mivel ez egy fájdalmas betegség, aminek nehéz lehet a kezelése. Az állkapocs oszteonekrózis kialakulás kockázatának csökkentése érdekében Önnek meg kell tennie bizonyos óvintézkedéseket.

A hosszú csontok, mint a felkarcsont (ulna) és a sípcsont (tibia) atípusos töréseiről is beszámoltak olyan betegeknél, akik hosszantartó ibandronsav-kezelésben részesültek. Ezek a törések minimális trauma után vagy anélkül következnek be, és néhány beteg a bekövetkezett törés jelentkezése előtt a törés területén fájdalmat észlel.

Mielőtt kezelést kapna, mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha:
- bármilyen problémája van a szájüregében vagy a fogaival, például ha nem egészségesek a fogai, ha ínybetegsége van, vagy ha foghúzást terveznek Önnél
- nem részesül rendszeres fogászati gondozásban, vagy hosszú ideje nem volt fogászati ellenőrzésen
- Ön dohányzik (mivel ez növelheti a fogászati problémák kockázatát)
- korábban biszfoszfonáttal kezelték Önt (amit csontbetegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmaznak)
- kortikoszteroidoknak nevezett gyógyszereket szed (például prednizolont vagy dexametazont)
- Ön rákos beteg.

Kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy a Bonviva-kezelés elkezdése előtt essen át fogászati vizsgálaton.

Amíg Ön kezelés alatt áll, megfelelő szájápolásról kell gondoskodnia (beleértve a rendszeres fogmosást is), és rutinszerű fogászati ellenőrzéseken kell résztvennie. Ha fogpótlást visel, annak mindenképpen megfelelően kell illeszkednie. Ha Ön fogászati kezelés alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozásra vár (például foghúzás), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezeléséről, és mondja el fogorvosának, hogy Önt Bonviva-val kezelik.

Azonnal forduljon kezelőorvosához és fogorvosához, ha bármilyen problémát észlel a szájüregében vagy a fogaival, mint például a laza fogak, fájdalom vagy duzzanat, nem gyógyuló fekélyek vagy váladékozás, mivel ezek az állkapocs oszteonekrózis tünetei lehetnek.

Vannak olyan betegek, akiknek különös gondossággal kell eljárniuk, ha Bonviva-t kapnak. A Bonviva alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:
- ha jelenleg vagy valaha veseproblémái, veseelégtelensége volt, vagy dialízisre volt szüksége, vagy bármilyen más olyan betegsége van, mely a veseműködést befolyásolhatja
- ha bármilyen ásványi-anyagcsere zavara van (pl. D-vitamin-hiány)
- A Bonviva kezelés alatt kálcium- és D-vitamin-pótló készítményeket kell szedjen. Ha ez nem lehetséges, közölje kezelőorvosával
- Ha szívproblémái vannak és kezelőorvosa javasolta, hogy korlátozza a napi folyadékbevitelét.

Intravénás ibandronsav-kezelésben részesült betegeknél súlyos, esetenként végzetes kimenetelű allergiás reakciót jelentettek. Ha Ön a következő tünetek közül bármelyiket tapasztalja, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert: légszomj/nehézlégzés, szorító érzés a torokban, nyelv duzzanata, szédülés, az öntudat elvesztésének érzése, az arc kivörösödése vagy duzzanata, kiütések, hányinger vagy hányás (lásd 4. pont).

Gyermekek és serdülők
A Bonviva nem adható gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és a Bonviva
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert, vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás
A Bonviva-t csak a menopauza utáni nők alkalmazhatják és nem szabad olyan nőknek szedni, akik még teherbe eshetnek.
Ne alkalmazzon Bonviva-t, ha terhes vagy szoptat.
Mielőtt elkezdik Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Vezethet gépjárművet és kezelhet gépeket, mivel a Bonviva várhatóan nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Bonviva kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per adag (3 ml) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan fogja megkapni a Bonviva-t?

A Bonviva intravénás injekció ajánlott adagja 3 mg (egy előretöltött fecskendő) 3 havonta egyszer.

Az injekciót orvosnak, vagy szakképzett/gyakorlott egészségügyi szakembernek kell vénába beadnia. Az injekciót ne adja be saját magának.

Az oldatos injekció kizárólag vénába adható be.

A Bonviva folyamatos alkalmazása
Ahhoz hogy a kezelés minél hatásosabb legyen, fontos, hogy az injekciót minden harmadik hónapban megkapja, mindaddig, amíg a kezelőorvos szükségesnek tartja. A Bonviva csak addig gyógyítja a csontritkulást, amíg kapja a kezelést, habár lehetséges, hogy Ön nem fogja látni vagy érezni a különbséget. 5 év Bonviva-használat után beszéljen kezelőorvosával, hogy folytatnia kell-e a Bonviva-kezelést.

Kálciumot és D-vitamint is kell kiegészítésként szednie, a kezelőorvos javaslata szerint.

Ha az előírtnál több Bonviva-t kapott
Vérében csökkenhet a kálcium, a foszfor, vagy a magnézium szintje. Ahhoz, hogy a kezelőorvos korrigálja ezeket a változásokat, lehet, hogy adni fog Önnek egy olyan injekciót, ami ezeket az ásványi anyagokat tartalmazza.

Ha nem kap meg egy adag Bonviva-t
Amint lehet, keresse fel kezelőorvosát, hogy a kimaradt injekciót megkaphassa. Ezután térjen vissza a 3 havonta történő adagolásra úgy, hogy a három hónapot az utolsó beadott injekciótól számítsa.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal beszéljen a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy egy orvossal, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, mivel Önnek sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb egyet érinthet)
- az arc, az ajkak, a nyelv és a torok viszketése és duzzanata, amely nehézlégzéssel jár
- tartós szemfájdalom és szemgyulladás (ha elhúzódik)
- újkeletű fájdalom, gyengeségérzet vagy kellemetlen érzés a combban, csípőben vagy a lágyéknál. Ezek a combcsont esetleges, nem szokványos törésének korai jelei lehetnek.

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb egyet érinthet)
- fájdalom vagy seb a szájban vagy az állkapocsban. Ezek súlyos állkapocsbetegség (elhalt csontszövet) korai jelei lehetnek
- Beszéljen kezelőorvosával, ha fáj a füle, váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek
- súlyos, esetenként életetveszélyes allergiás reakció (lásd 2. pont)
- súlyos, bőrt érintő mellékhatások.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb egyet érinthet)
- fejfájás
- gyomorfájdalom (úgymint „gasztritisz”) vagy hasfájás, emésztési zavar, hányinger, hasmenés (laza széklet) vagy székrekedés
- izom-, izületi fájdalom, vagy hátfájás
- fáradtságérzet, kimerültség
- influenzaszerű tünetek, pl. láz, reszketés és borzongás, rossz közérzet, csontfájdalom valamint izom- és ízületi fájdalom. Beszéljen a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy kezelőorvosával, ha bármelyik mellékhatás zavaróvá válik vagy néhány napnál tovább tart
- bőrkiütés.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb egyet érinthet)
- vénák gyulladása
- fájdalom, vagy sérülés az injekció beadásának helyén
- csontfájdalom
- gyengeség
- asztmás rohamok
- a vér alacsony kalciumszintjének (hipokalcémiának) a tünetei, mint például izomgörcs vagy izomösszehúzódás és/vagy az ujjakban vagy a száj körül tapasztalt bizsergető érzés.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb egyet érint)
- csalánkiütés.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Bonviva-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A dobozon és a fecskendőn feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az injekciót beadó személy öntse ki a fel nem használt injekciós oldatot, a használt fecskendőt és injekciós tűt helyezze egy megfelelő hulladékgyűjtő tartályba.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Bonviva

- A készítmény hatóanyaga az ibandronsav. Egy előretöltött fecskendő 3 mg ibandronsavat tartalmaz 3 ml oldatban (nátrium-monohidrát formájában).
- Egyéb összetevők: nátrium-klorid, ecetsav, nátrium-acetát-trihidrát és injekcióhoz való víz.

Milyen a Bonviva külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Bonviva 3 mg oldatos injekció egy tiszta, színtelen oldat, előretöltött fecskendőben. Mindegyik előretöltött fecskendő 3 ml oldatot tartalmaz. Egy csomagolásban 1 db előretöltött fecskendő és 1 db injekciós tű vagy 4 db előretöltött fecskendő és 4 db injekciós tű található.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dánia

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

INFORMÁCIÓ EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREK SZÁMÁRA

Részletesebb információkért kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást

A Bonviva 3 mg oldatos injekció előretöltött fecskendő alkalmazása:

A Bonviva 3 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítményt intravénásan kell beadni 15 - 30 másodperc időtartam alatt.

Az oldat irritációt okoz, ezért szigorúan ragaszkodni kell az intravénásan történő beadáshoz. Ha az injekció véletlenül a véna körüli szövetekbe kerül, a betegeknél helyi irritáció, fájdalom és gyulladás léphet fel az injekció helyén.

A Bonviva 3 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítményt **nem szabad** kálcium tartalmú oldatokkal (pl. Ringer-laktát oldat, heparin-kálcium) vagy más, intravénásan alkalmazott gyógyszerrel keverni. Ha a Bonviva-t egy már bekötött intravénás infúziós szereléken keresztül adják be, az intravénás infúziós oldat csak izotóniás sóoldat vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldat lehet.

Kimaradt adag:
Ha egy adag kimaradt, az injekciót be kell adni, amint lehet. Ezután az injekciókat mindig az utolsó injekciótól számított 3 hónap múlva kell beadni.

Túladagolás:
A Bonviva túladagolásának kezelésére vonatkozóan különösebb információ nem áll rendelkezésre.

A gyógyszercsoport tulajdonságainak ismeretében az intravénás túladagolás hypocalcaemiát, hypophosphataemiát és hypomagnesaemiát okozhat, ami paraesthesiát válthat ki. Súlyos esetben kálcium-glükonát, kálium-, vagy nátrium-foszfát és magnézium-szulfát megfelelő adagjainak intravénás infúzióban történő alkalmazására lehet szükség.

Általános tanácsok:
A Bonviva 3 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben készítmény a többi intravénásan alkalmazott biszfoszfonáthoz hasonlóan, átmenetileg csökkentheti a szérumkálcium-szintet.

A hypocalcaemiát, valamint a csont- és ásványianyagcsere egyéb zavarait értékelni és hatásosan kezelni kell a Bonviva injekciós kezelés megkezdése előtt. Minden beteg számára fontos a megfelelő mennyiségű kálcium és D-vitamin-bevitel. Minden betegnek kálcium és D-vitamin-pótlást kell kapnia.

Azokat a betegeket, akik más betegségben is szenvednek, vagy olyan gyógyszert szednek, melyek a vesére káros hatást fejthetnek ki, a helyes orvosi gyakorlatnak megfelelően rendszeresen ellenőrizni kell a kezelés folyamán.

A fel nem használt oldatos injekció, a fecskendő és az injekciós tű megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

IV. melléklet
Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek módosításának indoklása

Tudományos következtetések
Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a ibandronsavra és nátrium-ibandronátra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(eke)t (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre:

Tekintettel a hypocalcaemiáról spontán jelentésekből származó adatokra, amelyek egyes esetekben szoros időbeli összefüggést és pozitív dechallenge-t mutatnak, továbbá azon tény alapján, hogy a hypocalcaemia előfordulása az ibandronsav alkalmazásának már azonosított kockázata, a PRAC úgy ítéli meg, hogy az ibandronsav és a hypocalcaemia között ok-okozati összefüggés megalapozott. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az ibandronsavat (csontritkulás elleni indikáció (Bonviva)) tartalmazó termékek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Frissíteni kell az alkalmazási előírás 4.8. pontját hypocalcaemia mellékhatás hozzáadásával (előfirdulás: nem gyakori). A betegtájékoztatót is ennek ennek megfelelően kell frissíteni.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek módosításának indoklása
Az ibandronsavra, nátrium-ibandronátra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy az ibandronsavat vagy nátrium-ibandronátot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek módosítását javasolja.