

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bonviva 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli jednosodowej).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Zawiera 154,6 mg laktozy bezwodnej (co odpowiada 162,75 mg laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki powlekane w kolorze białym do prawie białego o podłużnym kształcie, oznakowane na jednej stronie „BNVA”, na drugiej stronie „150”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, ze zwiększonym ryzykiem złamań (patrz punkt 5.1). Wykazano zmniejszenie ryzyka złamań kręgow; skuteczność w zapobieganiu złamaniom szyjki kości udowej nie została ustalona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletka powlekana 150 mg raz na miesiąc. Tabletka powinna być przyjmowana tego samego dnia każdego miesiąca.

Produkt Bonviva należy przyjmować po całonocnym okresie niejedzenia (co najmniej 6 godzin od ostatniego posiłku), na jedną godzinę przed pierwszym posiłkiem lub napojem (innym niż woda) w danym dniu (patrz punkt 4.5) lub jakimkolwiek innym doustnym produktem leczniczym lub preparatem uzupełniającym (włączając preparaty wapnia).

W przypadku pominięcia dawki, pacjenci powinni być poinstruowani, żeby przyjąć jedną tabletkę produktu leczniczego Bonviva 150 mg następnego dnia rano po dniu, w którym pacjent przypomni sobie o pominiętej dawce, jeśli do następnej zaplanowanej dawki zgodnie ze schematem zostało więcej niż 7 dni. Następnie pacjenci powinni wrócić do przyjmowania leku raz na miesiąc zgodnie z dotychczasowym schematem dawkowania.

Jeśli do następnej zaplanowanej dawki zostało mniej niż 7 dni, pacjenci powinni poczekać do tej najbliższej dawki i kontynuować przyjmowanie jednej tabletki raz na miesiąc zgodnie z dotychczasowym schematem.

Pacjenci nie powinni przyjmować dwóch tabletek w tym samym tygodniu.

Pacjenci powinni otrzymywać suplementację wapnia i (lub) witaminę D, jeśli ich zawartość w diecie jest niewystarczająca (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu Bonviva, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

Szczególne grupy pacjentów

Chorzy z niewydolnością nerek

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Bonviva u pacjentów z klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.4 i 5.2).

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek dostosowywanie dawki produktu nie jest konieczne, jeśli klirens kreatyniny jest równy lub większy niż 30 ml/min.

Chorzy z niewydolnością wątroby

Dostosowanie dawki leku nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

Dostosowanie dawki leku nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Bonviva u dzieci poniżej 18 lat nie jest właściwe i nie badano produktu Bonviva w tej populacji (patrz punkt 5.1 i punkt 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne.

- Tabletki należy połykać w całości popijając szklanką wody (180 do 240 ml), w pozycji wyprostowanej (siedzącej lub stojącej). Nie należy używać wody o wysokiej zawartości wapnia. Jeśli istnieje obawa, że w wodzie z kranu występuje wysokie stężenie wapnia (tzw. twarda woda), zaleca się stosować wodę o niskiej zawartości soli mineralnych.
- Po przyjęciu produktu Bonviva nie należy przyjmować pozycji leżącej przez 1 godzinę.
- Woda jest jedynym napojem, którym należy popić produkt Bonviva.
- Pacjenci nie powinni żuć ani ssać tabletek, ze względu na potencjalne ryzyko owrzodzeń jamy ustnej i gardła.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kwas ibandronowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hipokalcemia
- Nieprawidłowość w obrębie przełyku, prowadząca do opóźnienia jego opróżniania, taka jak zwężenie lub skurcz dolnej części przełyku
- Niezdolność do utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 60 minut

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipokalcemia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Bonviva należy koniecznie wyrównać istniejący niedobór wapnia. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego również powinny być skutecznie leczone. U wszystkich pacjentów ważna jest odpowiednia podaż wapnia i witaminy D.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Doustne podawanie bisfosfonianów może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Z powodu możliwości działania drażniącego i potencjalnego pogorszenia choroby podstawowej, produkt leczniczy Bonviva powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z czynną chorobą górnego odcinka przewodu pokarmowego (np. przełyk Barreta, dysfagia, inne choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, dwunastnicy lub owrzodzenie).

U pacjentów otrzymujących doustne leczenie bisfosfonianami zgłaszano działania niepożądane takie jak zapalenie błony śluzowej przełyku, owrzodzenie przełyku i nadżerki przełyku, w niektórych przypadkach ciężkie, wymagające hospitalizacji, rzadko z krwawieniem lub z następowym zwężeniem przełyku lub perforacją. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących przełyku było większe u pacjentów, którzy nie stosowali się do instrukcji przyjmowania produktu i (lub) którzy kontynuowali przyjmowanie doustnych bisfosfonianów po pojawieniu się objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Pacjenci powinni przywiązywać szczególną uwagę do przestrzegania instrukcji przyjmowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na jakiegokolwiek dolegliwości i objawy mogące dotyczyć przełyku i poinstruować pacjentów, by przerwali stosowanie produktu Bonviva i zgłosili się w celu uzyskania pomocy medycznej, jeśli rozwinie się dysfagia, biegunka, ból zamostkowy lub wystąpi zgaga czy też jej nasilenie.

Podczas gdy w klinicznych badaniach kontrolowanych nie obserwowano większego ryzyka, po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano wystąpienia owrzodzenia żołądka i przełyku po stosowaniu doustnych bisfosfonianów.

Stosowanie zarówno niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), jak i bisfosfonianów wiąże się z podrażnieniem przewodu pokarmowego, dlatego w przypadku jednoczesnego podawania tych leków należy zachować ostrożność.

Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących produkt Bonviva w leczeniu osteoporozy raportowano bardzo rzadkie przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ) (patrz punkt 4.8).

Należy odroczyć rozpoczęcie leczenia lub rozpoczęcie nowego cyklu leczenia u pacjentów z niewyleczonymi, otwartymi zmianami tkanek miękkich w jamie ustnej.

U pacjentów z jednocześnie występującymi czynnikami ryzyka przed rozpoczęciem leczenia produktem Bonviva zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i stomatologicznego leczenia zapobiegawczego oraz indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.

Dokonując oceny ryzyka wystąpienia ONJ u pacjenta powinny zostać uwzględnione następujące czynniki ryzyka:

- siła działania produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko występuje po zastosowaniu leków o dużej sile działania), droga podania (większe ryzyko w przypadku podania pozajelitowego) oraz skumulowana dawka leków stosowanych w terapii antyresorpcyjnej
- rozpoznanie choroby nowotworowej, choroby współistniejącej (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie tytoniu
- jednocześnie stosowane : kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi
- nieprawidłowa higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, choroby zębów w wywiadzie, inwazyjne zabiegi stomatologiczne, np. ekstrakcje zębów.

Należy zachęcać wszystkich pacjentów do należytego dbania o higienę jamy ustnej, rutynowych kontrolnych badań stomatologicznych i natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, lub niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny podczas leczenia produktem leczniczym Bonviva. W czasie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu wskazań i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim podania produktu leczniczego Bonviva.

Plan postępowania z pacjentami, u których wystąpi martwica kości szczęki i (lub) żuchwy, należy ustalić w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym a stomatologiem lub chirurgiem szczękowym posiadającym doświadczenie w leczeniu ONJ. Należy rozważyć czasowe przerwanie

stosowania produktu leczniczego Bonviva, aż do ustąpienia ONJ oraz zminimalizować czynniki ryzyka ONJ, o ile jest to możliwe.

Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania bisfosfonianów notowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) czynniki ryzyka miejscowe, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przecięcia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej (patrz punkt 4.8).

Nietypowe złamania innych kości długich

W przypadku pacjentów otrzymujących długotrwale leczenie stwierdzano też nietypowe złamania innych kości długich, takich jak kość łokciowa i piszczelowa. Podobnie jak w przypadku nietypowych złamań kości udowej, do złamań tych dochodzi po minimalnym urazie lub bez doznania urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból prodromalny przed wystąpieniem pełnego złamania. W przypadku złamania kości łokciowej może to wynikać z powtarzającego się obciążenia związanego z długotrwałym stosowaniem sprzętu wspomagającego chodzenie (patrz punkt 4.8).

Zaburzenie czynności nerek

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Bonviva u chorych z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 5.2).

Nietolerancja galaktozy

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje produkt leczniczy - pokarm

Biodostępność kwasu ibandronowego po podaniu doustnym jest zmniejszona w obecności pożywienia. Z badań na zwierzętach wynika, że na wchłanianie leku mogą mieć wpływ zwłaszcza produkty zawierające wapń w tym mleko i inne wielowartościowe kationy (takie jak glin, magnez, żelazo). Z tego względu przed przyjęciem produktu Bonviva pacjenci powinni być na czczo (nie jeść co najmniej przez 6 godzin) i powstrzymać się od jedzenia przez 1 godzinę po przyjęciu produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Interakcje metaboliczne uważa się za mało prawdopodobne, ponieważ kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów (patrz punkt 5.2). Kwas ibandronowy jest wydalany wyłącznie przez nerki i nie ulega jakiegokolwiek biotransformacji w organizmie.

Preparaty uzupełniające wapń, leki zobojętniające sok żołądkowy i niektóre inne doustne produkty lecznicze zawierające wielowartościowe kationy

Preparaty uzupełniające wapń, leki zobojętniające sok żołądkowy i niektóre inne doustne produkty lecznicze zawierające wielowartościowe kationy (takie jak glin, magnez, żelazo) mogą mieć wpływ na wchłanianie preparatu Bonviva. Z tego powodu w czasie co najmniej 6 godzin przed i 1 godziny po przyjęciu preparatu Bonviva nie powinno się przyjmować żadnych doustnych produktów leczniczych.

Kwas acetylosalicylowy i NLPZ

Ze względu na to, że zarówno kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jak i bisfosfoniany są związane z podrażnieniem przewodu pokarmowego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania tych leków (patrz punkt 4.4).

Antagoniści receptora H₂ lub inhibitory pompy protonowej

W grupie ponad 1500 chorych włączonych do badania BM 16549 porównującego miesięczny i dobowy sposób dawkowania kwasu ibandronowego, 14 % i 18 % chorych przyjmowało leki z grupy antagonistów receptora H₂ lub inhibitory pompy protonowej, odpowiednio po roku i po dwóch latach. U tych chorych częstość zdarzeń niepożądanych związanych z górnym odcinkiem przewodu pokarmowego była podobna zarówno u chorych leczonych lekiem Bonviva 150 mg raz na miesiąc jak i u chorych leczonych kwasem ibandronowym 2.5 mg raz na dobę.

W grupach zdrowych ochotników płci męskiej i kobiet po menopauzie stwierdzono, że dożylnie podanie ranitydyny powodowało zwiększenie biodostępności kwasu ibandronowego o około 20 %, prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia kwaśności soku żołądkowego. Ponieważ jednak działanie to mieści się w przyjętych granicach prawidłowej zmienności dostępności biologicznej kwasu ibandronowego, nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu Bonviva stosowanego z antagonistami receptora H₂ lub innymi substancjami czynnymi zwiększającymi pH w żołądku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Bonviva należy stosować wyłącznie u kobiet po menopauzie i nie wolno go stosować u kobiet w wieku rozrodczym.

Nie ma odpowiednich danych, dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzone na szczurach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane.

Produktu Bonviva nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy wydzielany jest z ludzkim mlekiem. Podczas badań na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po dożylnym podaniu produktu leczniczego.

Produktu Bonviva nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na płodność u ludzi. W badaniach kwasu ibandronowego podawanego doustnie, dotyczących rozrodczości szczurów wykazano zmniejszenie płodności. Badania dotyczące płodności szczurów z kwasem ibandronowym podawanym dożylnie wykazały zmniejszenie płodności po stosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie profilu farmakodynamicznego i farmakokinetycznych oraz zgłaszanych działań niepożądanych, należy się spodziewać, że produkt Bonviva nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: reakcja/ wstrząs anafilaktyczny, atypowe złamania kości udowej, martwica kości szczęki i (lub) żuchwy, podrażnienie przewodu pokarmowego, zapalenie galki ocznej (patrz akapit „Opis wybranych działań niepożądanych” i punkt 4.4).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są bóle stawów i objawy grypopodobne. Objawy te są zazwyczaj związane z pierwszą dawką, zwykle trwają krótko, są łagodne lub umiarkowane i najczęściej ustępują w trakcie kontynuowania terapii bez konieczności stosowania środków leczniczych (akapit "Choroby grypopodobne").

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiony jest pełen wykaz znanych działań niepożądanych. Bezpieczeństwo doustnego stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę oceniano w grupie 1251 pacjentów leczonych w ramach 4 badań klinicznych, kontrolowanych placebo, z czego ogromną większość stanowili pacjenci biorący udział w podstawowym trzy letnim badaniu oceniającym ryzyko złamań (MF4411).

W dwuletnim badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie z osteoporozą (BM 16549) ogólny profil bezpieczeństwa produktu Bonviva 150 mg raz na miesiąc i kwasu ibandronowego 2,5 mg raz na dobę był podobny. Stosunek pacjentów, którzy doświadczyli działań niepożądanych wynosił 22,7% i 25,0% dla produktu Bonviva 150 mg raz na miesiąc odpowiednio po roku i po dwóch latach.

Większość przypadków nie prowadziła do przerwania leczenia.

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej z zastosowaniem systemu klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zróżnicowane pod kątem częstości. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) nieznana (częstość, której nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 1. Działania niepożądane występujące u kobiet po menopauzie otrzymujących produkt Bonviva 150 mg co miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę w badaniach fazy III BM16549 i MF4411 oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		Zaostrzenie astmy oskrzelowej	Reakcje nadwrażliwości	Reakcja anafilaktyczna / wstrząs*†	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy			
Zaburzenia oka			Zapalenie oka*†		
Zaburzenia żołądka i jelit*	Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, dyspepsja, biegunka, ból brzucha, nudności	Zapalenie błony śluzowej przełyku w tym owrzodzenia i zwężenia oraz zaburzenia połykania, wymioty, wzdęcia z oddawaniem gazów	Zapalenie błony śluzowej dwunastnicy		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka		Obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, pokrzywka	Zespół Stevensa-Johnsona†, rumień wielopostaciowy†, pęcherzowe zapalenie skóry†	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipokalcemia			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa	Ból pleców	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej†	Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy * † Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów)†	Nietypowe złamania kości długich innych niż kość udowa
Zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne *	Zmęczenie			

*Więcej informacji patrz poniżej

† Zidentyfikowano po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego

Pacjenci z chorobą żołądkowo-jelitową w wywiadzie z uwzględnieniem pacjentów z wrzodem trawiennym, u których nie było krwawienia lub hospitalizacji w ostatnim czasie i pacjenci z objawami niestrawności lub refluksu, leczeni farmakologicznie byli włączeni do badania w schemacie dawkowania raz na miesiąc. U tych pacjentów nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego dla schematu dawkowania 150 mg raz na miesiąc i schematu dawkowania 2,5 mg raz na dobę.

Objawy grypopodobne

Do objawów grypopodobnych zaliczano zdarzenia niepożądane zgłaszane jako reakcje ostrej fazy lub objawy takie jak bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, zmęczenie, nudności, utrata apetytu, lub bóle kości.

Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy

Raportowano przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy, przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej, leczonych produktami hamującymi proces resorpcji kości, takimi jak kwas ibandronowy (patrz punkt 4.4.). Przypadki ONJ zgłaszano po wprowadzeniu na rynek kwasu ibandronowego.

Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej

Pomimo że patofizjologia jest niepewna, dowody pochodzące z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko nietypowych złamań podkrętarzowych i złamań trzonu kości udowej podczas długotrwale stosowanej terapii bisfosfonianami w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej, zwłaszcza po upływie trzech do pięciu lat stosowania. Ryzyko bezwzględne nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości długiej (działanie niepożądane bisfosfonianów) pozostaje bardzo niskie.

Zapalenie oka

Zdarzenia takie jak zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki i twardówki były raportowane po stosowaniu kwasu ibandronowego. W niektórych przypadkach zdarzenia te nie ustępują do czasu zakończenia leczenia kwasem ibandronowym.

Reakcja anafilaktyczna/wstrząs

Odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej/wstrząsu, w tym przypadki śmiertelne w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane poprzez krajowy system zgłaszania wymieniony w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania produktu Bonviva.

Jednak, na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy, możemy oczekiwać, że przedawkowanie doustnej postaci produktu leczniczego może spowodować działania niepożądane ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (takie jak zaburzenia żołądkowe, dyspepsję, zapalenie przełyku, zapalenie albo owrzodzenie żołądka) lub hipokalcemię. W celu związania produktu Bonviva powinno się podać mleko lub preparaty zobojętniające sok żołądkowy, zaś wszelkie działania niepożądane należy leczyć objawowo. Ze względu na ryzyko podrażnienia przełyku nie należy prowokować wymiotów, a pacjent powinien utrzymywać całkowicie wyprostowaną pozycję ciała.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05BA06

Mechanizm działania

Kwas ibandronowy jest silnie działającym bisfosfonianem, należącym do grupy bisfosfonianów zawierających azot; lek działa wybiórczo na tkankę kostną selektywnie hamując aktywność osteoklastów bez wywierania bezpośredniego wpływu na proces syntezy kostnej. Nie wpływa również na mobilizację osteoklastów. U kobiet po menopauzie kwas ibandronowy powoduje wzmocnienie struktury masy kostnej i zmniejszenie częstości złamań, dzięki zahamowaniu obrotu metabolicznego kości do poziomu sprzed menopauzy.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne kwasu ibandronowego polega na hamowaniu procesu resorpcji kości. W badaniach *in vivo* kwas ibandronowy zapobiega destrukcji kości wywoływanej doświadczalnie poprzez zahamowanie czynności gonad, retinoidy, nowotwory czy wyciągi z tkanek nowotworowych. U młodych szczurów (w okresie szybkiego wzrostu) hamowana jest również endogenna resorpcja kości, co powoduje zwiększenie prawidłowej masy kostnej w porównaniu do zwierząt, którym nie podawano produktu leczniczego.

Doświadczenia na modelu zwierzęcym potwierdzają, że kwas ibandronowy jest silnie działającym inhibitorem aktywności osteoklastów. W badaniach przeprowadzonych na szczurach w okresie wzrostu nie stwierdzono żadnych cech zaburzenia mineralizacji, nawet po stosowaniu dawek 5000 razy większych, niż wymagane w leczeniu osteoporozy.

Długotrwałe podawanie produktu leczniczego u szczurów, psów i małp zarówno codzienne, jak w sposób przerywany (z przedłużonym okresem bez przyjmowania produktu leczniczego) wiązało się z tworzeniem kości o prawidłowej jakości i utrzymanej, lub zwiększonej odporności mechanicznej nawet wówczas, gdy stosowano dawki toksyczne. U ludzi skuteczność kwasu ibandronowego przyjmowanego w schemacie dawkowania zarówno codziennie jak i w sposób przerywany z okresem bez przyjmowania produktu leczniczego trwającym 9-10 tygodni była potwierdzona w badaniu klinicznym (MF4411), w którym kwas ibandronowy wykazał skuteczność w zapobieganiu złamaniom.

W doświadczeniach na modelu zwierzęcym kwas ibandronowy powodował zmiany biochemiczne, wskazujące na zależne od dawki hamowanie resorpcji kostnej, obejmujące zmniejszenie wydalania w moczu biochemicznych wskaźników degradacji kolagenu kostnego (takich jak deoksyperydynolina, N-końcowe usięciowane telopeptydy kolagenu typu I (NTX)).

W badaniu biorównoważności I fazy, przeprowadzonym u 72 kobiet po menopauzie, które otrzymały doustnie w sumie cztery dawki produktu po 150 mg w odstępach 28 dniowych, obniżenie stężenia CTX w surowicy po przyjęciu pierwszej dawki obserwowano już po 24 godzinach od podania produktu leczniczego (średnie zmniejszenie 28 %), przy średnim maksymalnym zmniejszeniu stężenia (69 %) stwierdzanym 6 dni później. Po zażyciu trzeciej i czwartej dawki, średnie maksymalne zmniejszenie stężenia CTX po 6 dniach wynosiło 74 % i uległo zmniejszeniu do średniej wartości 56 % odnotowanej 28 dni po czwartej dawce. Po zaprzestaniu dalszego podawania produktu leczniczego następuje utrata zdolności zmniejszania stężenia markerów resorpcji kości.

Skuteczność kliniczna

Należy wziąć pod uwagę niezależne czynniki ryzyka, takie jak: mała wartość BMD, wiek, występowanie złamań w przeszłości, występowanie złamań w wywiadzie rodzinnym, wysoki obrót kostny i niski wskaźnik masy ciała, w celu identyfikacji kobiet, u których zwiększone jest ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą.

Bonviva 150 mg raz na miesiąc

Gęstość mineralna kości (ang. Bone Mineral Density – BMD)

W dwuletnim wieloośrodkowym badaniu metodą podwójnie ślepej próby (BM16549) u kobiet po menopauzie z rozpoznaną osteoporozą (wyjściowa wartość T-score poniżej -2.5 SD w badaniu BMD kręgosłupa lędźwiowego), Bonviva w dawce 150 mg przyjmowanej raz na miesiąc okazała się co najmniej równie skuteczna, jak kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę pod względem przyrostu gęstości mineralnej kości (BMD). Potwierdziła to zarówno pierwotna analiza skuteczności przeprowadzona po roku, jak i ostateczna analiza punktu końcowego po dwóch latach (Tabela 2).

Tabela 2: Średnia względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej BMD w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej (ang. total hip), szyjki kości udowej i krętarza po roku (pierwotna analiza) oraz po dwóch latach leczenia (grupa zgodna z protokołem badania *ang. Per-protocol Population*) w badaniu BM 16549.

	Dane po roku z badania BM 16549		Dane po dwóch latach z badania BM 16549	
Średnia względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej % [95 % CI]	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=318)	Bonviva 150 mg raz na miesiąc (N=320)	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=294)	Bonviva 150 mg raz na miesiąc (N=291)
BMD kręgosłupa lędźwiowego L2-L4	3,9 [3,4, 4,3]	4,9 [4,4, 5,3]	5,0 [4,4, 5,5]	6,6 [6,0, 7,1]
BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
BMD szyjki kości udowej	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
BMD krętarza	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

Co więcej, w analizie prospektywnej po roku ($p=0,002$) oraz po dwóch latach ($p<0,001$) wykazano przewagę preparatu Bonviva w dawce 150 mg raz na miesiąc nad dawką 2,5 mg kwasu ibandronowego raz na dobę dotyczącą zwiększenia BMD kręgosłupa lędźwiowego.

Po roku (pierwotna analiza) u 91,3 % pacjentów ($p=0,005$) otrzymujących 150 mg produktu leczniczego Bonviva raz na miesiąc stwierdzono wartość BMD kręgosłupa lędźwiowego wyższą lub równą wartości wyjściowej (pacjenci reagujący na terapię), w porównaniu z 84,0 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę. Po dwóch latach, 93,5 % ($p=0,004$) oraz 86,4 % spośród pacjentów otrzymujących produkt Bonviva 150 mg raz na miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę zareagowało na terapię.

W odniesieniu do wartości BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej (ang. total hip), u 90 % ($p<0,001$) pacjentów otrzymujących produkt Bonviva w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 76,7 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę stwierdzono wartość BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej wyższą lub równą wartości wyjściowej po roku leczenia. Po dwóch latach, u 93,4 % ($p<0,001$) pacjentów otrzymujących produkt Bonviva w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 78,4 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę uzyskano wartość BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej wyższą lub równą wartości wyjściowej.

Przy przyjęciu ostrzejszych kryteriów, uwzględniających BMD zarówno kręgosłupa lędźwiowego, jak i BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej, 83,9 % ($p<0,001$) oraz 65,7 % pacjentów otrzymujących produkt Bonviva w dawce odpowiednio 150 mg raz na miesiąc lub kwas ibandronowy

2,5 mg raz na dobę zareagowało na terapię po roku leczenia. Po dwóch latach 87,1 % ($p<0,001$) oraz 70,5 % pacjentów spełniło ten warunek w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 150 mg raz na miesiąc oraz 2,5 mg raz na dobę.

Biochemiczne markery obrotu kostnego.

Klinicznie znaczące zmniejszenie stężenia CTX w surowicy obserwowano w każdym z zaplanowanych pomiarów w trakcie trwania badania, tzn. po 3, 6, 12 oraz 24 miesiącach. Po roku (pierwotna analiza) średnia względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła –76 % dla dawki Bonviva 150 mg raz na miesiąc oraz – 67 % dla dawki kwasu ibandronowego 2,5 mg raz na dobę. Po dwóch latach średnia względna zmiana wynosiła –68 % oraz –62 %, odpowiednio w grupie otrzymującej dawkę 150 mg raz na miesiąc oraz 2,5 mg raz na dobę.

Po roku, u 83,5 % pacjentów ($p=0,006$) otrzymujących lek Bonviva w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 73,9 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę potwierdzono reakcję na leczenie (definiowaną jako zmniejszenie ≥ 50 % od wartości wyjściowej). Po dwóch latach 78,7 % ($p=0,002$) oraz 65,6 % pacjentów zareagowało na leczenie, w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 150 mg raz na miesiąc i 2,5 mg raz na dobę.

W oparciu o wyniki badania BM16549 można przypuszczać, że Bonviva w dawce 150 mg raz na miesiąc będzie co najmniej tak samo skuteczna w prewencji występowania złamań, jak kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę.

Kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę

W trzyletnim, pilotażowym badaniu dotyczącym złamań, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo (MF4411), wykazano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych, stwierdzanych radiometrycznie, morfometrycznie i klinicznie złamań kręgow (tabela 3). W badaniu tym oceniano kwas ibandronowy w doustnej dawce 2,5 mg raz na dobę i nowy schemat dawkowania 20 mg w sposób przerywany. Kwas ibandronowy był przyjmowany na 60 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w danym dniu (przestrzegając przerwy między podaniem produktu leczniczego a posiłkiem). Do badania włączono kobiety w wieku od 55. do 80. roku życia, będące co najmniej 5 lat po menopauzie, u których BMD odcinka lędźwiowo-krzyżowego w co najmniej jednym kręgu lędźwiowym [L1-L4] była o 2 do 5 SD mniejsza od średniej przed menopauzą (ang. *T-score*) i u których stwierdzano od jednego do czterech złamań kręgow. Wszystkie pacjentki otrzymywały 500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D na dobę. Skuteczność leczenia oceniono u 2928 chorych. Wykazano, że stosowanie kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę powoduje istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych złamań kręgow. W czasie trzech lat trwania badania leczenie zmniejszyło występowanie nowych złamań rozpoznawanych radiograficznie o 62 % ($p=0,0001$). Po dwóch latach obserwowano zmniejszenie ryzyka względnego o 61 % ($p=0,0006$). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy po roku leczenia ($p=0,056$). Działanie zapobiegające złamaniom utrzymywało się w czasie trwania badania; nie stwierdzono żadnych oznak zmniejszania się tego działania z upływem czasu.

Częstość występowania jawnych klinicznie złamań kręgow również zmniejszyła się istotnie o 49 % ($p=0,011$). Silny wpływ leczenia na występowanie złamań kręgow odzwierciedlało również istotne statystycznie zmniejszenie utraty wzrostu, w porównaniu z placebo ($p<0,0001$).

Tabela 3: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF4411 (% , 95 % CI)

	Placebo (N=974)	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=977)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgow stwierdzone morfometrycznie		62 % (40,9; 75,1)
Występowanie nowych złamań kręgow stwierdzanych morfometrycznie	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgow		49 % (14,03; 69,49)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgow	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD – średnia zmiana, wobec wartości początkowych, w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej w 3. roku	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Działanie lecznicze kwasu ibandronowego oceniano także poddając analizie podgrupy chorych, u których początkowy wynik BMD (ang. *BMD T-score*) wynosił mniej niż - 2,5. Zmniejszenie ryzyka złamań kręgow było zgodne ze zmniejszeniem ryzyka w całej populacji.

Tabela 4: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF4411 (% , 95 % CI) u chorych z początkowym wynikiem BMD w odcinku lędźwiowym (ang. *BMD T-score*) mniejszym niż - 2,5

	Placebo (N=587)	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=575)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgow stwierdzone morfometrycznie		59 % (34,5; 74,3)
Występowanie nowych złamań kręgow stwierdzanych morfometrycznie	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgow		50 % (9,49; 71,91)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgow	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej w 3. roku	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

W ogólnej populacji pacjentek uczestniczących w badaniu MF4411 nie zaobserwowano redukcji złamań pozakręgowych, jednak kwas ibandronowy podawany w dawce codziennej wykazał skuteczność w subpopulacji wysokiego ryzyka (wartość BMD szyjki kości udowej *T-score* < -3,0), gdzie zaobserwowano redukcję ryzyka złamań pozakręgowych o 69 %.

Stosowanie dawki 2,5 mg raz na dobę spowodowało stopniowe zwiększanie się BMD w kręgach i innych częściach układu kostnego.

Po trzech latach leczenia wartość BMD w kręgosłupie lędźwiowym zwiększyła się o 5,3 % w porównaniu z grupą placebo i o 6,5 % w stosunku do wartości początkowych. W porównaniu z wartościami początkowymi BMD zwiększyła się o 2,8 % w szyjce kości udowej, o 3,4 % w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej i o 5,5 % w krętarzu.

Badanie biochemicznych wskaźników obrotu metabolicznego kości (takich jak CTX w moczu czy osteokalcyna w surowicy) wykazało oczekiwane zmniejszanie do wartości sprzed menopauzy z osiągnięciem maksimum hamowania w okresie 3-6 miesięcy.

Wcześniej, bo już po miesiącu od rozpoczęcia stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg, stwierdzono znamienne klinicznie zmniejszenie aktywności biochemicznych wskaźników resorpcji kości o 50 %.

Przerwanie leczenia powoduje powrót do patologicznych wartości sprzed leczenia, typowych dla zwiększonej resorpcji kostnej związanej z osteoporozą po menopauzie.

Badania histologiczne preparatów biopsji kości po dwóch i po trzech latach leczenia kobiet po menopauzie wykazały prawidłową jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji.

Dzieci i młodzież (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Produkt Bonviva nie był badany u dzieci i młodzieży, dlatego brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W wielu badaniach prowadzonych na zwierzętach i u ludzi wykazano, że podstawowe farmakologiczne działanie kwasu ibandronowego na kości nie jest bezpośrednio związane z rzeczywistym stężeniem leku w surowicy.

Wchłanianie

Wchłanianie kwasu ibandronowego w górnym odcinku przewodu pokarmowego po podaniu doustnym jest szybkie i stężenie leku w osoczu zwiększa się w sposób proporcjonalny do dawki, jeśli nie przekracza ona 50 mg podanych doustnie, powyżej tej dawki wzrost stężenia jest większy, niż proporcjonalny w stosunku do dawki. Największe stężenie leku w surowicy osiągnięto w czasie od 0,5 do 2 godzin (mediana – 1 godzina) po podaniu na czczo; całkowita biodostępność wynosiła około 0,6 %. Wchłanianie jest zmniejszone w przypadku, gdy lek podawany jest razem z posiłkami lub napojami (innymi, niż woda). Jeśli kwas ibandronowy przyjmowany jest podczas standardowego śniadania, to wówczas, w porównaniu z przyjęciem leku na czczo, biodostępność zmniejszona jest do około 90 %. W przypadku, gdy kwas ibandronowy przyjmowany jest na czczo, na 60 minut przed pierwszym posiłkiem w danym dniu, nie stwierdza się istotnego zmniejszenia biodostępności leku. Zarówno biodostępność, jak i przyrost BMD są mniejsze w przypadku przyjmowania posiłków lub napojów w czasie krótszym, niż 60 minut po przyjęciu kwasu ibandronowego.

Dystrybucja

Po pierwszym podaniu ogólnoustrojowym, kwas ibandronowy ulega szybkiemu wiązaniu przez kości lub jest wydalany do moczu. Pozorna, końcowa objętość dystrybucji leku u ludzi wynosi co najmniej 90 l i odsetek krążącej dawki leku, który dociera do tkanki kostnej szacowany jest na 40-50 %. Lek wiąże się z białkami osocza w 85 % - 87 % (ocena na podstawie badań *in vitro* przy stężeniach terapeutycznych) i z tego powodu ryzyko wzajemnych interakcji z innymi produktami leczniczymi, z powodu wypierania, jest małe.

Metabolizm

Brak dowodów, że kwas ibandronowy jest metabolizowany u zwierząt i ludzi.

Eliminacja

Wchłonięta frakcja kwasu ibandronowego jest usuwana z układu krążenia poprzez wbudowanie do tkanki kostnej (szacunkowo 40-50 % u kobiet po menopauzie), zaś pozostała część jest w stanie niezmienionym wydalana przez nerki. Kwas ibandronowy, który nie został wchłonięty, jest wydalany w stanie niezmienionym z kałem.

Zakres obserwowanych pozornych wartości okresów półtrwania jest szeroki, pozorny końcowy okres półtrwania mieści się z reguły w przedziale od 10 do 72 godzin. Ze względu na to, że obliczane wartości są w dużej mierze funkcją czasu trwania badania, stosowanej dawki, a także czułości próbki, prawdopodobnie prawdziwy końcowy okres półtrwania jest znacznie dłuższy, podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów. Wczesne wartości stężenia w osoczu szybko osiągają 10 % wartości szczytowych w przeciągu odpowiednio 3 oraz 8 godzin po podaniu dożylnym i doustnym. Całkowity klirens kwasu ibandronowego jest mały; średnie wartości mieszczą się w zakresie 84-160 ml/min. Klirens nerkowy (około 60 ml/min u zdrowych kobiet po menopauzie) wynosi 50-60 % klirensu całkowitego i jest zależny od klirensu kreatyniny. Uważa się, że różnica pomiędzy pozornym klirensiem całkowitym i nerkowym związana jest z wychwytem leku w układzie kostnym.

Wydaje się, że sposób wydalania produktu nie obejmuje żadnego ze znanych kwasowych lub zasadowych systemów transportowych, biorących udział w eliminacji innych leków. Ponadto kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów.

Farmakokinetyka w wybranych sytuacjach klinicznych

Płeć

Biodostępność i farmakokinetyka kwasu ibandronowego jest podobna u mężczyzn i kobiet.

Rasa

Nie ma dowodów jakiegokolwiek, klinicznie istotnej różnicy dotyczącej reakcji na kwas ibandronowy u ludności rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Dane dotyczące pacjentów rasy czarnej są bardzo ograniczone.

Chorzy z niewydolnością nerek

Klirens nerkowy kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością nerek różnego stopnia jest związany w sposób liniowy z klirensiem kreatyniny.

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny równy lub większy niż 30 ml/min) nie ma konieczności zmiany dawkowania, jak wykazano w badaniu BM16549, w którym u większości pacjentów stwierdzono niewydolność nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. U osób z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), które otrzymywały doustnie 10 mg kwasu ibandronowego przez 21 dni, stężenie leku w surowicy było 2 – 3-krotnie większe, niż u osób z prawidłową czynnością nerek, zaś całkowity klirens kwasu ibandronowego wynosił 44 ml/min. Po dożylnym podaniu 0,5 mg kwasu ibandronowego klirens całkowity, nerkowy i pozanerkowy u chorych z ciężką niewydolnością nerek zmniejszał się odpowiednio o 67 %, 77 % i 50 %, jednak nie stwierdzono zmniejszenia tolerancji leku związanej ze zwiększeniem ekspozycji na lek. Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania preparatu Bonviva u chorych z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4). Farmakokinetyka kwasu ibandronowego nie była oceniana u osób w schyłkowym okresie chorób nerek, leczonych inaczej niż hemodializą. U tych chorych, farmakokinetyka kwasu ibandronowego pozostaje nieznana, lek nie powinien być więc stosowany.

Chorzy z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2)

Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w eliminacji leku, który nie jest metabolizowany, ale jest wydalany przez nerki oraz ulega wychytowi przez tkankę kostną. Z tego względu nie ma konieczności zmiany dawkowania kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby.

Osoby w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2)

Podczas analiz wieloczynnikowych wiek nie był niezależnym czynnikiem w badaniach dotyczących jakichkolwiek parametrów farmakokinetycznych. Czynnikiem wieku należy brać po uwagę jedynie w kontekście postępującego z wiekiem pogarszania się czynności nerek (patrz punkt dotyczący niewydolności nerek).

Dzieci i młodzież (patrz punkty 4.2 i 5.1)

Brak danych, dotyczących stosowania produktu Bonviva w tych grupach wiekowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie toksyczne, jak np. cechy uszkodzenia nerek, obserwowano u psów jedynie po dawkach uważanych za większe niż maksymalne dawki podawane ludziom i powinno mieć to niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

Działanie mutagenne /rakotwórcze

Nie stwierdzono żadnych oznak działania rakotwórczego. Badania genotoksyczności nie wykazały żadnych dowodów na aktywność genetyczną kwasu ibandronowego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

U szczurów i królików, którym podawano kwas ibandronowy doustnie, nie stwierdzono żadnych dowodów bezpośredniego działania toksycznego na płód czy działania teratogenne. Nie stwierdzono działań niepożądanych u potomstwa F₁ szczurów po stosowaniu dawek co najmniej 35-krotnie większych, niż u ludzi. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem podawanego doustnie kwasu ibandronowego w dawce 1 mg/kg/dobę i większej, stwierdzono wpływ na płodność w postaci zwiększonej liczby utrat zarodka przed zagnieżdżeniem w macicy. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem kwasu ibandronowego podawanego dożylnie stwierdzono zmniejszoną liczbę plemników przy stosowaniu dawki 0,3 i 1 mg/kg/dobę oraz zmniejszoną płodność po dawce 1 mg/kg/dobę u samców i 1,2 mg/kg/dobę u samic. Działania niepożądane kwasu ibandronowego w badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję były podobne, jak w całej klasie bisfosfonianów. Dotyczyły one zmniejszenia liczby miejsc zagnieżdżenia, utrudnienia naturalnego porodu (dystocja) i zwiększenia liczby odmienności trzewnych (zespół nerka-miednica-moczowód).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Powidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Kwas stearynowy
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki

Hypromelozą
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bonviva - tabletki powlekane 150 mg dostarczane są w blistrach (PVC/PVDC zgrzewany z folią aluminiową) zawierających 1 lub 3 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Należy zmniejszyć wprowadzanie produktów leczniczych do środowiska.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/265/003

EU/1/03/265/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lutego 2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 grudnia 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bonviva 3 mg roztwór do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampulko-strzykawka zawiera w 3 ml roztworu 3 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej).

Stężenie kwasu ibandronowego w roztworze do wstrzykiwań wynosi 1 mg w 1 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, ze zwiększonym ryzykiem złamań (patrz punkt 5.1). Wykazano zmniejszenie ryzyka złamań kręgow; skuteczność w zapobieganiu złamaniom szyjki kości udowej nie została ustalona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Bonviva powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą.

Dawkowanie

Zalecana dawka kwasu ibandronowego wynosi 3 mg podawane we wstrzyknięciu dożylnym trwającym 15-30 sekund, co trzy miesiące.

Pacjenci muszą otrzymywać uzupełniająco wapń i witaminę D (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

W razie pominięcia dawki następną iniekcję należy wykonać tak szybko, jak to jest możliwe. Kolejne wstrzyknięcia należy planować co 3 miesiące od daty ostatniej iniekcji.

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu Bonviva, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

Szczególne grupy pacjentów

Chorzy z niewydolnością nerek

Ze względu na ograniczoną ilość odpowiednich danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Bonviva do wstrzykiwań u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) lub z klirensem kreatyniny (oznaczonym lub oszacowanym) poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek dostosowywanie dawki leku nie jest konieczne, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest równe lub niższe od 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) lub klirens kreatyniny (oznaczony lub oszacowany) jest równy lub większy niż 30 ml/min.

Chorzy z niewydolnością wątroby

Dostosowanie dawki produktu leczniczego Bonviva nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

Dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2)

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Bonviva u dzieci poniżej 18 lat nie jest właściwe i nie badano produktu Bonviva w tej populacji (patrz punkt 5.1 i punkt 5.2).

Sposób podawania

Lek do podawania dożylnego przez 15-30 sekund, co trzy miesiące.

Lek można podawać wyłącznie drogą dożylną (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kwas ibandronowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hipokalcemia

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieprawidłowe podanie

Należy starać się, aby nie podać produktu Bonviva do wstrzykiwań dotętniczo lub obok żyły, ponieważ może to doprowadzić do uszkodzenia tkanek.

Hipokalcemia

Bonviva, podobnie jak inne podawane dożylnie bisfosfoniany, może powodować przemijające zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Bonviva do wstrzykiwań należy koniecznie wyrównać istniejący niedobór wapnia. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego również powinny być skutecznie leczone przed rozpoczęciem leczenia produktem Bonviva do wstrzykiwań.

Wszyscy chorzy muszą otrzymywać uzupełniające produkty wapnia i witaminy D w odpowiednich dawkach.

Reakcja anafilaktyczna/wstrząs

Odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej/wstrząsu, w tym przypadki śmiertelne w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

Odpowiednie wsparcie medyczne i urządzenia monitorujące czynności życiowe powinny być łatwo dostępne, gdy podawany jest produkt Bonviva w postaci iniekcji dożylnych. Jeśli pojawiają się reakcje anafilaktyczne lub inne ciężkie reakcje nadwrażliwości/alergiczne należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu Bonviva i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zaburzenie czynności nerek

Pacjenci ze współwystępującymi schorzeniami lub stosujący inne leki, mogące wywierać niekorzystne działanie na nerki, w trakcie leczenia powinni być poddawani regularnym kontrolom, zgodnym z zasadami sztuki lekarskiej.

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Bonviva do wstrzykiwań u chorych ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) lub z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.2 i punkt 5.2).

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy unikać przewodnienia u pacjentów z ryzykiem wystąpienia niewydolności serca.

Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących produkt Bonviva w leczeniu osteoporozy raportowano bardzo rzadkie przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ) (patrz punkt 4.8).

Należy odroczyć rozpoczęcie leczenia lub rozpoczęcie nowego cyklu leczenia u pacjentów z niewyleczonymi, otwartymi zmianami tkanek miękkich w jamie ustnej.

U pacjentów z jednocześnie występującymi czynnikami ryzyka przed rozpoczęciem leczenia produktem Bonviva zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i stomatologicznego leczenia zapobiegawczego oraz indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.

Dokonując oceny ryzyka wystąpienia ONJ u pacjenta powinny zostać uwzględnione następujące czynniki ryzyka:

- siła działania produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko występuje po zastosowaniu leków o dużej sile działania), droga podania (większe ryzyko w przypadku podania pozajelitowego) oraz skumulowana dawka leków stosowanych w terapii antyresorpcyjnej
- rozpoznanie choroby nowotworowej, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie tytoniu
- jednocześnie stosowane: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi
- nieprawidłowa higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, choroby zębów w wywiadzie, inwazyjne zabiegi stomatologiczne, np. ekstrakcje zębów

Należy zachęcać wszystkich pacjentów do należytego dbania o higienę jamy ustnej, rutynowych kontrolnych badań stomatologicznych i natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, lub niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny podczas leczenia produktem leczniczym Bonviva. W czasie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu wskazań i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim podania produktu leczniczego Bonviva.

Plan postępowania z pacjentami, u których wystąpi martwica kości szczęki i (lub) żuchwy, powinien zostać ustalony w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym a stomatologiem lub chirurgiem szczękowym posiadającym doświadczenie w leczeniu ONJ. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Bonviva, aż do ustąpienia ONJ oraz zminimalizować czynniki ryzyka ONJ, o ile jest to możliwe.

Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania bisfosfonianów notowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) czynniki ryzyka miejscowe, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się

tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej (patrz punkt 4.8).

Nietypowe złamania innych kości długich

W przypadku pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie stwierdzano też nietypowe złamania innych kości długich, takich jak kość łokciowa i piszczelowa. Podobnie jak w przypadku nietypowych złamań kości udowej, do złamań tych dochodzi po minimalnym urazie lub bez doznania urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból prodromalny przed wystąpieniem pełnego złamania. W przypadku złamania kości łokciowej może to wynikać z powtarzającego się obciążenia związanego z długotrwałym stosowaniem sprzętu wspomagającego chodzenie (patrz punkt 4.8).

Produkt Bonviva jest zasadniczo wolny od sodu (ang. sodium free).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje metaboliczne uważa się za mało prawdopodobne, ponieważ kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów (patrz punkt 5.2). Kwas ibandronowy wydalaný jest wyłącznie przez nerki i nie ulega jakiegokolwiek biotransformacji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Bonviva należy stosować wyłącznie u kobiet po menopauzie i nie wolno go stosować u kobiet w wieku rozrodczym.

Nie ma odpowiednich danych, dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzone na szczurach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Produktu Bonviva nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy wydzielany jest z ludzkim mlekiem. Podczas badań na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po dożylnym podaniu produktu leczniczego. Produktu Bonviva nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na płodność u ludzi. W badaniach kwasu ibandronowego podawanego doustnie, dotyczących rozrodczości szczurów wykazano zmniejszenie płodności. Badania dotyczące płodności szczurów z kwasem ibandronowym podawanym dożylnie wykazały zmniejszenie płodności po stosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie profilu farmakodynamicznego i farmakokinetycznego oraz zgłaszanych działań niepożądanych, należy się spodziewać, że produkt Bonviva nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: reakcja/ wstrząs anafilaktyczny, atypowe złamania kości udowej, martwica kości szczęki i (lub) żuchwy, podrażnienie przewodu pokarmowego, zapalenie galki ocznej (patrz akapit „Opis wybranych działań niepożądanych” i punkt 4.4).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są bóle stawów i objawy grypopodobne. Objawy te są zazwyczaj związane z pierwszą dawką, zazwyczaj trwają krótko, są łagodne lub umiarkowane i zazwyczaj ustępują w trakcie kontynuowania leczenia bez konieczności zastosowania środków leczniczych (akapit "Choroby grypopodobne").

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 przedstawiony jest pełen wykaz znanych działań niepożądanych.

Bezpieczeństwo doustnego stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę oceniano w grupie 1251 pacjentów leczonych w ramach 4 badań klinicznych, kontrolowanych placebo, z czego ogromną większość stanowili pacjenci biorący udział w podstawowym trzyletnim badaniu oceniającym ryzyko złamań (MF 4411).

W dwuletnim podstawowym badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie z osteoporozą (BM16550) ogólny profil bezpieczeństwa produktu Bonviva 3 mg podawanego dożylnie raz na 3 miesiące i doustnego kwasu ibandronowego 2,5 mg raz na dobę był podobny. Stosunek pacjentów, którzy doświadczyli działań niepożądanych wynosił 26,0 % i 28,6 % dla produktu Bonviva 3 mg we wstrzyknięciach raz na 3 miesiące odpowiednio po roku i po dwóch latach. Większość przypadków nie prowadziła do przerwania leczenia.

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej z zastosowaniem systemu klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zróżnicowane pod kątem częstości. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) nieznana (częstość, której nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 1. Działania niepożądane występujące u kobiet po menopauzie otrzymujących produkt Bonviva 150 mg co miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę w badaniach fazy III BM16549 i MF4411 oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		Zaostrzenie astmy oskrzelowej	Reakcje nadwrażliwości	Reakcja anafilaktyczna /wstrząs*†	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy				
Zaburzenia oka			Zapalenie oka*†		
Zaburzenia naczyniowe		Zapalenie żył/zapalenie zakrzepowe żył			
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błony śluzowej żołądka, dyspepsja, biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcia				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka		Obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy/obrzemie, pokrzywka	Zespół Stevensa-Johnsona†, rumień wielopostaciowy†, pęcherzowe zapalenie skóry†	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipokalcemia			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców	Ból kości	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej†	Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy * † Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów)†	Nietypowe złamania kości długich innych niż kość udowa
Zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne *, zmęczenie	Reakcje w miejscu iniekcji, osłabienie			

*Więcej informacji patrz poniżej

†Zidentyfikowano po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy grypopodobne

Do objawów grypopodobnych zaliczono zdarzenia niepożądane zgłaszane, jako reakcje ostrej fazy lub objawy takie jak bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, zmęczenie, nudności, utrata apetytu, lub bóle kości.

Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy

Raportowano przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy, przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej, leczonych produktami hamującymi proces resorpcji kości, takimi jak kwas ibandronowy (patrz punkt 4.4.). Przypadki ONJ zgłaszano po wprowadzeniu na rynek kwasu ibandronowego.

Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej

Pomimo że patofizjologia jest niepewna, dowody pochodzące z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko nietypowych złamań podkrętarzowych i złamań trzonu kości udowej podczas długotrwale stosowanej terapii bisfosfonianami w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej, zwłaszcza po upływie trzech do pięciu lat stosowania. Ryzyko bezwzględne nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości długiej (działanie niepożądane bisfosfonianów) pozostaje bardzo niskie.

Zapalenie oka

Zdarzenia takie jak zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki i twardówki były raportowane po stosowaniu kwasu ibandronowego. W niektórych przypadkach zdarzenia te nie ustępują do czasu zakończenia leczenia kwasem ibandronowym.

Reakcja anafilaktyczna/wstrząs

Odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej/wstrząsu, w tym przypadki śmiertelne w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane poprzez krajowy system zgłaszania wymieniony w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania produktu Bonviva.

Na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy możemy oczekiwać, że przedawkowanie dożylniej postaci produktu leczniczego może spowodować hipokalcemię, hipofosfatemię i hipomagnezmię. Istotne klinicznie obniżenie stężenia w surowicy wapnia, fosforanów i magnezu należy skorygować poprzez dożylne podanie odpowiednio glukonianu wapnia, potasu lub fosforanu sodu oraz siarczanu magnezu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05BA06

Mechanizm działania

Kwas ibandronowy jest silnie działającym bisfosfonianem, należącym do grupy bisfosfonianów zawierających azot; lek działa wybiórczo na tkankę kostną selektywnie hamując aktywność osteoklastów bez wywierania bezpośredniego wpływu na proces syntezy kostnej. Nie wpływa również

na mobilizację osteoklastów. U kobiet po menopauzie kwas ibandronowy powoduje wzmocnienie struktury masy kostnej i zmniejszenie częstości złamań, dzięki zahamowaniu obrotu metabolicznego kości do poziomu sprzed menopauzy.

Efekty farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne kwasu ibandronowego polega na hamowaniu procesu resorpcji kości. W badaniach *in vivo* kwas ibandronowy zapobiega destrukcji kości wywoływanej doświadczalnie poprzez zahamowanie czynności gonad, retinoidy, nowotwory czy wyciągi z tkanek nowotworowych. U młodych szczurów (w okresie szybkiego wzrostu) hamowana jest również endogenna resorpcja kości, co powoduje zwiększenie prawidłowej masy kostnej w porównaniu do zwierząt, którym nie podawano produktu leczniczego.

Doświadczenia na modelu zwierzęcym potwierdzają, że kwas ibandronowy jest silnie działającym inhibitorem aktywności osteoklastów. W badaniach przeprowadzonych na szczurach w okresie wzrostu nie stwierdzono żadnych cech zaburzenia mineralizacji, nawet po stosowaniu dawek 5000 razy większych, niż wymagane w leczeniu osteoporozy.

Zarówno codzienne, jak i przerywane (z wydłużonymi okresami przerw pomiędzy kolejnymi podaniami) długotrwałe podawanie produktu leczniczego u szczurów, psów i małp wiązało się z tworzeniem kości o prawidłowej jakości i utrzymanej lub zwiększonej odporności mechanicznej nawet wówczas, gdy stosowano dawki toksyczne. U ludzi potwierdzono skuteczność, zarówno codziennego, jak i przerywanego podawania kwasu ibandronowego z zachowaniem 9-10-tygodniowej przerwy bez leczenia, w badaniu klinicznym (MF 4411), w którym kwas ibandronowy wykazał skuteczność przeciwzłamaniową.

W badaniach na modelach zwierzęcych kwas ibandronowy powodował zmiany biochemiczne, wskazujące na zależne od dawki hamowanie resorpcji kostnej, obejmujące zmniejszenie wydalania w moczu biochemicznych wskaźników degradacji kolagenu kostnego (takich jak deoksyperydynolina, N-końcowe usieciowane telopeptydy kolagenu typu I (NTX)).

Zarówno codzienne, jak i przerywane (z zachowaniem 9-10-tygodniowej przerwy bez leczenia raz na kwartał) dawki doustne, jak również dożylna dawka kwasu ibandronowego stosowane u kobiet po menopauzie prowadziły do uzyskania zmian biochemicznych wskazujących na zależne od dawki zahamowanie resorpcji kości.

Dożylna podawanie produktu Bonviva prowadziło do obniżenia stężenia w surowicy telopeptydu C łańcucha alfa kolagenu typu I (CTX) w ciągu 3-7 dni od rozpoczęcia leczenia i prowadziło do zmniejszenia stężenia osteokalcyny w ciągu 3 miesięcy.

Przerwanie leczenia powoduje powrót do patologicznych wartości sprzed leczenia, typowych dla zwiększonej resorpcji kostnej związanej z osteoporozą po menopauzie.

W badaniach histologicznych biopsji kostnych pobranych po dwóch i trzech latach leczenia kobiet po menopauzie dawkami doustnymi kwasu ibandronowego w wysokości 2,5 mg na dobę i dożylnymi dawkami produktu leczniczego do 1 mg co 3 miesiące stwierdzono prawidłową jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji. Po dwóch latach stosowania produktu Bonviva w iniekcjach 3 mg również stwierdzono oczekiwane zmniejszenie obrotu kostnego, prawidłową jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji.

Skuteczność kliniczna

Należy wziąć pod uwagę niezależne czynniki ryzyka, takie jak: mała wartość BMD, wiek, występowanie złamań w przeszłości, występowanie złamań w wywiadzie rodzinnym, wysoki obrót kostny i niski wskaźnik masy ciała, w celu identyfikacji kobiet, u których zwiększone jest ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą.

Bonviva w iniekcjach po 3 mg podawanych co 3 miesiące

Gęstość mineralna kości (BMD)

W dwuletnim, randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu nad równoważnością leczenia (*ang. non-inferiority study*) (BM16550) obejmującym kobiety po menopauzie (1386 kobiet w wieku 55-80 lat) z osteoporozą (z wyjściową wartością BMD kręgosłupa lędźwiowego T-score poniżej -2,5 SD) wykazano, że podawanie produktu Bonviva w dawce 3 mg w iniekcjach dożylnych co 3 miesiące jest co najmniej równie skuteczne, jak podawanie kwasu ibandronowego doustnie w dawce 2,5 mg na dobę. Udowodniono to zarówno w analizie podstawowej po jednym roku, jak i w analizie potwierdzającej wykonanej po upływie dwóch lat (Tabela 2).

W analizie podstawowej danych z badania BM16550 wykonanej po jednym roku, jak i w analizie potwierdzającej wykonanej po upływie 2 lat wykazano, że dawka 3 mg podawana co 3 miesiące w iniekcjach jest co najmniej równoważna dawce doustnej 2,5 mg podawanej raz na dobę pod względem średniego wzrostu wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego, w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej (*ang. total hip*), szyjki kości udowej i krętarza (Tabela 2).

Tabela 2: Średnia względna zmiana wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego, całego pola szyjki kości udowej, szyjki kości udowej i krętarza po jednym roku (analiza podstawowa) i dwóch latach leczenia (populacja zgodna z protokołem) w badaniu BM 16550.

	Dane z analizy po jednym roku w badaniu BM 16550		Dane z analizy po dwóch latach w badaniu BM 16550	
Średnia względna zmiana względem wartości wyjściowej w % [95% CI]	kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=377)	Bonviva w iniekcji w dawce 3 mg co 3 miesiące (N=365)	kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=334)	Bonviva w iniekcji w dawce 3 mg co 3 miesiące (N=334)
Kręgosłup lędźwiowy L2- L4 BMD	3,8 [3,4; 4,2]	4,8 [4,5; 5,2]	4,8 [4,3; 5,4]	6,3 [5,7; 6,8]
BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
BMD szyjki kości udowej	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
BMD krętarza	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Co więcej, udowodniono przewagę produktu Bonviva podawanego w dawce 3 mg w iniekcjach co 3 miesiące nad kwasem ibandronowym stosowanym doustnie w dawce 2,5 mg raz na dobę pod względem wpływu na wzrost BMD kręgosłupa lędźwiowego w prospektywnie zaplanowanej analizie po jednym roku, $p<0,001$, i po dwóch latach, $p<0,001$.

W odniesieniu do BMD kręgosłupa lędźwiowego, u 92,1 % pacjentek otrzymujących 3 mg produktu leczniczego w iniekcjach podawanych co 3 miesiące stwierdzono wzrost lub utrzymanie na niezmienionym poziomie wartości BMD po 1 roku leczenia (tj. kobiety te odpowiedziały na terapię) w porównaniu do 84,9 % pacjentek otrzymujących lek doustnie w dawce 2,5 mg raz na dobę ($p=0,002$). Po 2 latach terapii zwiększenie lub utrzymanie dotychczasowego wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego stwierdzono u 92,8 % pacjentek otrzymujących iniekcje 3 mg i 84,7 % pacjentek otrzymujących lek w dawce 2,5 mg doustnie ($p=0,001$).

W odniesieniu do BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej, 82,3 % pacjentek otrzymujących 3 mg produktu leczniczego w iniekcjach podawanych co 3 miesiące odpowiedziało na leczenie po jednym roku w porównaniu do 75,1 % pacjentek otrzymujących produkt doustnie w

dawce 2,5 mg raz na dobę ($p=0,02$). Po 2 latach terapii zwiększenie lub utrzymanie dotychczasowego wskaźnika BMD całego bliższego odcinka trzonowego kości udowej stwierdzono u 85,6 % pacjentek otrzymujących iniekcje 3 mg i 77,0 % pacjentek otrzymujących produkt w dawce 2,5 mg doustnie ($p=0,004$).

Odsetek pacjentek, u których doszło do wzrostu lub utrzymania dotychczasowego wskaźnika BMD po jednym roku zarówno w przypadku kręgosłupa lędźwiowego, jak i całego pola kości udowej, wynosił 76,2 % w grupie otrzymującej iniekcje 3 mg podawane co 3 miesiące i 67,2 % w grupie otrzymującej lek w dawce 2,5 mg na doustnie ($p=0,007$). Po dwóch latach kryterium to spełniało 80,1 % oraz 68,8 % pacjentek odpowiednio w obu grupach ($p=0,001$).

Biochemiczne markery obrotu kostnego

We wszystkich punktach czasowych wykonywania pomiarów obserwowano klinicznie istotne obniżenie stężenia CTX w surowicy. Po 12 miesiącach mediana względnych zmian w stosunku do stanu wyjściowego wynosiła -58,6 % w przypadku schematu zakładającego dożylnie wstrzykiwanie produktu leczniczego w dawce 3 mg co 3 miesiące oraz -62,6 % w przypadku schematu zakładającego doustne podawanie produktu leczniczego w dawce 2,5 mg na dobę. Co więcej, 64,8 % pacjentek otrzymujących lek w dawce 3 mg co 3 miesiące w iniekcjach uznano za odpowiadające na terapię (przy czym odpowiedź definiowano jako zmniejszenie o ≥ 50 % w stosunku do wartości wyjściowej) w porównaniu do 64,9 % pacjentek otrzymujących lek w dawce 2,5 mg na dobę doustnie. Obniżenie stężenia surowiczego CTX utrzymało się przez okres 2 lat, przy czym ponad połowę pacjentek uznano za odpowiadające na leczenie w obu grupach terapeutycznych.

Na podstawie wyników badania BM 16550 uważa się, że produkt Bonviva w dożylniej dawce 3 mg podawanej co 3 miesiące co najmniej tak samo skutecznie zapobiega złamaniom, jak kwas ibandronowy podawany doustnie w schemacie dawkowania 2,5 mg na dobę.

Kwas ibandronowy w tabletkach w dawce 2,5 mg na dobę

W początkowym trzyletnim, randomizowanym, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym złamań (MF 4411) wykazano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych, stwierdzanych radiograficznie, morfometrycznie i klinicznie złamań kręgow (tabela 3). W badaniu tym oceniano kwas ibandronowy w doustnej dawce 2,5 mg raz na dobę i w przerywanej dawce 20 mg w ramach badanego schematu dawkowania. Kwas ibandronowy był przyjmowany na 60 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w danym dniu (przestrzegając przerwy między podaniem produktu leczniczego a posiłkiem). Do badania włączono kobiety w wieku od 55. do 80. roku życia, będące co najmniej 5 lat po menopauzie, u których wskaźnik BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa w co najmniej jednym kręgu lędźwiowym [L1-L4] był od -2 do -5 SD poniżej średniej przed menopauzą (ang. *T-score*) i u których stwierdzano od jednego do czterech złamań kręgow. Wszystkie pacjentki otrzymywały 500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D na dobę. Skuteczność leczenia oceniono u 2928 chorych. Wykazano, że stosowanie kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg na dobę powoduje istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych złamań kręgow. W czasie trzech lat trwania badania leczenie zmniejszyło występowanie nowych złamań rozpoznawanych radiograficznie o 62 % ($p=0,0001$). Po dwóch latach obserwowano zmniejszenie ryzyka względnego o 61 % ($p=0,0006$). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy po roku leczenia ($p=0,056$). Działanie zapobiegające złamaniom utrzymywało się w czasie trwania badania; nie stwierdzono żadnych oznak zmniejszania się tego działania z upływem czasu.

Częstość występowania jawnych klinicznie złamań kręgow również zmniejszyła się istotnie o 49 % po 3 latach ($p=0,011$). Silny wpływ leczenia na występowanie złamań kręgow odzwierciedlało również istotne statystycznie zmniejszenie utraty wzrostu, w porównaniu z placebo ($p<0,0001$).

Tabela 3: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF 4411 (%; 95 % CI)

	Placebo (N=974)	kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=977)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgów stwierdzone morfometrycznie		62 % (40,9; 75,1)
Występowanie nowych złamań kręgów stwierdzanych morfometrycznie	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgów		49 % (14,03; 69,49)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgów	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD – średnia zmiana, wobec wartości początkowych, w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej w 3. roku	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Działanie lecznicze kwasu ibandronowego oceniano także poddając analizie podgrupy chorych, u których początkowy wynik BMD (ang. BMD T-score) wynosił mniej niż - 2,5 (tabela 4). Zmniejszenie ryzyka złamań kręgów było zgodne z ryzykiem obserwowanym w całej populacji.

Tabela 4: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF 4411 (%; 95 % CI) u chorych z początkowym wynikiem BMD poniżej - 2,5 w odcinku lędźwiowym (ang. *BMD T-score*)

	Placebo (N=587)	kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=575)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgów stwierdzone morfometrycznie		59 % (34,5; 74,3)
Występowanie nowych złamań kręgów stwierdzanych morfometrycznie	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgów		50 % (9,49; 71,91)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgów	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej w 3. roku	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

W ogólnej populacji pacjentek uczestniczących w badaniu MF4411 nie zaobserwowano redukcji złamań pozakręgowych, jednak kwas ibandronowy podawany w dawce codziennej wykazał skuteczność w subpopulacji wysokiego ryzyka (wartość BMD szyjki kości udowej T-score < -3,0), gdzie zaobserwowano redukcję ryzyka złamań pozakręgowych o 69 %.

Stosowanie doustnej dawki 2,5 mg na dobę kwasu ibandronowego w tabletkach spowodowało stopniowe zwiększanie się BMD w kręgach i innych częściach układu kostnego.

Po trzech latach leczenia wartość BMD w kręgosłupie lędźwiowym zwiększyła się o 5,3 % w porównaniu z grupą placebo i o 6,5 % w stosunku do wartości początkowych. W porównaniu z wartościami początkowymi BMD zwiększyła się o 2,8 % w szyjce kości udowej, o 3,4 % w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej i o 5,5 % w krętarzu.

Badanie biochemicznych wskaźników obrotu metabolicznego kości (takich jak CTX w moczu czy osteokalcyna w surowicy) wykazało oczekiwane zmniejszanie do wartości sprzed menopauzy z osiągnięciem maksimum hamowania w okresie 3-6 miesięcy stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę.

Wcześniej, bo już po miesiącu od rozpoczęcia stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg, stwierdzono znamienne klinicznie zmniejszenie aktywności biochemicznych wskaźników resorpcji kości o 50 %.

Dzieci i młodzież (patrz punkty 4.2 i 5.2)

Produkt Bonviva nie był badany u dzieci i młodzieży, dlatego brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczność w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W wielu badaniach prowadzonych na zwierzętach i u ludzi wykazano, że podstawowe farmakologiczne działanie kwasu ibandronowego na kości nie jest bezpośrednio związane z rzeczywistym stężeniem leku w osoczu.

Stężenie kwasu ibandronowego w osoczu wzrasta w sposób proporcjonalny do dawki po dożylnym podaniu go w dawce od 0,5 mg do 6 mg.

Wchłanianie

Nie dotyczy.

Dystrybucja

Po pierwszym podaniu ogólnoustrojowym, kwas ibandronowy ulega szybkiemu wiązaniu przez kości lub jest wydalany z moczem. Pozorna, końcowa objętość dystrybucji leku u ludzi wynosi co najmniej 90 l i odsetek krążącej dawki leku, który dociera do tkanki kostnej szacowany jest na 40-50 %. Lek wiąże się z białkami osocza w 85-87 % (ocena na podstawie badań *in vitro* przy stężeniach terapeutycznych kwasu ibandronowego) i z tego powodu ryzyko wzajemnych interakcji z innymi produktami leczniczymi, z powodu wypierania, jest małe.

Metabolizm

Brak dowodów, że kwas ibandronowy jest metabolizowany u zwierząt i ludzi.

Eliminacja

Kwas ibandronowy jest usuwany z układu krążenia poprzez wbudowanie do tkanki kostnej (szacunkowo 40 - 50 % u kobiet po menopauzie), zaś pozostała część jest w formie niezmienionej wydalana przez nerki.

Zakres okresu półtrwania leku jest szeroki, a końcowy okres półtrwania mieści się w zakresie 10-72 godzin. Ponieważ obliczone wartości zależą w dużej mierze od czasu trwania badania, stosowanej dawki i wrażliwości metody oznaczeń, rzeczywisty końcowy okres półtrwania może być znacznie dłuższy, podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów. Początkowe stężenie leku w osoczu zmniejsza się szybko, osiągając 10 % wartości szczytowych w czasie do 3 godzin po podaniu dożylnym i do 8 godzin po podaniu doustnym.

Całkowity klirens kwasu ibandronowego jest mały; średnie wartości mieszczą się w zakresie 84-160 ml/min. Klirens nerkowy (około 60 ml/min u zdrowych kobiet po menopauzie) wynosi 50-60 % klirensu całkowitego i jest zależny od klirensu kreatyniny. Uważa się, że różnica pomiędzy pozornym klirensiem całkowitym i nerkowym związana jest z wychwytem leku w układzie kostnym.

Wydaje się, że sposób wydalania produktu nie obejmuje żadnego ze znanych kwasowych lub zasadowych systemów transportowych, biorących udział w eliminacji innych leków (patrz punkt 4.5). Ponadto kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów.

Farmakokinetyka w wybranych sytuacjach klinicznych

Płeć

Farmakokinetyka kwasu ibandronowego jest podobna u mężczyzn i kobiet.

Rasa

Nie ma dowodów jakiegokolwiek, klinicznie istotnej różnicy dotyczącej reakcji na kwas ibandronowy u ludności rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Dane dotyczące pacjentów rasy czarnej są ograniczone.

Chorzy z niewydolnością nerek

Klirens nerkowy kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością nerek różnego stopnia jest związany w sposób liniowy z klirensiem kreatyniny (CLcr).

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny równy lub większy niż 30 ml/min) nie ma konieczności zmiany dawkowania.

U osób z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), które otrzymywały doustnie 10 mg kwasu ibandronowego przez 21 dni, stężenie leku w surowicy było 2–3-krotnie większe, niż u osób z prawidłową czynnością nerek, zaś całkowity klirens kwasu ibandronowego wynosił 44 ml/min. Po dożylnym podaniu 0,5 mg kwasu ibandronowego klirens całkowity, nerkowy i pozanerkowy u chorych z ciężką niewydolnością nerek zmniejszał się odpowiednio o 67 %, 77 % i 50 %, jednak nie stwierdzono zmniejszenia tolerancji leku związanej ze zwiększeniem ekspozycji na lek. Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Bonviva u chorych z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4). Farmakokinetyka kwasu ibandronowego u osób z bardzo ciężką niewydolnością nerek była oceniana jedynie w niewielkiej grupie chorych leczonych hemodializami. Dlatego nie jest znana farmakokinetyka kwasu ibandronowego u osób, które nie są poddawane hemodializom. Ze względu na dostępność ograniczonej ilości danych kwas ibandronowy nie powinien być stosowany u chorych z krańcową niewydolnością nerek.

Chorzy z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2)

Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w eliminacji leku, który nie jest metabolizowany, ale jest wydalany przez nerki oraz ulega wychwytwowi przez tkankę kostną. Z tego względu nie ma konieczności zmiany dawkowania kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby.

Osoby w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2)

Podczas analiz wieloczynnikowych wiek nie był niezależnym czynnikiem w badaniach dotyczących jakichkolwiek parametrów farmakokinetycznych. Czynnikiem wieku należy brać pod uwagę jedynie w kontekście postępującego z wiekiem pogarszania się czynności nerek (patrz punkt dotyczący niewydolności nerek).

Dzieci i młodzież (patrz punkty 4.2 i 5.1)

Brak danych, dotyczących stosowania produktu Bonviva w tych grupach wiekowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie toksyczne, jak np. cechy uszkodzenia nerek, obserwowano u psów jedynie po dawkach uważanych za większe niż maksymalne dawki podawane ludziom i powinno mieć to niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

Działanie mutagenne /rakotwórcze

Nie stwierdzono żadnych oznak działania rakotwórczego. Badania genotoksyczności nie wykazały żadnych dowodów na aktywność genetyczną kwasu ibandronowego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie wykonano badań dotyczących schematu podawania leku raz na trzy miesiące. W badaniach, w których lek podawano codziennie dożylnie, nie stwierdzono żadnych dowodów bezpośredniego działania toksycznego na płód czy działania teratogenne kwasu ibandronowego u szczurów i królików. Dochodziło do zmniejszenia przyrostów masy ciała w pokoleniu F₁ u szczurów. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem podawanego doustnie kwasu ibandronowego w dawce 1 mg/kg/dobę i większej, stwierdzono wpływ na płodność w postaci zwiększonej liczby utrat zarodka przed zagnieżdżeniem w macicy. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem kwasu ibandronowego podawanego dożylnie stwierdzono zmniejszoną liczbę plemników przy stosowaniu dawki 0,3 i 1 mg/kg/dobę oraz zmniejszoną płodność po dawce 1 mg/kg/dobę u samców i 1,2 mg/kg/dobę u samic. Inne działania niepożądane kwasu ibandronowego w badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję były podobne, jak w całej klasie bisfosfonianów. Dotyczyły one zmniejszenia liczby miejsc zagnieżdżenia, utrudnienia naturalnego porodu (dystocja) i zwiększenia liczby odmienności trzewnych (zespół nerka-miednica-moczowód).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas octowy lodowaty
Sodu octan trójwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Bonviva w postaci roztworu do wstrzykiwań nie należy mieszać z roztworami zawierającymi wapń ani z innymi produktami leczniczymi podawanymi dożylnie.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka-strzykawka (5 ml) zawierająca 3 ml roztworu do wstrzykiwań jest wykonana z bezbarwnego szkła typu I, a szary korek tłoka i kapturek ochronny na końcówkę są wykonane z kauczuku butylowego laminowanego fluorokauczukiem.

Opakowanie zawiera 1 ampułko-strzykawkę i 1 igłę do wstrzykiwań lub 4 ampułkostrzykawki i 4 igły do wstrzykiwań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Gdy produkt leczniczy podaje się przez założony wcześniej zestaw do wlewów dożylnych, podawanymi wcześniej płynami mogą być wyłącznie albo roztwór soli fizjologicznej, albo 50 mg/ml

(5%) roztworu glukozy. Dotyczy to również roztworów stosowanych do przepłukiwania wenflonów i innych urządzeń.

Wszelkie niewykorzystane pozostałości roztworu do wstrzykiwania, jak również zużytą strzykawkę i igłę do wstrzykiwań należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Należy zminimalizować wprowadzanie produktów leczniczych do środowiska.

Należy ściśle przestrzegać poniższych zaleceń dotyczących używania i usuwania strzykawek i innych ostrych materiałów medycznych:

- Nigdy nie należy ponownie używać raz wykorzystanych igieł i strzykawek.
- Wszelkie wykorzystane igły i strzykawki należy umieścić w pojemniku na ostre przyrządy (pojemniki odporne na przebicie).
- Pojemniki te należy przechowywać poza zasięgiem dzieci.
- Nie należy wyrzucać pojemników z wykorzystanymi wyrobami medycznymi do domowego pojemnika na odpady.
- Zapelnione pojemniki należy usuwać zgodnie z lokalnymi wymaganiami lub zgodnie z zaleceniami służby zdrowia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lutego 2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 grudnia 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Tabletki powlekane:

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

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

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce:

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Podmiot odpowiedzialny zapewni wprowadzenie karty przypominającej dla pacjenta, dotyczącej martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bonviva 150 mg tabletki powlekane
Kwas ibandronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli jednosodowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Tabletki zawierają również laktozę. W celu uzyskania dokładniejszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
1 tabletki powlekana
3 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie należy ssać, żuć ani kruszyć tabletek
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Przyjmować raz na miesiąc
Do podawania doustnego

Miesiąc 1 __/__/ 3 tabletki powlekane
Miesiąc 2 __/__/ 3 tabletki powlekane
Miesiąc 3 __/__/ 3 tabletki powlekane
Należy zapisać datę przyjmowania tabletki

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (Exp)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/265/003 1 tabletka powlekana
EU/1/03/265/004 3 tabletki powlekane

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

bonviva 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister, opakowanie foliowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bonviva 150 mg tabletki powlekane
Kwas ibandronowy

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bonviva 3 mg roztwór do wstrzykiwań
Kwas ibandronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułko-strzykawka zawiera 3 mg kwasu ibandronowego w 3 ml roztworu (w postaci jednowodnej soli sodowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: sodu chlorek, kwas octowy lodowaty, sodu octan trójwodny, wodę do wstrzykiwań. W celu uzyskania dokładniejszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka + 1 igła do iniekcji
4 ampułko-strzykawki + 4 igły do iniekcji

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Wyłącznie do podawania dożylnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/265/005 1 ampułko-strzykawka
EU/1/03/265/006 4 ampułko-strzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Bonviva 3 mg, roztwór do wstrzykiwań
Kwas ibandronowy
Wyłącznie do podawania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 mg/3 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Bonviva

Tabletki powlekane 150 mg

Kwas ibandronowy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Bonviva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bonviva
3. Jak stosować lek Bonviva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Bonviva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Bonviva i w jakim celu się go stosuje

Bonviva należy do grupy leków nazywanych bisfosfonianami. Zawiera substancję czynną kwas ibandronowy.

Bonviva może odwrócić proces utraty tkanki kostnej poprzez zahamowanie utraty kości i zwiększenie masy kostnej u większości kobiet, które przyjmują ten lek, nawet jeśli one same nie są w stanie zauważyć lub wyczuć tej różnicy. Lek Bonviva może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia złamań kości. Zmniejszenie liczby złamań wykazano w przypadku złamań kręgow, ale nie w przypadku złamań szyjki kości udowej.

Lek Bonviva został przepisany w celu leczenia występującej w okresie pomenopauzalnym osteoporozy ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia złamań kości. Osteoporoza to choroba polegająca na zmniejszeniu gęstości i osłabieniu kości, co występuje często u kobiet po menopauzie. W okresie menopauzy jajniki przestają wydzielać żeński hormon – estrogen, którego działanie pozwala utrzymać prawidłową strukturę kości. Im wcześniej wystąpi menopauza u kobiety, tym większe jest u niej ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą.

Do innych czynników mogących zwiększać ryzyko wystąpienia złamań należą:

- niewystarczająca ilość wapnia i witaminy D w diecie
- palenie tytoniu lub nadmierne spożycie alkoholu
- niewystarczająca ilość spacerów lub innych ćwiczeń z obciążeniem
- występowanie osteoporozy w rodzinie.

Zdrowy styl życia również pomoże w osiągnięciu największych korzyści z leczenia. Oznacza to:

- stosowanie zrównoważonej diety bogatej w wapń i witaminę D
- spacerowanie lub inne ćwiczenia z obciążeniem
- niepalenie tytoniu i ograniczenie nadmiernego spożycia alkoholu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bonviva

Kiedy nie stosować leku Bonviva

- Jeśli pacjentka ma uczulenie na kwas ibandronowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjentki występują problemy z przełykiem/przewód, którym przechodzi pokarm, takie jak zwężenie lub utrudnione przełykanie.
- Jeśli pacjentka nie jest w stanie utrzymać pozycji stojącej lub siedzącej nieprzerwanie przynajmniej przez jedną godzinę (60 minut).
- **Jeśli u pacjentki występuje lub wystąpiło w przeszłości obniżenie stężenia wapnia we krwi.** Należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Działanie niepożądane zwane martwicą kości szczęki i (lub) żuchwy (uszkodzenie kości szczęki i (lub) żuchwy) było bardzo rzadko zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu leku Bonviva u pacjentów leczonych tym lekiem z powodu osteoporozy. Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy może wystąpić również po zakończeniu leczenia.

Ważne jest podjęcie działań zapobiegających rozwojowi martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy, ponieważ może być ona dolegliwością bolesną i trudną do wyleczenia. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy, należy zastosować odpowiednie środki ostrożności.

W przypadku pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie ibandronianem zgłaszano ponadto nietypowe złamania kości długich, takich jak kość przedramienia (łokciowa) i kość piszczelowa. Do złamań tych dochodzi po minimalnym urazie lub bez doznania urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból w miejscu złamania przed wystąpieniem pełnego złamania.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentka powinna poinformować lekarza/pielęgniarkę (pracownika służby zdrowia):

- jeśli ma jakiekolwiek choroby dotyczące jamy ustnej lub zębów, takie jak zły stan uzębienia, choroba dziąseł, lub planowana ekstrakcja zęba
- jeśli nie korzysta z rutynowej opieki stomatologicznej lub od dawna nie miał kontrolnych badań stomatologicznych
- jeśli pali tytoń (może to zwiększać ryzyko chorób stomatologicznych)
- jeśli była wcześniej leczona bisfosfonianem (stosowanym w leczeniu lub zapobieganiu chorobom kości)
- jeśli przyjmuje kortykosteroidy (np. prednizolon lub deksametazon)
- jeśli ma rozpoznane raka.

Lekarz może zalecić pacjentce zgłoszenie się na badanie stomatologiczne przed rozpoczęciem stosowania leku Bonviva.

Podczas leczenia należy utrzymywać należytą higienę jamy ustnej (obejmującą regularne mycie zębów) i zgłaszać się na rutynowe kontrolne badania stomatologiczne. Jeżeli pacjentka używa protez zębowych, należy zapewnić ich właściwe dopasowanie. Pacjentki w czasie leczenia stomatologicznego lub przed zabiegami stomatologicznymi (np. ekstrakcją zębów) powinny poinformować o tym lekarza prowadzącego oraz powiedzieć stomatologowi, że przyjmują lek Bonviva.

Jeśli u pacjentki wystąpią jakiekolwiek dolegliwości w obrębie jamy ustnej lub zębów, takie jak obłuzowanie zębów, ból lub obrzęk, niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym i lekarzem stomatologiem, ponieważ mogą to być objawy martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy.

U niektórych osób trzeba zachować szczególną ostrożność w czasie stosowania leku Bonviva. Dlatego, przed przyjęciem leku Bonviva należy skonsultować się ze swoim lekarzem:

- Jeśli występują jakiegokolwiek zaburzenia metabolizmu związków mineralnych (jak np. niedobór witaminy D).
- Jeśli nerki nie działają prawidłowo/ występują choroby nerek.
- Jeśli występują jakiegokolwiek problemy z przełykaniem lub trawieniem.

Może wystąpić podrażnienie, zapalenie lub owrzodzenie przełyku, często z objawami ostrego bólu w klatce piersiowej po przełknięciu posiłku i (lub) napoju, ostre nudności lub wymioty mogą się pojawić, szczególnie jeśli pacjentka nie wypła pełnej szklanki wody i (lub) położyła się po zażyciu leku Bonviva. Jeśli wystąpiły takie objawy, należy przerwać przyjmowanie leku Bonviva i niezwłocznie zgłosić się do lekarza (patrz punkt 3).

Dzieci i młodzież

Nie stosować leku Bonviva u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Lek Bonviva a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, a szczególnie o:

- **Preparatach uzupełniających zawierających wapń, magnez, żelazo lub glin**, ponieważ istnieje prawdopodobieństwo, że wpłyną one na skuteczność leku Bonviva.
- Kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) (w tym ibuprofen, diklofenak sodowy, naproksen) mogą podrażniać żołądek i jelita. Bonviva może wywierać podobne działanie. Należy zatem zachować szczególną ostrożność przyjmując leki przeciwbólowe lub przeciwzapalne podczas leczenia lekiem Bonviva.

Po połknięciu comiesięcznej tabletki leku Bonviva należy **przez 1 godzinę powstrzymać się od przyjmowania jakichkolwiek innych leków**, w tym leków stosowanych w niestrawności, preparatów uzupełniających wapń lub witaminy.

Stosowanie leku Bonviva z jedzeniem i piciem

Nie należy przyjmować leku Bonviva z pokarmem. Lek Bonviva przyjmowany z pokarmem jest mniej skuteczny.

Można pić wodę, ale nie należy pić żadnych innych napojów.

Po przyjęciu leku Bonviva, należy odczekać 1 godzinę przed przyjęciem jakiegokolwiek pokarmu lub innych napojów (patrz punkt 3: Jak stosować lek Bonviva).

Ciąża i karmienie piersią

Lek Bonviva należy przyjmować wyłącznie w czasie menopauzy i nie wolno go przyjmować kobietom, które mogą jeszcze urodzić dziecko.

Nie należy zażywać leku Bonviva w ciąży lub w okresie karmienia piersią.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Można prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny, ponieważ lek Bonviva nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Bonviva zawiera laktozę.

Jeżeli u pacjentki stwierdzono nietolerancję lub niezdolność trawienia niektórych cukrów, (np. nietolerancję galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy), należy o tym fakcie powiadomić lekarza przed przyjęciem leku.

3. Jak stosować lek Bonviva

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Bonviva to jedna tabletka raz na miesiąc.

Przyjmowanie tabletki raz na miesiąc

Ważne jest staranne przestrzeganie poniższych zaleceń. Zalecenia te zostały opracowane po to, aby tabletka leku Bonviva szybko znalazła się w żołądku, zmniejszając tym samym prawdopodobieństwo spowodowania podrażnienia.

- **Tabletkę leku Bonviva 150 mg należy przyjmować raz na miesiąc.**
- **Należy wybrać konkretny dzień miesiąca**, który będzie łatwy do zapamiętania. W celu przyjęcia tabletki leku Bonviva można wybrać tę samą datę (jak np.: pierwszy każdego miesiąca) lub ten sam dzień (jak np.: pierwsza niedziela każdego miesiąca). Należy wybrać termin, który będzie najlepiej odpowiadał przyzwyczajeniom.
- Lek Bonviva należy przyjmować po upływie, co **najmniej 6 godzin od spożycia** jakiegokolwiek posiłku lub napoju, z wyjątkiem wody
- Tabletkę leku Bonviva należy przyjmować
 - **rano po wstaniu z łóżka i**
 - **przed zjedzeniem lub wypiciem czegokolwiek** („na pusty żołądek”)
- **Tabletkę należy połknąć popijając pełną szklanką wody** (co najmniej 180 ml)

Nie popijać tabletki wodą o wysokiej zawartości wapnia, sokiem owocowym ani jakimkolwiek innym napojem. Jeśli istnieje obawa, że w wodzie z kranu jest wysokie stężenie wapnia (tzw. twarda woda), zaleca się stosować wodę o niskiej zawartości soli mineralnych.

- **Tabletkę połykać w całości** – nie żuć, nie rozgryzać i nie pozwolić jej rozpuścić się w jamie ustnej.
- **Przez następną godzinę (60 minut) po przyjęciu tabletki**
 - **nie kłaść się**; jeśli nie zostanie zachowana pozycja wyprostowana (stojąca lub siedząca), część leku może cofnąć się do przełyku



- **nic nie jeść**



- **nic nie pić** (z wyjątkiem wody, jeśli potrzeba)
- **nie przyjmować żadnych innych leków.**
- Po upływie godziny można przyjąć pierwszy w danym dniu posiłek i napój. Po zjedzeniu można się położyć i przyjąć inne leki, jeśli istnieje taka potrzeba.

Kontynuacja leczenia lekiem Bonviva

Istotne jest przyjmowanie leku Bonviva w każdym miesiącu, tak długo jak zaleca to lekarz. Po 5 latach przyjmowania leku Bonviva należy skonsultować się z lekarzem, w celu ustalenia czy powinno się kontynuować przyjmowanie leku Bonviva.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Bonviva

Jeśli pacjentka przez pomyłkę przyjmie więcej niż jedną tabletkę, powinna **wypić pełną szklankę mleka i natychmiast skontaktować się ze swoim lekarzem.**

Nie wywoływać wymiotów oraz nie przyjmować pozycji leżącej – może to spowodować podrażnienie przełyku przez lek Bonviva.

Pominięcie zastosowania leku Bonviva

- Jeśli pacjentka zapomni przyjąć tabletkę rano w zaplanowanym dniu, **nie wolno jej przyjmować** tabletki później w ciągu tego samego dnia. W takiej sytuacji należy sprawdzić kiedy wypada kolejne planowe przyjęcie następnej dawki:
- **Jeżeli pacjentka zapomni przyjąć tabletkę w zaplanowanym dniu, a kolejne planowe przyjęcie leku wypada zaledwie za 1 do 7 dni...**

Nigdy nie należy przyjmować dwóch tabletek leku Bonviva w ciągu tego samego tygodnia. Należy poczekać do dnia kolejnego planowego przyjęcia leku i zażyć tabletkę według ustalonego schematu, a następnie kontynuować przyjmowanie jednej tabletki na miesiąc w zaplanowane wcześniej dni zaznaczone w kalendarzu.

- **Jeżeli pacjentka zapomni przyjąć tabletkę w zaplanowanym dniu, a kolejne planowe przyjęcie leku wypada po więcej niż 7 dniach...** Należy zażyć jedną tabletkę rano następnego dnia po dniu, w którym pacjent przypomniał sobie o pominiętej dawce, a następnie kontynuować przyjmowanie jednej tabletki na miesiąc w zaplanowane wcześniej dni zaznaczone w kalendarzu.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiadomić pielęgniarkę lub lekarza, jeśli wystąpi jakiegokolwiek z poniższych ciężkich zdarzeń niepożądanych, gdyż może być niezbędna natychmiastowa pomoc medyczna:

Niezbyt często (mogą dotyczyć 1 na 100 osób)

- silny ból w klatce piersiowej, silny ból po połyknięciu pokarmu lub napoju, silne nudności lub wymioty, trudności w połykaniu. Może wystąpić ciężki stan zapalny przełyku jak również owrzodzenie lub zwężenie przełyku.

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1000 osób):

- świąd, obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, z trudnościami w oddychaniu.
- przewlekły ból i zapalenie oczu
- nowy ból, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie. Mogą wystąpić wczesne objawy wskazujące na możliwość nietypowych złamań kości udowej.

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć 1 na 10 000 osób)

- ból lub owrzodzenie jamy ustnej lub szczęki i (lub) żuchwy. Mogą wystąpić wczesne objawy poważnych problemów w obrębie szczęki (martwica (martwa tkanka kostna) w kości szczęki i (lub) żuchwy)

- Jeśli u pacjentki wystąpi ból ucha, wydzielina z ucha i (lub) zakażenie ucha, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Mogą to być objawy uszkodzenia tkanki kostnej w uchu
- poważne, potencjalnie zagrażające życiu reakcje alergiczne
- ciężkie niepożądane reakcje skórne.

Inne możliwe działania niepożądane

Często (mogą dotyczyć 1 na 10 osób)

- ból głowy
- zgaga, przykre odczucia podczas przełykania, ból żołądka lub brzucha (może być związany z zapaleniem żołądka), niestrawność, nudności, biegunka (luźne stolce)
- skurcze mięśni, sztywność stawów i kończyn
- objawy grypopodobne w tym gorączka, drżenia i dreszcze, uczucie dyskomfortu, zmęczenie, ból kości i poboлевania mięśni oraz stawów. Należy porozmawiać z pielęgniarką lub z lekarzem, jeśli jakikolwiek z objawów stanie się dokuczliwy lub trwa dłużej niż kilka dni
- wysypka.

Niezbyt często (mogą dotyczyć 1 na 100 osób)

- zawroty głowy
- wzdęcia z oddawaniem gazów (uczucie wzdęcia)
- ból pleców
- uczucie zmęczenia i wyczerpania
- napady astmy oskrzelowej
- objawy niskiego poziomu wapnia we krwi (hipokalcemia), m.in. skurcze mięśni lub spazmy, a także mrowienie odczuwane w palcach lub dookoła ust.

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1000 osób):

- zapalenie dwunastnicy (początkowy odcinek jelita cienkiego), powodujące bóle brzucha
- pokrzywka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Bonviva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Bonviva

- Substancją czynną leku jest kwas ibandronowy. Jedna tabletka zawiera 150 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli jednosodowej).
- Pozostałe składniki to:

rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, powidon, celuloza mikrokryształiczna, krospowidon, kwas stearynowy, krzemionka koloidalna bezwodna

otoczka tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), talk, makrogol 6000

Jak wygląda lek Bonviva i co zawiera opakowanie

Tabletki leku Bonviva są w kolorze białym do białawego o podłużnym kształcie, oznakowane na jednej stronie „BNVA”, na drugiej stronie „150”. Tabletki są dostarczane w blisterach zawierających 1 lub 3 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

JAK ZAPLANOWAĆ PRZYJMOWANIE LEKU BONVIVA

Dawka leku Bonviva to jedna tabletką raz na miesiąc. Należy wybrać konkretny dzień miesiąca, który będzie łatwy do zapamiętania:

- można wybrać tę samą datę (jak np.: pierwszy każdego miesiąca)
- lub ten sam dzień (jak np.: pierwsza niedziela każdego miesiąca).

Bardzo ważne jest, żeby przyjmować lek Bonviva co miesiąc.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Bonviva 3 mg roztwór do wstrzykiwań kwas ibandronowy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Bonviva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bonviva
3. Jak przyjmować lek Bonviva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Bonviva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Bonviva i w jakim celu się go stosuje

Bonviva należy do grupy leków nazywanych bisfosfonianami. Zawiera substancję czynną kwas ibandronowy.

Bonviva może odwrócić proces utraty tkanki kostnej poprzez zahamowanie utraty kości i zwiększenie masy kostnej u większości kobiet, które przyjmują ten lek, nawet jeśli one same nie są w stanie zauważyć lub wyczuć tej różnicy. Lek Bonviva może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia złamań kości. Zmniejszenie liczby złamań wykazano w przypadku złamań kręgow, ale nie w przypadku złamań szyjki kości udowej.

Lek Bonviva został przepisany w celu leczenia występującej w okresie pomenopauzalnym osteoporozy ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia złamań kości. Osteoporoza to choroba polegająca na zmniejszeniu gęstości i osłabieniu kości, co występuje często u kobiet po menopauzie. W okresie menopauzy jajniki przestają wydzielać żeński hormon – estrogen, którego działanie pozwala utrzymać prawidłową strukturę kości. Im wcześniej wystąpi menopauza u kobiety, tym większe jest u niej ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą.

Do innych czynników mogących zwiększać ryzyko wystąpienia złamań należą:

- niewystarczająca ilość wapnia i witaminy D w diecie
- palenie tytoniu lub nadmierne spożycie alkoholu
- niewystarczająca ilość spacerów lub innych ćwiczeń z obciążeniem
- występowanie osteoporozy w rodzinie.

Zdrowy styl życia również pomoże w osiągnięciu największych korzyści z leczenia. Oznacza to:

- stosowanie zrównoważonej diety bogatej w wapń i witaminę D
- spacer lub inne ćwiczenia z obciążeniem
- niepalenie tytoniu i ograniczenie nadmiernego spożycia alkoholu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bonviva

Kiedy nie przyjmować leku Bonviva

- **jeśli u pacjentki występuje lub wystąpiło w przeszłości obniżenie stężenia wapnia we krwi.** Należy wówczas poradzić się lekarza.

- jeśli pacjentka ma uczulenie na kwas ibandronowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Działanie niepożądane zwane martwicą kości szczęki i (lub) żuchwy (uszkodzenie kości szczęki i (lub) żuchwy) było bardzo rzadko zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu leku Bonviva u pacjentów leczonych tym lekiem z powodu osteoporozy. Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy może wystąpić również po zakończeniu leczenia.

Ważne jest podjęcie działań zapobiegających rozwojowi martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy, ponieważ może być ona dolegliwością bolesną i trudną do wyleczenia. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy, należy zastosować odpowiednie środki ostrożności.

W przypadku pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie ibandronianem zgłaszano ponadto nietypowe złamania kości długich, takich jak kość przedramienia (łokciowa) i kość piszczelowa. Do złamań tych dochodzi po minimalnym urazie lub bez doznania urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból w miejscu złamania przed wystąpieniem pełnego złamania.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentka powinna poinformować lekarza/pielęgniarkę (pracownika służby zdrowia):

- jeśli ma jakiekolwiek choroby dotyczące jamy ustnej lub zębów, takie jak zły stan uzębienia, choroba dziąseł, lub planowana ekstrakcja zęba
- jeśli nie korzysta z rutynowej opieki stomatologicznej lub od dawna nie przechodził kontrolnych badań stomatologicznych
- jeśli pali tytoń (może to zwiększać ryzyko chorób stomatologicznych)
- jeśli była wcześniej leczona bisfosfonianem (stosowanym w leczeniu lub zapobieganiu chorobom kości)
- jeśli przyjmuje kortykosteroidy (np. prednizolon lub deksametazon)
- jeśli ma rozpoznane raka.

Lekarz może zalecić pacjentce zgłoszenie się na badanie stomatologiczne przed rozpoczęciem stosowania leku Bonviva.

Podczas leczenia należy utrzymywać należytą higienę jamy ustnej (obejmującą regularne mycie zębów) i zgłaszać się na rutynowe kontrolne badania stomatologiczne. Jeżeli pacjent używa protez zębowych, należy zapewnić ich właściwe dopasowanie. Pacjentki w czasie leczenia stomatologicznego lub pacjentki przed zabiegami stomatologicznymi (np. ekstrakcją zębów) powinny poinformować o tym lekarza prowadzącego oraz powiedzieć stomatologowi, że przyjmują lek Bonviva.

Jeśli u pacjentki wystąpią jakiekolwiek dolegliwości w obrębie jamy ustnej lub zębów, takie jak obłuzowanie zębów, ból lub obrzęk, niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym i lekarzem stomatologiem, ponieważ mogą to być objawy martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy.

U niektórych pacjentek trzeba zachować szczególną ostrożność w czasie stosowania leku Bonviva. Należy poinformować lekarza przed przyjęciem leku Bonviva:

- Jeśli kiedykolwiek występowały choroby nerek, niewydolność nerek lub konieczne było stosowanie dializ lub jeżeli u pacjenta występują jakiekolwiek inne choroby, które mogą niekorzystnie wpływać na nerki
- Jeśli występują jakiekolwiek zaburzenia metabolizmu związków mineralnych (jak np. niedobór witaminy D)
- W trakcie przyjmowania produktu Bonviva należy przyjmować suplementy wapnia i witaminy D. Jeżeli jest to niemożliwe, należy o tym poinformować lekarza
- Jeśli pacjentka ma choroby serca i lekarz zalecił, aby ograniczyć spożycie płynów.

W grupie pacjentek leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie, odnotowano przypadki poważnych, czasem śmiertelnych, reakcji alergicznych. Jeżeli u pacjentki wystąpi jeden z następujących objawów: duszność/trudności w oddychaniu, uczucie ściskania w gardle, obrzęk języka, zawroty głowy, uczucie utraty świadomości, zaczerwienienie lub obrzęk twarzy, wysypka na ciele, nudności i wymioty, powinna ona natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę (patrz punkt 4).

Dzieci i młodzież

Nie wolno stosować leku Bonviva u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Lek Bonviva a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Bonviva należy przyjmować wyłącznie w czasie menopauzy i nie wolno go przyjmować kobietom, które mogą jeszcze urodzić dziecko.

Nie należy zażywać leku Bonviva w ciąży ani w okresie karmienia piersią.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Można prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny, ponieważ uważa się, że lek Bonviva nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Stężenie sodu w leku Bonviva wynosi poniżej 1 mmol (23 mg) w jednej dawce (3 ml), co praktycznie można potraktować, jako brak zawartości sodu.

3. Jak przyjmować lek Bonviva

Zalecana dawka produktu Bonviva w zastrzykach wynosi 3 mg (1 ampułko-strzykawka) co 3 miesiące.

Zastrzyk powinien być podawany dożylnie przez lekarza lub przez wykwalifikowaną/przeszkoloną pielęgniarkę. Nie należy wykonywać zastrzyku samodzielnie.

Roztwór w zastrzykach można podawać wyłącznie dożylnie. Nie wolno stosować go w żaden inny sposób.

Kontynuacja przyjmowania leku Bonviva

Aby uzyskać jak największe korzyści z leczenia, istotne jest przyjmowanie leku Bonviva co 3 miesiące, tak długo jak zaleca to lekarz. Bonviva działa leczniczo w osteoporozie tak długo, jak długo lek ten jest przyjmowany, nawet jeżeli pacjent nie stwierdza i nie odczuwa różnicy. Po 5 latach przyjmowania leku Bonviva należy skonsultować się z lekarzem, w celu ustalenia, czy powinno się kontynuować przyjmowanie leku Bonviva.

Konieczne jest również przyjmowanie suplementów wapnia i witaminy D, zgodne z zaleceniami lekarza.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Bonviva

Może dojść do obniżenia stężenia wapnia, fosforanów lub magnezu we krwi. Lekarz może podjąć działania mające na celu skorygowanie tego typu zmian i może podać zastrzyk zawierający te substancje mineralne.

Pominięcie zastrzyku leku Bonviva

Należy umówić się na wizytę w celu jak najszybszego przyjęcia zastrzyku leku. Następnie należy wrócić do przyjmowania zastrzyków co 3 miesiące od daty przyjęcia ostatniego zastrzyku.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiadomić pielęgniarkę lub lekarza, jeśli wystąpi którekolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych gdyż może być niezbędna natychmiastowa pomoc medyczna:

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1000 osób):

- świąd, obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, z trudnościami w oddychaniu
- przewlekły ból i zapalenie oczu (jeśli są długotrwałe)
- nowy ból, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie. Mogą wystąpić wczesne objawy wskazujące na możliwość nietypowych złamań kości udowej.

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć 1 na 10 000 osób)

- ból lub owrzodzenie jamy ustnej lub szczęki i (lub) żuchwy. Mogą wystąpić wczesne objawy poważnych problemów w obrębie szczęki (martwica (martwa tkanka kostna) w kości szczęki i (lub) żuchwy)
- jeśli u pacjentki wystąpi ból ucha, wydzielina z ucha i (lub) zakażenie ucha, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Mogą to być objawy uszkodzenia tkanki kostnej w uchu
- poważne, potencjalnie zagrażające życiu reakcje alergiczne (patrz punkt 2)
- ciężkie niepożądane reakcje skórne.

Inne możliwe działania niepożądane

Często (mogą dotyczyć 1 na 10 osób)

- ból głowy
- ból żołądka (takie jak zapalenie żołądka) lub ból brzucha, niestrawność, nudności, biegunka (luźne stolce) lub zaparcie
- ból mięśni, stawów lub pleców
- uczucie zmęczenia i wyczerpania
- objawy grypopodobne w tym gorączka, drżenia i dreszcze, uczucie dyskomfortu, zmęczenie, ból kości i poboлевania mięśni oraz stawów. Należy porozmawiać z pielęgniarką lub z lekarzem, jeśli jakkolwiek z objawów stanie się dokuczliwy lub trwa dłużej niż kilka dni
- wysypka.

Niezbyt często (mogą dotyczyć 1 na 100 osób)

- zapalenie żyły
- ból lub rana w miejscu wstrzyknięcia
- ból kości
- uczucie osłabienia
- napady astmy oskrzelowej
- objawy niskiego poziomu wapnia we krwi (hipokalcemia), m.in. skurcze mięśni lub spazmy, a także mrowienie odczuwane w palcach lub dookoła ust.

Rzadko (mogą dotyczyć 1 na 1000 osób):

- pokrzywka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Bonviva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Ten produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na strzykawce po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Osoba wykonująca zastrzyk powinna usunąć wszelkie niewykorzystane pozostałości leku i wyrzucić zużytą strzykawkę i igłę do odpowiedniego pojemnika na tego typu odpady.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Bonviva

- Substancją czynną leku jest kwas ibandronowy. Każda ampułko-strzykawka zawiera 3 mg kwasu ibandronowego w 3 ml roztworu (w postaci jednowodnej soli sodowej).
- Pozostałe składniki to: sodu chlorek, kwas octowy, sodu octan trójwodny, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Bonviva i co zawiera opakowanie

Bonviva 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest klarownym, bezbarwnym roztworem. Każda ampułko-strzykawka zawiera 3 ml roztworu. Bonviva jest dostępna w opakowaniach: 1 ampułko-strzykawka i 1 igła do wstrzykiwań lub 4 ampułko-strzykawki i 4 igły do wstrzykiwań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

INFORMACJA DLA PERSONELU MEDYCZNEGO

W celu uzyskania dokładniejszych informacji należy się zapoznać z treścią charakterystyki produktu leczniczego.

Sposób podawania roztworu Bonviva 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawkach:

Produkt Bonviva 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawkach należy wstrzykiwać dożylnie w ciągu 15-30 sekund.

Roztwór ma działanie drażniące, w związku z czym należy go podawać wyłącznie drogą dożylną. W przypadku przypadkowego wstrzyknięcia go do tkanek wokół żyły u pacjentki może wystąpić miejscowe podrażnienie, ból i zapalenie w miejscu wstrzyknięcia.

Produktu Bonviva 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawkach **nie wolno** mieszać z roztworami zawierającymi wapń (takimi jak: roztwór Ringera z dodatkiem mleczanów, sól wapniowa heparyny) ani z innymi lekami podawanymi dożylnie. Gdy produkt Bonviva podaje się przez założony wcześniej zestaw do wlewów dożylnych, podawanymi wcześniej płynami mogą być wyłącznie albo roztwór soli fizjologicznej, albo 50 mg/ml (5 %) roztwór glukozy.

Pominięcie dawki:

W razie pominięcia dawki następną iniekcję leku należy wykonać tak szybko, jak to jest możliwe. Kolejne wstrzyknięcia leku należy planować co 3 miesiące od daty ostatniej iniekcji.

Przedawkowanie:

Brak szczegółowych informacji na temat leczenia przedawkowania produktu Bonviva.

Na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy możemy oczekiwać, że przedawkowanie dożylnej postaci leku może spowodować hipokalcemię, hipofosfatemię i hipomagnezemię, co może wywołać parestezje. W ciężkich przypadkach może być konieczne podanie odpowiednich dawek glukonianu wapnia, fosforanu potasu lub sodu, jak również siarczanu magnezu we wlewie dożylnym.

Informacje ogólne:

Stosowanie produktu Bonviva 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawkach, podobnie jak stosowanie innych bisfosfonianów podawanych dożylnie, może powodować przemijające podwyższenie stężenia wapnia w surowicy.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Bonviva należy ocenić i wyrównać niedobór wapnia i inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego. U wszystkich pacjentek ważne jest zapewnianie odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D. Wszyscy chorzy muszą otrzymywać uzupełniające produkty wapnia i witaminy D.

Pacjentki ze współwystępującymi schorzeniami lub stosujące inne leki, które mogą wywierać niekorzystne działanie na nerki, powinny być poddawane regularnym kontrolom zgodnym z najlepszymi zasadami sztuki lekarskiej w trakcie leczenia.

Wszelkie niewykorzystane pozostałości roztworu do wstrzykiwań, jak również zużytą strzykawkę i igłę do wstrzykiwań, należy usunąć zgodnie z miejscowymi wymaganiami.

Aneks IV

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia(-ów) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Biorąc pod uwagę raport oceniający PRAC dotyczący raportów PSUR dotyczących kwasu ibandronowego, ibandronianu sodu, wnioski naukowe CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących hipokalcemii ze zgłoszeń spontanicznych, w tym w niektórych przypadkach bliskiego związku czasowego, pozytywnego odstawienia leku oraz faktu, że hipokalcemia stanowi zidentyfikowane ryzyko dla kwasu ibandronowego, PRAC uważa, że związek przyczynowy między kwasem ibandronowym a hipokalcemią jest przyjęty. PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów zawierających kwas ibandronowy (wskazanie osteoporotyczne (Bonviva)).

Aktualizacja punktu 4.8 ChPL w celu dodania hipokalcemii ADR z częstością niezbyt częstą. Ulotka dołączona do opakowania została odpowiednio zaktualizowana.

CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi przedstawionymi przez PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia(-ów) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących kwasu ibandronowego, ibandronianu sodu, CHMP jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających kwas ibandronowy, ibandronian sodu pozostaje niezmieniony, z zastrzeżeniem proponowanych zmian w drukach informacyjnych.

CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.