

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bonviva 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

vsebuje 154,6 mg brezvodne laktoze (enakovredno 162,75 mg laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Filmsko obložene tablete so bele do sivo bele barve, podolgovate oblike z oznako "BNVA" na eni strani in "150" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje osteoporoze pri postmenopavznih ženskah s povečanim tveganjem za zlome (glejte poglavje 5.1).

Dokazano je bilo zmanjšanje tveganja za vretenčne zlome, učinkovitosti pri zlomih stegneničnega vratu pa niso ugotovili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena 150-mg filmsko obložena tableta na mesec. Tableto je priporočeno vzeti na isti datum v mesecu.

Zdravilo Bonviva je treba vzeti zjutraj na prazen želodec (najmanj 6 ur brez obroka) in 1 uro pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače, ki ni voda (glejte poglavje 4.5), ali zaužitjem drugih peroralnih zdravil ali dodatkov (vključno s kalcijem).

Če bolnik odmerek izpusti, mu je treba svetovati, naj vzame eno 150-mg tableto zdravila Bonviva naslednje jutro potem, ko se spomni, razen če je do naslednjega načrtovanega odmerka manj kot 7 dni. Bolnik naj nadaljuje jemanje odmerka enkrat na mesec na prvotno izbrani dan.

Če je do naslednjega načrtovanega odmerka manj kot 7 dni, naj bolnik počaka do tega odmerka in nadaljuje jemanje ene tablete enkrat na mesec po prvotnem načrtu.

Bolnik ne sme vzeti dveh tablet v enem tednu.

Če vnos s hrano ni zadosten, morajo bolniki prejemati dodatke kalcija, vitamina D ali obojega (glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.5).

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z difosfonati še ni določeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Bonviva je treba periodično ponovno oceniti glede na koristi in tveganja za posameznega bolnika, še posebno po 5 letih ali več uporabe.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično okvaro

Uporaba zdravila Bonviva pri bolnikih s kreatininskim očistkom pod 30 ml/min zaradi malo kliničnih izkušenj ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro, ki imajo očistek kreatinina enak ali večji kot 30 ml/min, prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Bolniki z jetrno okvaro

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki (>65 let)

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrični bolniki

Uporaba zdravila Bonviva pri otrocih, mlajših od 18 let, ni smotrna. Zdravila Bonviva pri tej populaciji bolnikov niso proučevali (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

- Tablete je treba pogoltniti cele, s kozarcem vode (180 do 240 ml), bolnik mora pri tem stati ali pokončno sedeti. Vode z visoko koncentracijo kalcija se ne sme uporabljati. Če obstaja skrb, da je v vodi iz pipe visok delež kalcija (trda voda), je priporočljivo uporabljati ustekleničeno vodo z nizko vsebnostjo mineralov.
- Po zaužitju zdravila Bonviva bolniki 1 uro ne smejo leči.
- Voda je edina tekočina, ki jo lahko bolnik zaužije z zdravilom Bonviva.
- Bolniki tablet ne smejo žvečiti ali sesati, ker lahko pride do ulceracije žrela.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na ibandronsko kislino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- Hipokalcemija
- Nenormalnosti požiralnika, ki podaljšajo praznjenje požiralnika, kot npr. striktura ali ahalazija
- Nesposobnost stati ali pokončno sedeti vsaj 60 minut

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipokalcemija

Obstoječo hipokalcemijo je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bonviva. Učinkovito je treba zdraviti tudi ostale motnje presnove kosti in mineralov. Zadosten vnos kalcija in vitamina D je pomemben za vse bolnike.

Bolezni prebavil

Peroralni difosfonati lahko povzročijo lokalno draženje sluznice zgornjega dela prebavil. Zaradi možnih dražečih učinkov ter možnega poslabšanja predhodne bolezni je treba zdravilo Bonviva pri bolnikih z aktivnimi obolenji zgornjega dela prebavil (npr. potrjenim Barrettovim požiralnikom, disfagijo, drugimi boleznimi požiralnika, gastritisom, duodenitisom ali razjedami) uporabljati previdno.

Pri bolnikih, ki so prejeli peroralne difosfonate, so poročali o neželenih učinkih, kot so ezofagitis, razjede požiralnika in erozije požiralnika; le-ti so bili v nekaterih primerih hudi in so zahtevali hospitalizacijo, redko so jih spremljale krvavitve ali posledična striktura ali perforacija požiralnika. Tveganje za resne neželene učinke v požiralniku je večje pri bolnikih, ki se ne držijo navodil za uporabo in/ali ki peroralne difosfonate po pojavu simptomov draženja požiralnika jemljejo še naprej. Bolniki morajo skrbno prebrati navodila za uporabo in jim biti sposobni slediti (glejte poglavje 4.2). Zdravniki morajo biti pozorni na znake ali simptome, ki opozarjajo na možno reakcijo v požiralniku, bolnikom pa je treba naročiti, da naj v primeru če se pri njih pojavijo disfagija, odinofagija,

retrosternalna bolečina ali novonastala ali poslabšana zgaga, prekinejo zdravljenje z zdravilom Bonviva in poiščejo zdravniško pomoč.

Čeprav v okviru nadzorovanih kliničnih preskušanj niso opazili povečanega tveganja pri uporabi peroralnih difosfonatov, so v obdobju po prihodu na trg poročali o razjedah želodca in dvanajstnika; nekateri primeri so bili hudi in z zapleti.

Ker nesteroidna protivnetna zdravila in difosfonate povezujejo z gastrointestinalnim draženjem, je pri sočasnem peroralnem jemanju teh zdravil potrebna previdnost.

Osteonekroza čeljustnic

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Bonviva za zdravljenje osteoporoze, so v obdobju po prihodu zdravila na trg zelo redko poročali o osteonekrozi čeljustnic (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z nezaceljenimi odprtimi lezijami mehkih tkiv v ustih je treba odložiti začetek zdravljenja ali začetek novega ciklusa zdravljenja.

Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bonviva priporočljivo opraviti zobozdravniški pregled z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi in oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri vsakem posameznem bolniku.

Pri oceni bolnikovega tveganja za razvoj osteonekroze čeljustnic je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- potentnost zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (večje tveganje pri visoko potentnih učinkovinah), pot uporabe (večje tveganje pri parenteralni uporabi) in kumulativni odmerek zdravila, ki zavira resorpcijo kosti;
- sočasna prisotnost raka ali drugih bolezni (na primer anemije, koagulopatije, okužbe), kajenje;
- sočasno zdravljenje: kortikosteroidi, kemoterapija, zaviralci angiogeneze, obsevanje glave in vratu;
- slaba ustna higiena, parodontalna bolezen, slabo prileganje proteze, zobozdravstvene bolezni v anamnezi, invazivni zobozdravstveni poseg, npr. izdrtje zoba.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj med zdravljenjem z zdravilom Bonviva skrbijo za dobro ustno higieno in redno opravljajo preglede pri zobozdravniku, v primeru simptomov v ustni votlini, kot so majavost zob, bolečina, otekline, slabo celjenje ali izcedek iz ran, pa naj takoj obvestijo zdravnika. Invazivne zobozdravstvene posege se lahko med zdravljenjem opravi le po temeljitem razmisleku, zlasti se jim je treba izogibati v času blizu termina prejema zdravila Bonviva.

Za bolnike, pri katerih se razvije osteonekroza čeljustnic, morata načrt zdravljenja v tesnem sodelovanju pripraviti lečeči zdravnik in zobozdravnik oziroma oralni kirurg, ki ima izkušnje z zdravljenjem osteonekroze čeljustnic. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Bonviva, dokler se stanje ne popravi in zmanjša vpliv ostalih dejavnikov tveganja, če je to mogoče.

Osteonekroza zunanjšega sluhovoda

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o osteonekrozi zunanjšega sluhovoda, predvsem v povezavi z dolgotrajnim zdravljenjem. Možni dejavniki tveganja za osteonekrozo zunanjšega sluhovoda vključujejo uporabo steroidov, kemoterapijo in/ali lokalne dejavnike tveganja, kot so okužbe ali poškodbe. O možnosti za osteonekrozo zunanjšega sluhovoda je treba razmisliti pri bolnikih, ki prejemajo difosfonate in imajo simptome bolezni ušes, vključno s kroničnimi vnetji ušes.

Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z

difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati sporočijo kakršnekoli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice (glejte poglavje 4.8).

Atipičen zlom drugih dolgih kosti

Pri bolnikih, ki so se zdravili dolgotrajno, so prav tako poročali o atipičnih zlomih drugih dolgih kosti, kot sta podlahtnica in golenica. Kot atipični zlomi stegenice, pride tudi do teh zlomov po minimalnih poškodbah ali brez njih, pri nekaterih bolnikih pa se pred prezentacijo popolnega zloma pojavi prodromalna bolečina. V primerih zloma podlahtnice je lahko to povezano s ponavljajočo stresno obremenitvijo, ki je povezana z dolgotrajno uporabo pripomočkov za hojo (glejte poglavje 4.8).

Ledvična okvara

Zaradi malo kliničnih izkušenj zdravila Bonviva ne priporočamo bolnikom, ki imajo kreatininski očistek manjši kot 30 ml/min (glejte poglavje 5.2).

Intoleranca za galaktozo

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje med zdravilom in hrano

Peroralna biološka uporabnost ibandronske kisline je v prisotnosti hrane večinoma zmanjšana. Posebno pripravki, ki vsebujejo kalcij, vključno z mlekom, in druge večvalentne katione (kot so aluminij, magnezij, železo) lahko vplivajo na absorpcijo zdravila Bonviva, kar je v skladu z ugotovitvami študij na živalih. Zato morajo bolniki jemati zdravilo Bonviva zjutraj na prazen želodec (vsaj 6 ur brez obroka), po zaužitju zdravila Bonviva pa morajo biti še 1 uro tešči (glejte poglavje 4.2).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Presnovna medsebojna delovanja niso verjetna, ker ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoencimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450 (glejte poglavje 5.2). Ibandronska kislina se izloča le z renalno ekskrecijo in ni podvržena biotransformaciji.

Dodatki kalcija, antacidi in nekatera peroralna zdravila, ki vsebujejo večvalentne katione

Dodatki kalcija, antacidi in nekatera peroralna zdravila, ki vsebujejo večvalentne katione (kot so aluminij, magnezij, železo), lahko vplivajo na absorpcijo zdravila Bonviva, zato bolniki najmanj 6 ur pred ter še 1 uro po zaužitju zdravila Bonviva ne smejo jemati drugih peroralnih zdravil.

Acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila

Ker so acetilsalicilna kislina, nesteroidna protivnetna zdravila in difosfonati povezani z draženjem prebavil, je med sočasnim dajanjem potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Antagonisti histaminskih receptorjev H₂ in zaviralci protonске črpalke

Od več kot 1.500 bolnikov, vključenih v študijo BM 16549, ki je primerjala mesečno jemanje ibandronske kisline z dnevnim, je po enem letu 14 % bolnikov uporabljalo antagoniste histaminskih receptorjev H₂ ali zaviralce protonске črpalke, po dveh letih pa 18 % bolnikov. Pri teh bolnikih je bila incidenca neželenih učinkov v zgornjem delu prebavil podobna pri tistih, ki so se zdravili z zdravilom Bonviva 150 mg enkrat na mesec ali ibandronsko kislino 2,5 mg vsak dan.

Pri zdravih moških prostovoljcih in ženskah v postmenopavzi je intravensko apliciran ranitidin zvečal biološko uporabnost ibandronske kisline za približno 20 %, kar je verjetno posledica zmanjšane kislosti želodca. Ker je to zvečanje v mejah normalne variabilnosti biološke uporabnosti ibandronske

kislina, pri sočasnem jemanju zdravila Bonviva z antagonisti histaminskih receptorjev H2 ali drugimi zdravili, ki zvečajo pH želodca, prilagajanje odmerkov ni potrebno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Bonviva lahko uporabljajo samo ženske v postmenopavzi, ženske v rodni dobi pa ga ne smejo uporabljati.

Ni zadostnih podatkov o uporabi ibandronske kisline pri nosečnicah. Študije na podganah so pokazale določen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Bonviva se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se ibandronska kislina izloča v materino mleko. Študije pri podganah v laktaciji so pokazale, da je po intravenskem dajanju v mleku prisotna majhna količina ibandronske kisline. Zdravila Bonviva se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

O vplivu ibandronske kisline pri ljudeh ni podatkov. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah, v katerih so ibandronsko kislino dajali peroralno, je ta zmanjšala plodnost. V študijah pri podganah z uporabo intravenske poti je ibandronska kislina zmanjšala plodnost pri velikih dnevniških odmerkih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Glede na farmakodinamske in farmakokinetične lastnosti ter poročane neželene učinke pričakujemo, da zdravilo Bonviva nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najbolj resni poročani neželeni učinki so anafilaktične reakcije/šok, atipični zlomi stegenice, osteonekroza čeljustnic, draženje prebavil, vnetje oči (glejte odstavek »Opis izbranih neželenih učinkov« in poglavje 4.4).

Najpogosteje poročani neželeni učinki so artralgijski simptomi, podobni gripi. Ti simptomi so značilno povezani s prvim odmerkom, ponavadi so kratkotrajni, blagi do zmerno močni in ponavadi izginejo z nadaljevanjem zdravljenja brez posegov v samo zdravljenje (glejte odstavek »Bolezen, podobna gripi«).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

V preglednici 1 je celoten seznam znanih neželenih učinkov. Varnost peroralnega zdravljenja z ibandronsko kislino 2,5 mg na dan so proučevali v 4 s placebom kontroliranih kliničnih študijah pri 1.251 bolnikih; velika večina bolnikov je sodelovala v ključni triletni študiji zlomov (MF 4411).

V dveletni študiji pri ženskah z osteoporozo v postmenopavzi (BM 16549) je bila celokupna varnost zdravila Bonviva 150 mg enkrat na mesec in ibandronske kisline 2,5 mg enkrat na dan podobna. Celoten delež bolnikov, pri katerih se je pojavil neželeni učinek, je bil 22,7 % za zdravilo Bonviva 150 mg enkrat na mesec po enem letu in 25,0 % po dveh letih. V večini primerov prekinitev zdravljenja ni bila potrebna.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti po MedDRA. Glede na pogostnost so neželeni učinki opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, ki so se pojavili pri postmenopavznih ženskah, ki so v študijah faze III BM16549 in MF4411 ter po prihodu zdravila na trg prejemale zdravilo Bonviva 150 mg enkrat na mesec ali ibandronsko kislino 2,5 mg na dan.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znano
Bolezni imunskega sistema		poslabšanje astme	preobčutljivostna reakcija	anafilaktična reakcija/šok*†	
Presnovne in prehranske motnje		hipokalcemija†			
Bolezni živčevja	glavobol	omotica			
Očesne bolezni			vnetje oči*†		
Bolezni prebavil*	ezofagitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, dispepsija, diareja, abdominalna bolečina, navzea	ezofagitis, vključno z ezofagealnimi ulceracijami ali zožitvami ter disfagijo, bruhanje, flatulenca	duodenitis		
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj		angioedem, edem obraza, urtikarija	Stevens-Johnsonov sindrom†, multiformni eritem†, bulozni dermatitis†	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, mialgija, mišičnoskeletna bolečina, mišični krči, mišičnoskeletna otrplost	bolečina v hrbtu	atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice†	osteonekroza čeljustnic*†, osteonekroza zunanlega sluhovoda (neželeni učinek skupine difosfonatov)†	Atipični zlomi dolgih kosti, ki niso stegenica
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolezen, podobna gripi*	utrujenost			

*Za nadaljnje informacije glejte spodnje besedilo.

†Odkrito po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki v prebavilih

Bolniki z anamnezo bolezni prebavil, vključno s peptično razjedo brez nedavne krvavitve ali hospitalizacije, dispepsijo ali refluksom, urejenim z zdravili, so bili vključeni v študijo z odmerjanjem enkrat na mesec. Razlik v incidenci neželenih učinkov v zgornjem delu prebavil pri teh bolnikih glede na jemanje 150 mg enkrat na mesec ali 2,5 mg enkrat na dan ni bilo.

Bolezen, podobna gripi

Gripi podobna bolezen vključuje neželene učinke, o katerih so poročali kot o reakciji akutne faze ali simptomih, vključno z mialgijo, artralgijo, povišano telesno temperaturo, mrzlico, utrujenostjo, slabostjo, izgubo apetita ali bolečino v kosteh.

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so poročali predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot je ibandronska kislina (glejte poglavje 4.4). Pri zdravljenju z ibandronsko kislino so poročali o primerih osteonekroze čeljustnic v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Atipični subtrohanterični in diafizni zlomi stegenice

Čprav patofiziologija ni gotova, dokazi epidemioloških študij kažejo povečano tveganje za atipične subtrohanterične in diafizne zlome stegenice med dolgotrajnim zdravljenjem z difosfonati zaradi postmenopavzne osteoporozе, še posebej po treh do petih letih uporabe. Absolutno tveganje za atipični subtrohanterični in diafizni zlom dolgih kosti (neželena učinek skupine difosfonatov) ostaja zelo nizek.

Vnetje oči

Pri zdravljenju z difosfonati, vključno z ibandronsko kislino, so poročali o vnetnih stanjih oči, kot so uveitis, episkleritis, skleritis. V nekaterih primerih ti dogodki niso prenehali, dokler niso difosfonatov ukinili.

Anafilaktična reakcija/šok

Pri bolnikih, zdravljenih z ibandronsko kislino, dano intravensko, so poročali o primerih anafilaktične reakcije/šoku, vključno z dogodki s smrtnim izidom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnih informacij o zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Bonviva ni na voljo. Glede na podatke o tej skupini zdravil lahko preveliko peroralno odmerjanje povzroči neželene učinke v zgornjem delu prebavil (kot so razdražen želodec, dispepsija, ezofagitis, gastritis ali razjeda) ali hipokalcemijo. Za vezavo zdravila Bonviva je treba zaužiti mleko ali antacide, neželene učinke pa zdravimo simptomatično. Zaradi nevarnosti draženja požiralnika bruhanja ne smemo izzvati, bolnik pa mora ostati v povsem pokončnem položaju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje bolezni kosti, difosfonati. Oznaka ATC: M05BA06.

Mehanizem delovanja

Ibandronska kislina je visoko učinkovit difosfonat iz skupine dušik vsebujočih difosfonatov, ki selektivno delujejo na kostno tkivo in specifično zavirajo osteoklastno aktivnost brez neposrednega vpliva na proces tvorbe kosti. Ibandronska kislina ne vpliva na zbiranje osteoklastov. Ibandronska kislina povzroči progresivno čisto povečanje kostne mase in zmanjša incidenco zlomov, tako da pri ženskah v postmenopavzi zmanjša povečano razmerje med razgradnjo in tvorbo kosti in ga približa razmerju pred menopavzo.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamični učinek ibandronske kisline je zaviranje resorpcije kosti. *In vivo* ibandronska kislina preprečuje eksperimentalno povzročeno razgradnjo kosti zaradi prenehanja delovanja žlez, retinoidov, tumorjev ali ekstraktov tumorjev. Pri mladih (hitro rastočih) podganah je prav tako prišlo do zaviranja endogene resorpcije kosti, kar je v primerjavi z nezdravljenimi živalmi povečalo normalno kostno maso.

Živalski modeli potrjujejo, da je ibandronska kislina visoko učinkovit zaviralec osteoklastne aktivnosti. Pri rastočih podganah niso našli dokazov o motnji mineralizacije tudi pri odmerkih, ki so bili 5.000-krat večji od odmerkov, potrebnih za zdravljenje osteoporoze.

Tako dnevno kot intermitentno (s podaljšanimi premori brez odmerkov) dolgotrajno dajanje zdravila podganam, psom in opicam je bilo povezano s tvorbo nove kosti normalne kakovosti, mehanska moč pa je bila ohranjena ali celo povečana tudi pri toksičnih odmerkih. Pri ljudeh je bila učinkovitost tako dnevne kot intermitentnega dajanja ibandronske kisline z 9- do 10-tedenskim premorom brez odmerka potrjena v kliničnem preskušanju (MF 4411), v katerem je ibandronska kislina dokazala učinkovitost proti zlomom.

Pri živalskih modelih je ibandronska kislina povzročila biokemične spremembe, ki kažejo na od odmerka odvisno zaviranje resorpcije kosti, vključno s supresijo urinarnih biokemičnih označevalcev razgradnje kostnega kolagena (kot so deoksipiridinolin in navzkrižni N-telopeptidi kolagena tipa I (NTX)).

V fazi I bioekvivalenčne študije pri 72 ženskah v postmenopavzi, ki so prejemale 150 mg peroralno vsakih 28 dni, skupno štiri odmerke, je bila inhibicija serumskega CTX po prvem odmerku opazna že 24 ur po odmerku (mediana inhibicije 28 %) z mediano maksimalne inhibicije (69 %), opaženo 6 dni pozneje. Po tretjem in četrtem odmerku je bila mediana maksimalne inhibicije 6 dni po odmerku 74 % z zmanjšanjem na mediano inhibicije 56 % po 28 dneh po četrtem odmerku. Brez nadaljnega odmerjanja pride do izgube supresije biokemičnih označevalcev resorpcije kosti.

Klinična učinkovitost

Pri prepoznavanju žensk s povečanim tveganjem za osteoporotični zlom moramo upoštevati neodvisne dejavnike tveganja, kot so na primer nizka mineralna kostna gostota, starost, obstoj predhodnih zlomov, družinska obremenjenost z zlomi, visoko razmerje med razgradnjo in tvorbo kosti in nizek indeks telesne mase.

Bonviva 150 mg enkrat na mesec

Mineralna kostna gostota (MKG)

Zdravilo Bonviva 150 mg enkrat na mesec se je v povišanju MKG izkazalo za najmanj enako učinkovito kakor ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan v dveletni dvojno slepi, multicentrični študiji (BM 16549) pri ženskah z osteoporozo v postmenopavzi (izhodiščna T-vrednost MKG ledvene hrbtenice pod $-2,5$ SD). To je bilo dokazano v primarni analizi po enem letu in v potrditveni analizi v končni točki po dveh letih (Preglednica 2).

Preglednica 2: Povprečna relativna sprememba od izhodiščne vrednosti MKG ledvene hrbtenice, kolka, femoralnega vratu in trohantra po enem letu (primarna analiza) in dveh letih zdravljenja (populacija po protokolu) v študiji BM 16549.

	Enoletni podatki iz študije BM 16549		Dveletni podatki iz študije BM 16549	
	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 318)	Bonviva 150 mg enkrat na mesec (n = 320)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 294)	Bonviva 150 mg enkrat na mesec (n = 291)
Povprečna relativna sprememba od izhodiščne vrednosti % [95-% interval zaupanja]				
MKG ledvene hrbtenice 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]
MKG kolka	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]

	Enoletni podatki iz študije BM 16549		Dveletni podatki iz študije BM 16549	
MKG femoralnega vratu	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
MKG trohantra	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

Zdravilo Bonviva 150 mg enkrat na mesec se je izkazalo za boljše kakor ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan v povišanju MKG ledvene hrbtenice v prospektivno načrtovani analizi po enem letu, $p = 0,002$, in dveh letih, $p < 0,001$.

Po enem letu (primarna analiza) se je 91,3 % ($p = 0,005$) bolnikom, ki so prejeli zdravilo Bonviva 150 mg enkrat na mesec, MKG lumbalne hrbtenice povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti (bolniki, odzivni na povišanje MKG) v primerjavi s 84,0 % bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 2,5 mg na dan. Po dveh letih je bilo odzivnih 93,5 % bolnikov ($p = 0,004$), ki so prejeli zdravilo Bonviva 150 mg enkrat na mesec, in 86,4 % bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 2,5 mg enkrat na dan.

MKG kolka se je po enem letu povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti pri 90,0 % ($p < 0,001$) bolnikov, ki so prejeli 150 mg enkrat na mesec, in 76,7 % bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 2,5 mg na dan. Po dveh letih se je MKG kolka povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti pri 93,4 % bolnikov ($p < 0,001$), ki so prejeli zdravilo Bonviva 150 mg enkrat na mesec, in 78,4 % bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 2,5 mg enkrat na dan.

Če upoštevamo strožji kriterij, ki združuje MKG ledvene hrbtenice in kolka, je bilo po enem letu odzivnih 83,9 % ($p < 0,001$) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Bonviva 150 mg enkrat na mesec, in 65,7 % bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 2,5 mg na dan. Po dveh letih je 87,1 % ($p < 0,001$) bolnikov, ki so prejeli 150 mg enkrat na mesec, in 70,5 % bolnikov, ki so prejeli 2,5 mg na dan, zadostilo kriterijem za odzivnost.

Biokemični označevalci kostne premene

Klinično pomembno zmanjšanje serumskih vrednosti CTX so opazili ob merjenju v vseh časovnih obdobjih, to je po 3, 6, 12 in 24 mesecih. Po enem letu (primarna analiza) je bila mediana relativne spremembe od izhodiščne vrednosti -76% za zdravilo Bonviva 150 mg enkrat na mesec in -67% za ibandronsko kislino 2,5 mg enkrat na dan. Po dveh letih je bila mediana relativne spremembe -68% za mesečno odmerjanje 150 mg in -62% za dnevno odmerjanje 2,5 mg.

Po enem letu je bilo odzivnih 83,5 % bolnikov ($p = 0,006$), ki so prejeli zdravilo Bonviva 150 mg enkrat na mesec, in 73,9 % bolnikov, ki so jemali ibandronsko kislino 2,5 mg enkrat na dan, odzivnost so definirali kot $\geq 50\%$ zmanjšanje od izhodišča. Po dveh letih je bilo odzivnih 78,7 % bolnikov ($p = 0,002$), ki so prejeli 150 mg enkrat na mesec, in 65,6 % bolnikov, ki so jemali 2,5 mg enkrat na dan.

Glede na rezultate študije BM 16549 pričakujemo, da je zdravilo Bonviva 150 mg enkrat na mesec najmanj enako učinkovito v preprečevanju zlomov kakor ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan.

Ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan

V prvotni triletni randomizirani, dvojno slepi, s placebom primerjani študiji zlomov (MF 4411) so ugotovili statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje incidence novih zlomov vretenc, določeno radiografsko, morfometrično ali klinično (preglednica 3). V tej študiji so proučevali ibandronsko kislino v peroralnem odmerku 2,5 mg na dan in 20 mg intermitentno kot raziskovalno odmerjanje. Ibandronsko kislino so bolniki vzeli 60 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače (z obdobjem brez zaužite hrane in pijače po odmerku). Študija je vključevala ženske, stare od 55 do 80 let, ki so bile vsaj 5 let v postmenopavzi in ki so imele MKG ledvene hrbtenice 2 do 5 SD pod povprečno vrednostjo pred menopavzo (T-vrednost) pri vsaj enem vretencu (L1-L4) ter so imele enega do štiri predhodnih zlomov vretenc. Vse bolnice so prejemale 500 mg kalcija in 400 i.e.

vitamina D na dan. Učinkovitost so proučevali pri 2.928 bolnicah. Dajanje 2,5 mg ibandronske kisline na dan je povzročilo statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje incidence novih zlomov vretenc. Ta shema je v triletni študiji zmanjšala pojavnost novih zlomov vretenc, določeno radiografsko, za 62 % ($p = 0,0001$). Zmanjšanje relativnega tveganja za 61 % so opazili po 2 letih ($p = 0,0006$). Po 1 letu zdravljenja niso opazili statistično značilne razlike ($p = 0,056$). Učinek proti zlomom je trajal med celotno študijo. Znakov upadanja tega učinka v tem času ni bilo. Incidenca kliničnih zlomov vretenc je bila značilno zmanjšana za 49 % ($p = 0,011$). Močan vpliv na zlome vretenc se je kazal tudi s statistično značilno manjšo izgubo telesne višine v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$).

Preglednica 3: Rezultati 3-letne študije zlomov MF 4411 (% , 95-% interval zaupanja).

	placebo (n = 974)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 977)
Zmanjšanje relativnega tveganja za nove zlome vretenc (določeno morfometrično)		62 % (40,9; 75,1)
Incidenca novih zlomov vretenc (določeno morfometrično)	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Zmanjšanje relativnega tveganja za klinične zlome vretenc		49 % (14,03; 69,49)
Incidenca kliničnih zlomov vretenc	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost za ledveno hrbtenico po 3 letih	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost kolka po 3 letih	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Učinek zdravljenja z ibandronsko kislino so nadalje proučevali v analizi podskupine bolnikov, katerih T-vrednost MKG ledvene hrbtenice je bila na začetku zdravljenja pod $-2,5$. Zmanjšanje relativnega tveganja za zlome vretenc je bilo zelo skladno s tistimi, ki so ga opazili v celotni populaciji.

Preglednica 4: Rezultati 3-letne študije zlomov MF 4411 (% , 95-% interval zaupanja) za bolnike, ki so imeli na začetku zdravljenja T-vrednost MKG ledvene hrbtenice pod $-2,5$.

	placebo (n = 587)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 575)
Zmanjšanje relativnega tveganja za nove zlome vretenc (določeno morfometrično)		59 % (34,5; 74,3)
Incidenca novih zlomov vretenc (določeno morfometrično)	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Zmanjšanje relativnega tveganja za klinične zlome vretenc		50 % (9,49; 71,91)
Incidenca novih zlomov vretenc	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost za ledveno hrbtenico po 3 letih	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost kolka po 3 letih	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

V celotni populaciji bolnikov v študiji MF4411 niso opazili zmanjšanja nevretenčnih zlomov, ugotovili pa so, da je bila ibandronska kislina enkrat na dan učinkovita pri podskupini bolnikov z visokim tveganjem (T-vrednost MKG stegneničnega vratu pod -3,0), kjer se je tveganje za nevretenčne zlome zmanjšalo za 69 %.

Zdravljenje z 2,5 mg na dan je povzročilo progresivno zvečanje MKG vretenc in nevretenčnih delov skeleta.

Porast MKG ledvene hrbtenice je po 3 letih v primerjavi s placebom znašal 5,3 %, v primerjavi z izhodiščno vrednostjo pa 6,5 %. V primerjavi z izhodiščno vrednostjo je porast mineralne kostne gostote znašal za stegnenični vrat 2,8 %, za kolk 3,4 % in 5,5 % za trohanter.

Biokemični označevalci kostne premene (kot so urinarni CTX in serumski osteokalcin) so pokazali pričakovan vzorec supresije do vrednosti pred menopavzo, največjo supresijo so dosegli po 3 do 6 mesecih.

Klinično pomembno 50-% zmanjšanje biokemičnih označevalcev kostne resorpcije so opazili že en mesec po začetku zdravljenja z 2,5 mg ibandronske kisline.

Po prekinitvi zdravljenja so patološke vrednosti zvišane kostne resorpcije, povezane s postmenopavzno osteoporozo spet enake kot pred začetkom zdravljenja.

Histološka analiza biopsij kosti po dveh in treh letih zdravljenja žensk v postmenopavzi je pokazala normalno kakovost kosti in odsotnost motenj mineralizacije.

Pediatrični bolniki (glejte poglavji 4.2 in 5.2)

Zdravila Bonviva pri pediatričnih bolnikih niso proučevali, zato za to skupino bolnikov ni na voljo podatkov o učinkovitosti in varnosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Primarni farmakološki učinki ibandronske kisline na kosti niso neposredno povezani z dejanskimi plazemskimi koncentracijami, kar so pokazale številne študije pri živalih in ljudeh.

Absorpcija

Po peroralnem jemanju je absorpcija ibandronske kisline v zgornjem delu gastrontestinalnega trakta hitra, plazemske koncentracije naraščajo do peroralnega vnosa 50 mg v odvisnosti od odmerka, pri večjih vnosih pa so opazili večje poraste plazemskih koncentracij od sorazmernih z odmerkom. Najvišje plazemske koncentracije so bile med postom dosežene v času od 0,5 ure do 2 ur (mediana časa 1 ura), absolutna biološka uporabnost je bila okoli 0,6-%. Obseg absorpcije je pri sočasnem jemanju hrane ali pijače (druge kot voda) zmanjšan. Pri sočasnem jemanju ibandronske kisline s standardnim zajtrkom se biološka uporabnost zmanjša za okoli 90 % v primerjavi z biološko uporabnostjo, ki so jo opazili pri bolnikih po postu. Če vzamemo ibandronsko kislino 60 minut pred prvim obrokom, biološka uporabnost ni pomembno zmanjšana. Če zaužijemo hrano ali pijačo, preden je minilo 60 minut od jemanja ibandronske kisline, sta zmanjšana biološka uporabnost in porast MKG.

Porazdelitev

Po prvotni sistemski izpostavljenosti se ibandronska kislina hitro veže v kostno tkivo ali pa se izloči skozi ledvice. Pri ljudeh znaša navidezni končni volumen porazdelitve najmanj 90 l, količina odmerka, ki doseže kosti, je ocenjena na 40 do 50 % odmerka, ki je v krvnem obtoku. Vezava na plazemske beljakovine pri ljudeh je približno 85- do 87-% (določeno *in vitro* pri terapevtskih koncentracijah), zato je medsebojno delovanje z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja malo verjetno.

Biotransformacija

Ni dokazov, da bi se ibandronska kislina pri ljudeh in živalih presnavljala.

Izločanje

Absorbiran delež ibandronske kisline se iz sistemskega krvnega obtoka v kostno tkivo odstrani z absorpcijo (ocenjeno na 40 do 50 % pri ženskah v postmenopavzi), ostanek pa se izloči skozi ledvice v nespremenjeni obliki. Neabsorbirani delež ibandronske kisline se izloči nespremenjen s fecesom.

Razpon opaženih navideznih razpolovnih časov je širok. Navidezni končni razpolovni čas je v splošnem v razponu od 10 do 72 ur. Ker so izračunane vrednosti precej odvisne od trajanja študije, uporabljenega odmerka in občutljivosti metode, je pravi končni razpolovni čas verjetno precej daljši, kar je skupno vsem difosfonatom. Zgodnje plazemske koncentracije hitro padejo, 10 % največje vrednosti dosežejo 3 ure po intravenskem dajanju in 8 ur po peroralnem dajanju.

Skupni očistek ibandronske kisline je majhen, povprečna vrednost znaša od 84 do 160 ml/min. Ledvični očistek (okoli 60 ml/min pri zdravih ženskah v postmenopavzi) znaša okoli 50 do 60 % celotnega očistka in je povezan s kreatininskim očistkom. Razlika med navideznim celokupnim in ledvičnim očistkom kaže na prevzem v kostno tkivo.

Poti izločanja ne vključujejo znanih kislinskih ali bazičnih transportnih sistemov, ki sodelujejo pri izločanju drugih zdravilnih učinkovin. Dodatno ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoencimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Spol

Biološka uporabnost in farmakokinetika ibandronske kisline sta pri moških in ženskah podobni.

Rasa

Za klinično pomembne medetnične razlike v razpoložljivosti ibandronske kisline med Azijci in Kavkazijci ni dokazov. Na voljo je zelo malo podatkov za bolnike afriškega porekla.

Bolniki z ledvično okvaro

Renalni očistek ibandronske kisline pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične okvare je v linearni odvisnosti od kreatininskega očistka.

Za bolnike z blago ali zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina (CLcr) enak ali večji kot 30 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno, kar se je pokazalo v študiji BM 16549, kjer je večina bolnikov imela blažjo do zmerno ledvično okvaro.

Bolniki s hudo motnjo ledvičnega delovanja (CLcr manjši kot 30 ml/min), ki so prejeli peroralno 10 mg ibandronske kisline na dan 21 dni, so imeli 2- do 3-krat višje plazemske koncentracije kot osebe z normalno ledvično funkcijo. Celokupni očistek ibandronske kisline je bil pri teh bolnikih 44 ml/min. Po intravenskem dajanju odmerka 0,5 mg se je pri bolnikih s hudo ledvično okvaro celokupni očistek zmanjšal za 67 %, ledvični očistek za 77 %, neledvični očistek pa za 50 %. Zaradi povečane izpostavljenosti pa ni prišlo do zmanjšanja prenašanja zdravila. Zaradi omejenih kliničnih izkušenj jemanje zdravila Bonviva pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni priporočljivo (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.4). Farmakokinetike ibandronske kisline pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki jih niso zdravili s hemodializo, niso proučevali. Ker je farmakokinetika ibandronske kisline pri tej skupini bolnikov neznana, ibandronske kisline pri njih ne smemo uporabljati.

Bolniki z jetrno okvaro (glejte poglavje 4.2)

Za bolnike z jetrno okvaro za ibandronske kisline ni farmakokinetičnih podatkov. Jetra niso pomembna za očistek ibandronske kisline, ker se ne presnavlja, ampak izloča z renalno ekskrecijo in vstopanjem v kostno tkivo. Za bolnike z jetrno okvaro prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Starejši bolniki (glejte poglavje 4.2)

Multivariantna analiza je pokazala, da starost za vse preizkušane farmakokinetične parametre ni neodvisen dejavnik. Ker se ledvična funkcija z leti zmanjšuje, je to edini dejavnik, ki ga je treba upoštevati (glejte odstavek glede ledvične okvare).

Pediatrični bolniki (glejte poglavji 4.2 in 5.1)

O uporabi zdravila Bonviva pri tej skupini bolnikov ni podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksične učinke, na primer znake poškodbe ledvic, so opazili pri psih samo pri izpostavljenosti, ki je močno presežala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Mutagenost/kancerogenost:

Kancerogenega potenciala niso opazili. Študije genotoksičnosti ne kažejo genetske aktivnosti ibandronske kisline.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja:

Pri podganah in kuncih, ki so peroralno prejeli ibandronsko kislino, niso opazili neposrednih škodljivih vplivov na plod ali teratogenega delovanja. Pri ekstrapolaciji izpostavljenosti, ki je 35-krat presejala izpostavljenost pri človeku, na razvoj F₁ potomcev podgan niso opazili škodljivih vplivov. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah s peroralnim dajanjem je vpliv na plodnost predstavljal povečana izguba pred vgnezditevijo pri odmerkih 1 mg/kg/dan ali večjih. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah z intravenskim dajanjem pa je ibandronska kislina zmanjšala število semenčic pri odmerkih 0,3 in 1 mg/kg/dan in zmanjšala plodnost samcev pri odmerku 1 mg/kg/dan in samic pri 1,2 mg/kg/dan. Neželeni učinki ibandronske kisline v študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah so bili pričakovano značilni za to skupino zdravil (difosfonati). Vključujejo zmanjšano število vsaditvenih mest, motnje naravnega poroda (distocija) in zvečano število visceralnih sprememb (ledvični pieloureterni sindrom).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
povidon
mikrokristalna celuloza
krospovidon
stearinska kislina
brezvoden koloidni silicijev dioksid

Obloga tablete

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
smukec
makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete Bonviva 150 mg so na voljo v pretisnih omotih (iz PVC/PVDC, aluminijeve folije) z 1 ali 3 tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Izpust farmacevtskih izdelkov v okolje je treba zmanjšati na najnižjo možno raven.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. februar 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 18. december 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Bonviva 3 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata) v 3 ml raztopine.

Koncentracija ibandronske kisline v raztopini za injiciranje je 1 mg na ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje osteoporoze pri postmenopavznih ženskah s povečanim tveganjem za zlome (glejte poglavje 5.1).

Dokazano je bilo zmanjšanje tveganja za vretenčne zlome, učinkovitosti pri zlomih stegneničnega vratu pa niso ugotovili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Bonviva, je treba izročiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek ibandronske kisline je 3 mg v obliki intravenske injekcije, ki jo dajemo 15 do 30 sekund, vsake 3 mesece.

Bolniki morajo prejemati dodatke kalcija in vitamina D (glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.5).

Če bolnik odmerek izpusti, mu je treba injekcijo dati takoj, ko je mogoče. Nato moramo injekcije dajati vsake 3 mesece od dneva zadnje.

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z difosfonati še ni določeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Bonviva je treba periodično ponovno oceniti glede na koristi in tveganja za posameznega bolnika, še posebno po 5 letih ali več uporabe.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično okvaro

Uporaba zdravila Bonviva v obliki injekcije pri bolnikih s serumskim kreatininom nad 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ali s kreatininskim očistkom (izmerjenim ali ocenjenim) pod 30 ml/min zaradi malo kliničnih podatkov iz študij, ki so vključevale take bolnike, ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro, ki imajo serumski kreatinin enak ali manjši kot 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ali očistek kreatinina (izmerjen ali ocenjen) enak ali večji kot 30 ml/min, prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Bolniki z jetrno okvaro

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki (> 65 let)

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrični bolniki

Uporaba zdravila Bonviva pri otrocih, mlajših od 18 let, ni smotrna. Zdravila Bonviva pri tej populaciji bolnikov niso proučevali (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Za intravensko uporabo v 15 do 30 sekundah, vsake tri mesece.

Zdravilo moramo dajati izključno intravensko (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na ibandronsko kislino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- Hipokalcemija

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Napake pri aplikaciji

Potrebna je previdnost, da injekcije zdravila Bonviva ne damo intraarterijsko ali paravensko, ker lahko poškodujemo tkivo.

Hipokalcemija

Zdravilo Bonviva lahko, tako kot drugi difosfonati, ki jih dajemo intravensko, povzroči prehodno zmanjšanje serumskih vrednosti kalcija.

Obstoječo hipokalcemijo je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bonviva v obliki injekcije. Pred začetkom zdravljenja je treba učinkovito zdraviti tudi ostale motnje presnove kosti in mineralov.

Vsi bolniki morajo prejemati ustrezne dodatke kalcija in vitamina D.

Anafilaktična reakcija/šok

Pri bolnikih, zdravljenih z ibandronsko kislino, dano intravensko, so poročali o primerih anafilaktične reakcije/šoku, vključno z dogodki s smrtnim izidom.

Pri dajanju intravenske injekcije zdravila Bonviva mora biti na voljo ustrezna medicinska podpora in nadzor. Če pride do pojavnosti anafilaktične ali druge hude preobčutljivostne/alergijske reakcije, takoj prekinite z injiciranjem in začnite z ustreznim zdravljenjem.

Ledvična okvara

Bolnike, ki imajo sočasno še druge bolezni ali jemljejo zdravila z možnimi neželenimi učinki za ledvice, je treba med zdravljenjem redno spremljati v skladu z dobro zdravniško prakso.

Zaradi omejenih kliničnih izkušenj zdravila Bonviva v obliki injekcije ne priporočamo bolnikom, ki imajo serumski kreatinin nad 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ali kreatininski očistek, manjši kot 30 ml/min (glejte poglavje 4.2 in poglavje 5.2).

Bolniki s srčno okvaro

Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za srčno popuščanje, se je treba izogibati pretirani hidraciji.

Osteonekroza čeljustnic

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Bonviva za zdravljenje osteoporoze, so v obdobju po prihodu zdravila na trg zelo redko poročali o osteonekrozi čeljustnic (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z nezaceljenimi odprtimi lezijami mehkih tkiv v ustih je treba odložiti začetek zdravljenja ali začetek novega ciklusa zdravljenja.

Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bonviva priporočljivo opraviti zobozdravniški pregled z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi in oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri vsakem posameznem bolniku.

Pri oceni bolnikovega tveganja za razvoj osteonekroze čeljustnic je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- potentnost zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (večje tveganje pri visoko potentnih učinkovinah), pot uporabe (večje tveganje pri parenteralni uporabi) in kumulativni odmerek zdravila, ki zavira resorpcijo kosti;
- sočasna prisotnost raka ali drugih bolezni (na primer anemije, koagulopatije, okužbe), kajenje;
- sočasno zdravljenje: kortikosteroidi, kemoterapija, zaviralci angiogeneze, obsevanje glave in vratu;
- slaba ustna higiena, parodontalna bolezen, slabo prileganje proteze, zobozdravstvene bolezni v anamnezi, invazivni zobozdravstveni poseg, npr. izdrtje zoba.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj med zdravljenjem z zdravilom Bonviva skrbijo za dobro ustno higieno in redno opravljajo preglede pri zobozdravniku, v primeru simptomov v ustni votlini, kot so majavost zob, bolečina, oteklina, slabo celjenje ali izcedek iz ran, pa naj takoj obvestijo zdravnika. Invazivne zobozdravstvene posege se lahko med zdravljenjem opravi le po temeljitem razmisleku, zlasti se jim je treba izogibati v času blizu termina prejema zdravila Bonviva.

Za bolnike, pri katerih se razvije osteonekroza čeljustnic, morata načrt zdravljenja v tesnem sodelovanju pripraviti lečeči zdravnik in zobozdravnik oziroma oralni kirurg, ki ima izkušnje z zdravljenjem osteonekroze čeljustnic. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Bonviva, dokler se stanje ne popravi in zmanjša vpliv ostalih dejavnikov tveganja, če je to mogoče.

Osteonekroza zunanjšega sluhovoda

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o osteonekrozi zunanjšega sluhovoda, predvsem v povezavi z dolgotrajnim zdravljenjem. Možni dejavniki tveganja za osteonekrozo zunanjšega sluhovoda vključujejo uporabo steroidov, kemoterapijo in/ali lokalne dejavnike tveganja, kot so okužbe ali poškodbe. O možnosti za osteonekrozo zunanjšega sluhovoda je treba razmisliti pri bolnikih, ki prejemajo difosfonate in imajo simptome bolezni ušes, vključno s kroničnimi vnetji ušes.

Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati sporočijo kakršnekoli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice (glejte poglavje 4.8).

Atipičen zlom drugih dolgih kosti

Pri bolnikih, ki so se zdravili dolgotrajno, so prav tako poročali o atipičnih zlomih drugih dolgih kosti, kot sta podlahtnica in golenica. Kot atipični zlomi stegenice, pride tudi do teh zlomov po minimalnih poškodbah ali brez njih, pri nekaterih bolnikih pa se pred prezentacijo popolnega zloma pojavi

prodromalna bolečina. V primerih zloma podlahtnice je lahko to povezano s ponavljajočo stresno obremenitvijo, ki je povezana z dolgotrajno uporabo pripomočkov za hojo (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Bonviva je praktično brez natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoencimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450, zato presnovna medsebojna delovanja niso verjetna (glejte poglavje 5.2). Ibandronska kislina se izloča le z renalno ekskrecijo in ni podvržena biotransformaciji.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Bonviva lahko uporabljajo samo ženske v postmenopavzi, ženske v rodni dobi pa ga ne smejo uporabljati.

Ni zadostnih podatkov o uporabi ibandronske kisline pri nosečnicah. Študije na podganah so pokazale določen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Bonviva se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se ibandronska kislina izloča v materino mleko. Študije pri podganah v laktaciji so pokazale, da je po intravenskem dajanju v mleku prisotna majhna količina ibandronske kisline. Zdravila Bonviva se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

O vplivu ibandronske kisline pri ljudeh ni podatkov. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah, v katerih so ibandronsko kislino dajali peroralno, je ta zmanjšala plodnost. V študijah pri podganah z uporabo intravenske poti je ibandronska kislina zmanjšala plodnost pri velikih dnevniških odmerkih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Glede na farmakodinamske in farmakokinetične lastnosti ter poročane neželene učinke pričakujemo, da zdravilo Bonviva nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najbolj resni poročani neželeni učinki so anafilaktične reakcije/šok, atipični zlomi stegenice, osteonekroza čeljustnic in vnetje oči (glejte odstavek »Opis izbranih neželenih učinkov« in poglavje 4.4).

Najpogosteje poročani neželeni učinki so artralgijski simptomi, podobni gripi. Ti simptomi so značilno povezani s prvim odmerkom, ponavadi so kratkotrajni, blagi do zmerno močni in ponavadi izginejo z nadaljevanjem zdravljenja brez posegov v samo zdravljenje (glejte odstavek »Bolezen, podobna gripi«).

Tabelarični prikaz neželenih učinkov

V preglednici 1 je celoten seznam znanih neželenih učinkov.

Varnost peroralnega zdravljenja z 2,5 mg ibandronske kisline na dan so proučevali v 4 s placebom kontroliranih kliničnih študijah pri 1.251 bolnikih; velika večina bolnikov je sodelovala v ključni triletni študiji zlomov (MF 4411).

V ključni dveletni študiji pri ženskah z osteoporozo v postmenopavzi (BM 16550) je bila celokupna varnost zdravila Bonviva 3 mg v obliki intravenske injekcije, dane vsake 3 mesece, in ibandronske kisline 2,5 mg, dane peroralno enkrat na dan, podobna. Celoten delež bolnikov, ki so imeli neželeni učinek, je bil 26,0 % za zdravilo Bonviva 3 mg v obliki injekcije, dane vsake 3 mesece, po enem letu

in 28,6 % po dveh letih. V večini primerov prekinitve terapije zaradi neželenih učinkov ni bila potrebna.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti po MedDRA. Glede na pogostnost so neželeni učinki opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), z neznanjo pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, ki so se pojavili pri postmenopavznih ženskah, ki so v študijah faze III BM16550 in MF4411 ter po prihodu zdravila na trg prejemale zdravilo Bonviva 3 mg v obliki injekcije vsake 3 mesece ali ibandronsko kislino 2,5 mg na dan.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Ni znano
Bolezni imunskega sistema		poslabšanje astme	preobčutljivostna reakcija	anafilaktična reakcija/šok*†	
Presnovne in prehranske motnje		hipokalcemija†			
Bolezni živčevja	glavobol				
Očesne bolezni			vnetje oči		
Žilne bolezni		flebitis/ tromboflebitis			
Bolezni prebavil	gastritis, dispepsija, diareja, abdominalna bolečina, navzea, zaprtje				
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj		angioedem, otekanje obraza/edem, urtikarija	Stevens-Johnsonov sindrom†, multiformni eritem†, bulozni dermatitis†	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, mialgija, mišičnoskeletna bolečina, bolečina v hrbtu	bolečina v kosteh	atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice†	osteonekroza čeljustnic*†, osteonekroza zunanega sluhovoda (neželeni učinek skupine difosfonatov)†	Atipični zlomi dolgih kosti, ki niso stegenica
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolezen, podobna gripi*, utrujenost	reakcije na mestu injiciranja, astenija			

*Za nadaljnje informacije glejte spodnje besedilo.

†Odkrito po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezen, podobna gripi

Gripi podobna bolezen vključuje neželene učinke, o katerih so poročali kot o reakciji akutne faze ali simptomih, vključno z mialgijo, artralgijsko, povišano telesno temperaturo, mrzlico, utrujenostjo, slabostjo, izgubo apetita in bolečino v kosteh.

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so poročali predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot je ibandronska kislina (glejte poglavje 4.4). Pri zdravljenju z ibandronsko kislino so poročali o primerih osteonekroze čeljustnic v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Atipični subtrohanterični in diafizni zlomi stegenice

Čeprav patofiziologija ni gotova, dokazi epidemioloških študij kažejo povečano tveganje za atipične subtrohanterične in diafizne zlome stegenice med dolgotrajnim zdravljenjem z difosfonati zaradi postmenopavzne osteoporoze, še posebej po treh do petih letih uporabe. Absolutno tveganje za atipični subtrohanterični in diafizni zlom dolgih kosti (neželeni učinek skupine difosfonatov) ostaja zelo nizek.

Vnetje oči

Pri zdravljenju z difosfonati, vključno z ibandronsko kislino, so poročali o vnetnih stanjih oči, kot so uveitis, episkleritis, skleritis. V nekaterih primerih ti dogodki niso prenehali dokler niso difosfonate ukinili.

Anafilaktična reakcija/šok

Pri bolnikih, zdravljenih z ibandronsko kislino, dano intravensko, so poročali o primerih anafilaktične reakcije/šoku, vključno z dogodki s smrtnim izidom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnih informacij o zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Bonviva ni na voljo.

Glede na podatke o tej skupini zdravil lahko preveliko intravensko odmerjanje povzroči hipokalcemijo, hipofosfatemijo in hipomagnezemijo. Klinično pomembno zmanjšanje serumskih vrednosti kalcija, fosforja in magnezija se mora popraviti z intravenskim dajanjem kalcijevega glukonata, kalijevega ali natrijevega fosfata oziroma magnezijevega sulfata.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje boleznih kosti, difosfonati. Oznaka ATC: M05BA06

Mehanizem delovanja

Ibandronska kislina je visoko učinkovit difosfonat iz skupine dušik vsebujočih difosfonatov, ki selektivno delujejo na kostno tkivo in specifično zavirajo osteoklastno aktivnost brez neposrednega vpliva na proces tvorbe kosti. Ibandronska kislina ne vpliva na zbiranje osteoklastov. Povzroči progresivno čisto povečanje kostne mase in zmanjša incidenco zlomov, tako da pri ženskah v postmenopavzi zmanjša povečano razmerje med razgradnjo in tvorbo kosti in ga približa razmerju pred menopavzo.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamični učinek ibandronske kisline je zaviranje resorpcije kosti. *In vivo* ibandronska kislina preprečuje eksperimentalno povzročeno razgradnjo kosti zaradi prenehanja delovanja žlez, retinoidov, tumorjev ali ekstraktov tumorjev. Pri mladih (hitro rastočih) podganah je prav tako prišlo do zaviranja endogene resorpcije kosti, kar je v primerjavi z nezdravljenimi živalmi povečalo normalno kostno maso.

Živalski modeli potrjujejo, da je ibandronska kislina visoko učinkovit zaviralec osteoklastne aktivnosti. Pri rastočih podganah niso našli dokazov o motnji mineralizacije tudi pri odmerkih, ki so bili 5.000-krat večji od odmerkov, potrebnih za zdravljenje osteoporoze.

Dnevno in intermitentno (s podaljšanimi premori brez odmerkov) dolgotrajno dajanje zdravila podganam, psom in opicam je bilo povezano s tvorbo nove kosti normalne kakovosti, mehanska moč pa je bila ohranjena ali celo povečana tudi pri toksičnih odmerkih. Pri ljudeh je bila učinkovitost dnevnega in tudi intermitentnega dajanja ibandronske kisline z 9- do 10-tedenskim premorom brez odmerka potrjena v kliničnem preskušanju (MF 4411), v katerem je ibandronska kislina dokazala učinkovitost proti zlomom.

Pri živalskih modelih je ibandronska kislina povzročila biokemične spremembe, ki kažejo na od odmerka odvisno zaviranje resorpcije kosti, vključno s supresijo urinarnih biokemičnih označevalcev razgradnje kostnega kolagena (kot so deoksipiridinolin in navzkrižni N-telopeptidi kolagena tipa I (NTX)).

Dnevno in intermitentno (z 9- do 10-tedenskimi premori brez odmerkov na četrletje) dajanje peroralnih odmerkov, kot tudi intravensko dajanje ibandronske kisline, je pri ženskah v postmenopavzi sprožilo biokemične spremembe, ki kažejo na od odmerka odvisno inhibicijo resorpcije kosti.

Intravenske injekcije zdravila Bonviva so zmanjšale vrednosti serumskih C-telopeptidov alfa verige kolagena tipa I (CTX) v 3 do 7 dneh po začetku zdravljenja in vrednosti osteokalcina v 3 mesecih.

Po prekinitvi zdravljenja se ponovno pojavijo patološke vrednosti zvišane resorpcije kosti, značilne za obdobje pred zdravljenjem, kar je povezano s postmenopavzno osteoporozo.

Histološka analiza biopsij kosti po dveh in treh letih zdravljenja žensk v postmenopavzi s peroralnimi 2,5-mg odmerki ibandronske kisline enkrat na dan in intermitentnimi intravenskimi odmerki do 1 mg vsake 3 mesece, je pokazala normalno kakovost kosti brez znakov motenj mineralizacije. Tudi dveletno zdravljenje s 3-mg injekcijo zdravila Bonviva je pokazalo pričakovano zmanjšanje kostne premene, normalno kakovost kosti in odsotnost motenj mineralizacije.

Klinična učinkovitost

Pri prepoznavanju žensk s povečanim tveganjem za osteoporotični zlom moramo upoštevati neodvisne dejavnike tveganja, kot so na primer nizka mineralna kostna gostota, starost, obstoj predhodnih zlomov, družinska obremenjenost z zlomi, visoko razmerje med razgradnjo in tvorbo kosti in nizek indeks telesne mase.

Bonviva 3 mg v obliki injekcije, dane vsake 3 mesece

Mineralna kostna gostota (MKG)

Zdravilo Bonviva v obliki 3-mg intravenske injekcije, ki se daje vsake 3 mesece, se je izkazalo za najmanj enako učinkovito kakor ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan peroralno v dveletni randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, neinferiorni študiji (BM 16550) pri ženskah z osteoporozo v postmenopavzi (1.386 žensk, starih 55 do 80 let z izhodiščno T-vrednostjo MKG ledvene hrbtenice pod $-2,5$ SD). To je bilo dokazano v primarni analizi po enem letu in v potrditveni analizi v končni točki po dveh letih (preglednica 2).

Primarna analiza podatkov iz študije BM 16550 po enem letu in potrditvena analiza po dveh letih sta pokazali, da v povprečnem zvišanju MKG ledvene hrbtenice, kolka, stegneničnega vratu in trohantra 3-mg injekcija, dana vsake 3 mesece ni manj učinkovita kot 2,5 mg peroralno na dan (preglednica 2).

Preglednica 2: Povprečna relativna sprememba od izhodiščne vrednosti MKG ledvene hrbtenice, kolka, stegneničnega vratu in trohantra po enem letu (primarna analiza) in dveh letih zdravljenja (populacija po protokolu) v študiji BM 16550.

	Enoletni podatki iz študije BM 16550		Dveletni podatki iz študije BM 16550	
Povprečna relativna sprememba od izhodiščne vrednosti % [95-% interval zaupanja]	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 377)	Bonviva 3 mg v obliki injekcije vsake 3 mesece (n = 365)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 334)	Bonviva 3 mg v obliki injekcije vsake 3 mesece (n = 334)
MKG ledvene hrbtenice L2–L4	3,8 [3,4; 4,2]	4,8 [4,5; 5,2]	4,8 [4,3; 5,4]	6,3 [5,7; 6,8]
MKG kolka	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
MKG stegneničnega vratu	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
MKG trohantra	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Zdravilo Bonviva 3 mg v obliki injekcije, dane vsake 3 mesece, se je izkazalo za boljše kakor peroralno dana ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan v povišanju MKG ledvene hrbtenice v prospektivno načrtovani analizi po enem letu, $p < 0,001$, in dveh letih, $p < 0,001$.

MKG ledvene hrbtenice se je po enem letu povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti pri 92,1 % bolnikov (t. i. odzivni bolniki), ki so prejeli 3-mg injekcijo vsake 3 mesece, in 84,9 % bolnikov, ki so prejeli 2,5 mg na dan peroralno ($p = 0,002$). Po dveh letih zdravljenja se je MKG ledvene hrbtenice povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti pri 92,8 % bolnikov, ki so prejeli 3-mg injekcije, in 84,7 % bolnikov, ki so prejeli peroralno zdravljenje z 2,5 mg ($p = 0,001$).

Po enem letu je bilo na MKG kolka odzivnih 82,3 % bolnikov, ki so prejeli 3-mg injekcijo vsake 3 mesece, in 75,1 % bolnikov, ki so jemali 2,5 mg na dan peroralno ($p = 0,02$). Po dveh letih se je MKG kolka povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti pri 85,6 % bolnikov, ki so prejeli 3-mg injekcije, in 77,0 % bolnikov, ki so prejeli peroralno zdravljenje z 2,5 mg ($p = 0,004$).

Delež bolnikov, ki se jim je MKG lumbalne hrbtenice in kolka povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti po enem letu je bil 76,2 % v skupini, ki je prejela 3-mg injekcijo vsake 3 mesece, in 67,2 % v skupini, ki je prejela 2,5 mg na dan peroralno ($p = 0,007$). Po dveh letih je tem kriterijem zadostilo 80,1 % bolnikov v skupini, ki je prejela 3 mg vsake 3 mesece, in 68,8 % bolnikov v skupini, ki je prejela 2,5 mg na dan ($p = 0,001$).

Biokemični označevalci kostne premene

Klinično pomembno zmanjšanje serumskih vrednosti CTX so opazili ob merjenju v vseh časovnih obdobjih. Po 12 mesecih je bila mediana relativne spremembe od izhodiščne vrednosti $-58,6$ % za odmerjanje 3 mg v obliki intravenskih injekcij vsake 3 mesece in $-62,6$ % za peroralno odmerjanje 2,5 mg na dan. Poleg tega je bilo 64,8 % bolnikov, ki so prejeli 3-mg injekcijo vsake 3 mesece, odzivnih (odzivnost so definirali kot ≥ 50 -% zmanjšanje od izhodišča) v primerjavi s 64,9 % bolnikov, ki so prejeli 2,5 mg na dan peroralno. Zmanjšanje serumskih vrednosti CTX se je ohranilo preko dveh let, z več kot polovico odzivnih bolnikov v obeh skupinah.

Glede na rezultate študije BM 16550 pričakujemo, da je zdravilo Bonviva 3 mg v obliki intravenske injekcije, ki jo dajemo vsake 3 mesece, najmanj enako učinkovito v preprečevanju zlomov kakor peroralno odmerjena ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan.

Ibandronska kislina, 2,5-mg tableta, enkrat na dan

V prvotni triletni randomizirani, dvojno slepi, s placebom primerjani študiji zlomov (MF 4411) so ugotovili statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje incidence novih zlomov vretenc, določeno radiografsko, morfometrično ali klinično (preglednica 3). V tej študiji so proučevali ibandronsko kislino v peroralnem odmerku 2,5 mg na dan in 20 mg intermitentno kot raziskovalno odmerjanje. Ibandronsko kislino so bolniki vzeli 60 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače (z obdobjem brez zaužite hrane in pijače po odmerku). Študija je vključevala ženske, stare od 55 do 80 let, ki so bile vsaj 5 let po menopavzi in ki so imele MKG ledvene hrbtenice -2 do -5 SD pod povprečno vrednostjo pred menopavzo (T-vrednost) pri vsaj enem vretencu (L1–L4) ter so imele enega do štiri predhodnih zlomov vretenc. Vse bolnice so prejemale 500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D na dan. Učinkovitost so proučevali pri 2.928 bolnicah. Dajanje 2,5 mg ibandronske kisline na dan je povzročilo statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje incidence novih zlomov vretenc. Ta shema je v triletni študiji zmanjšala pojavnost novih zlomov vretenc, določeno radiografsko, za 62 % ($p = 0,0001$). Zmanjšanje relativnega tveganja za 61 % so opazili po 2 letih ($p = 0,0006$). Po 1 letu zdravljenja niso opazili statistično značilne razlike ($p = 0,056$). Učinek proti zlomom je trajal v obdobju celotne študije. Znakov upadanja tega učinka v tem času ni bilo.

Incidenca kliničnih zlomov vretenc je bila značilno zmanjšana za 49 % ($p = 0,011$) po 3 letih. Močan vpliv na zlome vretenc se je kazal tudi z značilno manjšo izgubo telesne višine v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$).

Preglednica 3: Rezultati 3-letne študije zlomov MF 4411 (% , 95-% interval zaupanja).

	placebo (n = 974)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 977)
Zmanjšanje relativnega tveganja za nove zlome vretenc (določeno morfometrično)		62 % (40,9; 75,1)
Incidenca novih zlomov vretenc (določeno morfometrično)	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Zmanjšanje relativnega tveganja za klinične zlome vretenc		49 % (14,03; 69,49)
Incidenca kliničnih zlomov vretenc	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost za ledveno hrbtenico po 3 letih	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost za kolk po 3 letih	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Učinek zdravljenja z ibandronsko kislino so nadalje proučevali v analizi podskupine bolnikov, katerih T-vrednost MKG ledvene hrbtenice je bila na začetku zdravljenja pod $-2,5$ (preglednica 4). Zmanjšanje relativnega tveganja za zlome vretenc je bilo zelo skladno s tistimi, ki so ga opazili v celotni populaciji.

Preglednica 4: Rezultati 3-letne študije zlomov MF 4411 (% , 95-% interval zaupanja) za bolnike, ki so imeli na začetku zdravljenja T-vrednost MKG ledvene hrbtenice pod $-2,5$.

	placebo (n = 587)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 575)
Zmanjšanje relativnega tveganja za nove zlome vretenc (določeno morfometrično)		59 % (34,5; 74,3)
Incidenca novih zlomov vretenc (določeno morfometrično)	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Zmanjšanje relativnega tveganja za klinične zlome vretenc		50 % (9,49; 71,91)
Incidenca kliničnih zlomov vretenc	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost za ledveno hrbtenico po 3 letih	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost za kolk po 3 letih	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4;1)

V celotni populaciji bolnikov v študiji MF4411 niso opazili zmanjšanja nevretenčnih zlomov, ugotovili pa so, da je bila ibandronska kislina enkrat na dan učinkovita pri podskupini bolnikov z visokim tveganjem (T-vrednost MKG stegneničnega vratu pod $-3,0$), kjer se je tveganje za nevretenčne zlome zmanjšalo za 69 %.

Peroralno zdravljenje z 2,5-mg tabletami ibandronske kisline enkrat na dan je povzročilo progresivno povišanje MKG vretenc in nevretenčnih delov skeleta.

Porast MKG ledvene hrbtenice je po 3 letih v primerjavi s placebom znašal 5,3 %, v primerjavi z izhodiščno vrednostjo pa 6,5 %. V primerjavi z izhodiščno vrednostjo je porast mineralne kostne gostote znašal za stegnenični vrat 2,8 %, za kolk 3,4 % in 5,5 % za trohanter.

Biokemični označevalci kostne premene (kot so urinarni CTX in serumski osteokalcin) so pokazali pričakovan vzorec supresije do vrednosti pred menopavzo, največjo supresijo pa so dosegli po 3 do 6 mesecih uporabe 2,5 mg ibandronske kisline enkrat na dan.

Klinično pomembno 50-% zmanjšanje biokemičnih označevalcev kostne resorpcije so opazili že en mesec po začetku zdravljenja z 2,5 mg ibandronske kisline.

Pediatrični bolniki (glejte poglavji 4.2 in 5.2)

Zdravila Bonviva pri pediatričnih bolnikih niso proučevali, zato za to skupino bolnikov ni na voljo podatkov o učinkovitosti in varnosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Primarni farmakološki učinki ibandronske kisline na kosti niso neposredno povezani z dejanskimi plazemskimi koncentracijami, kar so pokazale številne študije pri živalih in ljudeh.

Plazemske koncentracije ibandronske kisline se po intravenskem dajanju 0,5 mg do 6 mg povečujejo sorazmerno z odmerkom.

Absorpcija

Navedba smiselno ni potrebna.

Porazdelitev

Po prvotni sistemski izpostavljenosti se ibandronska kislina hitro veže v kostno tkivo ali pa se izloči skozi ledvice. Pri ljudeh znaša navidezni končni volumen porazdelitve najmanj 90 l, količina odmerka, ki doseže kosti, je ocenjena na 40 do 50 % odmerka, ki je v krvnem obtoku. Vezava na plazemske beljakovine pri ljudeh je približno 85- do 87-% (določeno *in vitro* pri terapevtskih koncentracijah ibandronske kisline), zato je medsebojno delovanje z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja malo verjetno.

Biotransformacija

Ni dokazov, da bi se ibandronska kislina pri ljudeh in živalih presnavljala.

Izločanje

Ibandronska kislina se odstrani iz obtoka s kostno absorpcijo (ocenjeno na 40 do 50 % pri ženskah v postmenopavzi), ostanek pa se izloči skozi ledvice v nespremenjeni obliki.

Razpon opaženih navidezni razpolovnih časov je širok. Navidezni končni razpolovni čas je v splošnem v razponu od 10 do 72 ur. Ker so izračunane vrednosti precej odvisne od trajanja študije, uporabljenega odmerka in občutljivosti metode, je pravi končni razpolovni čas verjetno precej daljši, kar je skupno vsem difosfonatom. Zgodnje plazemske koncentracije hitro padejo, 10 % največje vrednosti dosežejo 3 ure po intravenskem dajanju in 8 ur po peroralnem dajanju.

Skupni očistek ibandronske kisline je majhen, povprečna vrednost znaša od 84 do 160 ml/min. Ledvični očistek (okoli 60 ml/min pri zdravih ženskah v postmenopavzi) znaša okoli 50 do 60 % celotnega očistka in je povezan s kreatininskim očistkom. Razlika med navideznim celokupnim in ledvičnim očistkom kaže na prevzem v kostno tkivo.

Poti izločanja ne vključujejo znanih kislinskih ali bazičnih transportnih sistemov, ki sodelujejo pri izločanju drugih zdravilnih učinkovin. Dodatno ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoencimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Spol

Farmakokinetika ibandronske kisline je pri moških in ženskah podobna.

Rasa

Za klinično pomembne medetnične razlike v razpoložljivosti ibandronske kisline med Azijci in Kavkazijci ni dokazov. Na voljo je malo podatkov za bolnike afriškega izvora.

Bolniki z ledvično okvaro

Renalni očistek ibandronske kisline pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične okvare je v linearni odvisnosti od kreatininskega očistka (CLcr).

Za bolnike z blago ali zmerno ledvično okvaro (CLcr enak ali večji kot 30 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Bolniki s hudo motnjo ledvičnega delovanja (CLcr manjši kot 30 ml/min), ki so prejeli peroralno 10 mg ibandronske kisline na dan 21 dni, so imeli 2- do 3-krat višje plazemske koncentracije kot osebe z normalno ledvično funkcijo. Celokupni očistek ibandronske kisline je bil pri teh bolnikih 44 ml/min. Po intravenskem dajanju 0,5 mg ibandronske kisline se je pri bolnikih s hudo motnjo ledvičnega delovanja celokupni očistek zmanjšal za 67 %, ledvični očistek za 77 %, neledvični očistek pa za 50 %. Zaradi povečane izpostavljenosti pa ni prišlo do zmanjšanja prenašanja zdravila. Zaradi omejenih kliničnih izkušenj jemanje zdravila Bonviva pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni priporočljivo (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.4). Farmakokinetiko ibandronske kisline pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo so proučevali le pri majhnem številu bolnikov, ki so se zdravili s hemodializo. Farmakokinetika ibandronske kisline pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ni poznana.

Zaradi omejenih podatkov ibandronske kisline pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ne smemo uporabljati.

Bolniki z jetrno okvaro (glejte poglavje 4.2)

Za bolnike z jetrno okvaro za ibandronsko kislino ni farmakokinetičnih podatkov. Jetra niso pomembna za očistek ibandronske kisline, ker se ne presnavlja, ampak izloča z renalno ekskrecijo in vstopanjem v kostno tkivo. Za bolnike z jetrno okvaro prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Starejši bolniki (glejte poglavje 4.2)

Multivariantna analiza je pokazala, da starost za vse preizkušane farmakokinetične parametre ni neodvisen dejavnik. Ker se ledvična funkcija z leti zmanjšuje, je ledvična funkcija edini dejavnik, ki ga je treba upoštevati (glejte odstavek *ledvična okvara*).

Pediatrični bolniki (glejte poglavji 4.2 in 5.1)

O uporabi zdravila Bonviva pri tej skupini bolnikov ni podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksične učinke, na primer znake poškodbe ledvic, so opazili pri psih samo pri izpostavljenosti, ki je močno presežala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Mutagenost/kancerogenost:

Kancerogenega potenciala niso opazili. Študije genotoksičnosti ne kažejo genetske aktivnosti ibandronske kisline.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja:

Specifičnih študij za 3-mesečno odmerjanje niso izvajali. V študijah z dnevnim intravenskim odmerjanjem pri podganah in kuncih, niso opazili neposrednih škodljivih vplivov na plod ali teratogenega delovanja ibandronske kisline. Pridobivanje telesne mase je bilo pri F₁ potomcih podgan zmanjšano. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah s peroralnim dajanjem je vpliv na plodnost predstavljala povečana izguba pred vnezditevijo pri odmerkih 1 mg/kg/dan ali večjih. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah z intravenskim dajanjem pa je ibandronska kislina zmanjšala število semenčic pri odmerkih 0,3 in 1 mg/kg/dan in zmanjšala plodnost samcev pri odmerku 1 mg/kg/dan in samic pri 1,2 mg/kg/dan. Drugi neželeni učinki ibandronske kisline v študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah so bili pričakovano značilni za to skupino zdravil (difosfonati). Vključujejo zmanjšano število vsaditvenih mest, motnje naravnega poroda (distocija) in zvečano število visceralnih sprememb (ledvični pieloureterni sindrom).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
koncentrirana očetna kislina (ledocet)
natrijev acetat trihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Bonviva, raztopine za injiciranje, ne smemo mešati z raztopinami, ki vsebujejo kalcij, ali drugimi intravensko dajanimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjene injekcijske brizge (5 ml) so iz brezbarvnega stekla tipa I, siv gumijast zamašek bata in zaporka pa sta iz s fluorescinom laminirane gume; vsebujejo 3 ml raztopine za injiciranje.

Na voljo je pakiranje po 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in 1 injekcijsko iglo ali po 4 napolnjene injekcijske brizge in 4 injekcijske igle.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Kadar se zdravilo daje v obstoječe intravenske infuzijske kanale, je infuzat lahko le izotonična raztopina natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5-%) raztopina glukoze. To velja tudi za raztopine, ki se uporabljajo za spiranje metuljčka in drugih naprav.

Neuporabljeno raztopino za injekcije, injekcijske brizge in injekcijske igle zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Izpust farmacevtskih izdelkov v okolje je treba zmanjšati na najnižjo možno raven.

Naslednjih točk se je treba pri uporabi in odstranjevanju injekcijskih brizg in ostalih medicinskih ostrih predmetov strogo držati:

- injekcijske igle in injekcijske brizge se nikoli ne smejo uporabiti ponovno;
- uporabljenje injekcijske igle in injekcijske brizge odvrzite v zabojnik za ostre predmete;
- ta zabojnik shranjujte izven dosega otrok;
- dajanju uporabljenih zabojnikov za ostre predmete v gospodinjske odpadke se je treba izogibati;
- poln zabojnik odstranite v skladu z lokalnimi predpisi ali kot vam je naročil zdravstveni delavec.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/03/265/005

EU/1/03/265/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. februar 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 18. december 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Filmsko obložene tablete:

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

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

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi:

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila**

Imetnik dovoljenja za promet bo oddajal redna posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo v skladu z zahtevami, opisanimi v seznamu referenčnih datumov Unije (EURD seznamu), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;

- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo zagotovil uvedbo opozorilne kartice za bolnika z opozorili glede osteonekroze čeljustnic.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Bonviva 150 mg filmsko obložene tablete
ibandronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Tablete vsebujejo tudi laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete
1 filmsko obložena tableta
3 filmsko obložene tablete

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne sesajte, žvečite ali drobite
Pred uporabo preberite priloženo navodilo
mesečna tableta
peroralna uporaba

- 1. mesec _ / _ / _ 3 filmsko obložene tablete
 - 2. mesec _ / _ / _ 3 filmsko obložene tablete
 - 3. mesec _ / _ / _ 3 filmsko obložene tablete
- Zapišite si datum, ko boste vzeli tableto

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/03/265/003 1 filmsko obložena tableta
EU/1/03/265/004 3 filmsko obložene tablete

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

bonviva 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Bonviva 150 mg filmsko obložene tablete
ibandronska kislina

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Bonviva 3 mg raztopina za injiciranje
ibandronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata) v 3 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo vsebuje tudi natrijev klorid, koncentrirano očetno kislino (ledocet), natrijev acetat trihidrat in vodo za injicije. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga + 1 injekcijska igla
4 napolnjene injekcijske brizge + 4 injekcijske igle

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
Samo za intravensko uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/03/265/005 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/03/265/006 4 napolnjene injekcijske brizge

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Bonviva 3 mg raztopina za injiciranje
ibandronska kislina
Samo za i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3 mg/3 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Bonviva

150 mg filmsko obložene tablete
ibandronska kislina

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Bonviva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Bonviva
3. Kako jemati zdravilo Bonviva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Bonviva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Bonviva in za kaj ga uporabljamo

Bonviva spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo difosfonati. Vsebuje zdravilno učinkovino ibandronsko kislino.

Zdravilo Bonviva zavre izgubo kostne mase tako, da zaustavi njeno nadaljnjo izgubo. S tem kostno maso poveča pri večini bolnic, ki ga jemljejo, čeprav same ne bodo videle ali čutile razlike. Zdravilo Bonviva pomaga zmanjšati možnost zloma. Zmanjšanje zlomov je bilo dokazano za hrbtenico, ne pa za kolke.

Zdravilo Bonviva vam je zdravnik predpisal za zdravljenje pomenopavzne osteoporoze, ker imate povečano tveganje za zlome. Osteoporoza je bolezen, zaradi katere postanejo kosti tanjše in šibkejše, kar se najpogosteje pojavlja pri ženskah po menopavzi. V menopavzi jajčniki prenehajo proizvajati ženski hormon estrogen, ki ženskam pomaga ohranjati zdravo okostje.

Prej ko nastopi menopavza, večje je tveganje za zlome pri osteoporozi. Drugi dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za zlome, so:

- premajhen vnos kalcija in vitamina D s hrano,
- kajenje ali čezmerno pitje alkohola,
- pomanjkanje hoje ali drugih telesnih aktivnosti,
- družinska obremenjenost z osteoporozo.

Zdrav način življenja vam bo prav tako pomagal, da bo vaše zdravljenje čim bolj uspešno. To vključuje:

- uravnoteženo prehrano, bogato s kalcijem in vitaminom D,
- hojo ali druge telesne aktivnosti z vplivom na telesno maso,
- opustitev kajenja in zmerno pitje alkohola.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Bonviva

Ne jemljite zdravila Bonviva:

- če ste alergični na ibandronsko kislino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če imate določene težave s požiralnikom, kot je zožitev ali težave s požiranjem.
- Če ne morete stati ali pokončno sedeti vsaj eno uro (60 minut) skupaj.
- **Če imate znižano koncentracijo kalcija v krvi, ali ste jo imeli v preteklosti.** Prosimo, posvetujte se z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Bonviva za zdravljenje osteoporoze, so v obdobju po prihodu zdravila na trg zelo redko poročali o neželenem učinku, imenovanem osteonekroza čeljustnic (poškodba kosti v čeljusti). Osteonekroza čeljustnic se lahko pojavi tudi po končanem zdravljenju.

Pomembno je, da nastanek osteonekroze čeljustnic poskusimo preprečiti, saj je to boleče stanje, ki ga je težko zdraviti. Da bi zmanjšali tveganje za razvoj osteonekroze čeljustnic, morate upoštevati nekatere previdnostne ukrepe.

Pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili z ibandronatom, so prav tako poročali o atipičnih zlomih dolgih kosti, kot sta podlahtnica (ulna) in golenica (tibia). Do teh zlomov pride po minimalnih poškodbah ali brez njih, pri nekaterih bolnikih pa se pred prezentacijo popolnega zloma pojavi bolečina na območju zloma.

Pred zdravljenjem obvestite zdravnika/medicinsko sestro (zdravstvenega delavca), če:

- imate težave v ustih ali z zobmi, kot so slabo zdravstveno stanje zobovja, bolezni dlesni ali načrtujete izdrtje zoba;
- nimate redne zobozdravstvene oskrbe ali že dolgo niste bili na pregledu pri zobozdravniku;
- ste kadilec (ker lahko kajenje poveča tveganje za težave z zobovjem);
- ste se že zdravili z difosfonati (ki se uporabljajo za zdravljenje ali preprečevanje boleznih kosti);
- jemljete zdravila, imenovana kortikosteroidi (kot sta prednizolon ali deksametazon);
- imate raka.

Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bonviva opravite zobozdravstveni pregled.

Med zdravljenjem morate skrbeti za dobro ustno higieno (ki vključuje redno umivanje zob) in opravljati redne preglede pri zobozdravniku. Če nosite protezo, morate zagotoviti, da se vam dobro prilega. Če vam zdravijo zobe ali boste imeli operacijo (npr. izdrtje zoba), o tem obvestite zdravnika, zobozdravniku pa povejte, da se zdravite z zdravilom Bonviva.

Takoj se posvetujte z zdravnikom in zobozdravnikom, če imate kakršne koli težave v ustih ali z zobmi, kot so majavost zob, bolečina, oteklina in slabo celjenje ali izcedek iz ran, saj so to lahko znaki osteonekroze čeljustnic.

Nekateri ljudje morajo biti pri jemanju zdravila Bonviva še posebno previdni. Pred začetkom jemanja zdravila Bonviva se posvetujte z zdravnikom:

- če imate kakršne koli motnje presnove mineralov (kot je pomanjkanje vitamina D),
- če vaše ledvice ne delujejo normalno,
- če imate težave s požiranjem ali prebavo.

Lahko pride do draženja, vnetja ali razjede požiralnika, pogosto s simptomi, kot so huda bolečina v prsih, huda bolečina pri požiranju hrane in/ali pitju pijače, huda slabost ali bruhanje, še posebej, če ne popijete polnega kozarca vode in/ali če se uležete prej kot v eni uri po zaužitju zdravila Bonviva. Če se pri vas pojavijo ti simptomi, prenehajte jemati zdravilo Bonviva in takoj obvestite svojega zdravnika (glejte poglavje 3).

Otroci in mladostniki

Zdravila Bonviva ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Bonviva

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Še posebno:

- **Dodatke, ki vsebujejo kalcij, magnezij, železo ali aluminij**, ker imajo lahko vpliv na delovanje zdravila Bonviva.
- Acetilsalicilno kislino in druga nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID, ki vključujejo ibuprofen, natrijev diklofenak in naproksen) lahko dražijo želodec in črevesje. Zdravilo Bonviva ima lahko enak učinek. Če jemljete zdravila proti bolečini ali protivnetna zdravila med zdravljenjem z zdravilom Bonviva, bodite še posebno previdni.

Vsak mesec, ko pogoltnete tableto zdravila Bonviva, **počakajte 1 uro preden zaužijete katero koli drugo zdravilo**, vključno z zdravili proti slabi prebavi, kalcijevimi dodatki ali vitamini.

Zdravilo Bonviva skupaj s hrano in pijačo

Ne jemljite zdravila Bonviva skupaj s hrano. Zdravilo Bonviva je manj učinkovito, če ga jemljete skupaj s hrano. **Lahko pijete vodo, drugih pijač pa ne.**

Po tem, ko ste vzeli zdravilo Bonviva, prosimo, počakajte 1 uro, preden zaužijete prvo hrano in nadaljnjo pijačo (glejte poglavje 3. Kako jemati zdravilo Bonviva).

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Bonviva se uporablja samo pri ženskah po menopavzi, ženske, ki še lahko imajo otroka, pa ga ne smejo jemati.

Ne jemljite zdravila Bonviva, če ste noseči ali dojite. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Lahko vozite in upravljate s stroji, ker pričakujemo, da zdravilo Bonviva nima ali ima zanemarljiv učinek na vašo sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji.

Zdravilo Bonviva vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate ali prebavljate nekaterih sladkorjev (npr. ne prenašate galaktoze, imate laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze), se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo.

3. Kako jemati zdravilo Bonviva

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Običajen odmerek zdravila Bonviva je ena tableta enkrat na mesec.

Mesečno jemanje vaše tablete

Zelo pomembno je, da natančno upoštevate ta navodila. Pripravljena so vam v pomoč, da bo tableta zdravila Bonviva laže hitro prišla v želodec in bo možnost draženja manjša.

- **Vzemite eno tableto Bonviva 150 mg enkrat na mesec.**
- **Izberite si dan v mesecu**, ki si ga boste lahko zapomnili. Lahko izberete ali isti datum (npr. 1. v mesecu) ali isti dan (npr. prvo nedeljo v mesecu) za jemanje tablet zdravila Bonviva. Izberite dan, ki najbolj ustreza vaši rutini.
- Vzemite tableto zdravila Bonviva **vsaj 6 ur po tem, ko ste zadnjič kar koli pojedli ali pili** kar koli razen vode.
- Vzemite tableto zdravila Bonviva,

- ko zjutraj vstanete in
- preden kar koli pojedete ali popijete (na prazen želodec).
- Tableto pogoltnite s polnim kozarcem vode (ne manj kot 180 ml).

Tablete **ne** vzemite z vodo z visoko vsebnostjo kalcija, sadnim sokom ali katero koli drugo pijačo. Če obstaja skrb, da je v vodi iz pipe visok delež kalcija (trda voda), je priporočljivo uporabljati ustekleničeno vodo z nizko vsebnostjo mineralov.

- **Tableto pogoltnite celo** – ne žvečite in ne prelamljajte tablete ter ne pustite, da se raztopi v ustih.
- **Naslednjo uro (60 minut)** potem, ko ste vzeli svojo tableto:
 - **se ne ulezite**; če ne ostanete v pokončnem položaju (stoje ali sede), lahko nekaj zdravila zaide nazaj v vaš požiralnik;



- **ničesar ne jejte**;



- **ničesar ne pijte** (razen vode, če jo potrebujete);
- **ne jemljite drugih zdravil.**
- Potem, ko ste počakali eno uro, lahko zaužijete svoj prvi dnevni obrok. Ko ste se najedli, se lahko uležete, če želite, in vzamete druga zdravila, ki jih potrebujete.

Nadaljevanje jemanja zdravila Bonviva

Pomembno je, da vzamete zdravilo Bonviva vsak mesec, dokler vam ga je predpisal zdravnik. Po petih letih uporabe zdravila Bonviva se, prosimo, posvetujte z zdravnikom glede nadaljevanja jemanja zdravila Bonviva.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Bonviva, kot bi smeli

Če ste po pomoti vzeli več kot eno tableto, **popijte poln kozarec mleka in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.**

Ne izzovite bruhanja in ne lezite – tako bi lahko zdravilo Bonviva dražilo vaš požiralnik.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Bonviva

- Če ste pozabili vzeti tableto na jutro izbranega dne, **ne vzemite tablete pozneje v istem dnevu.** Namesto tega pogledajte v vaš koledar, kdaj je naslednji načrtovani odmerek.
- Če ste pozabili vzeti tableto na vaš izbrani dan in je do vašega naslednjega načrtovanega odmerka le 1 do 7 dni ... **ne vzemite dveh tablet zdravila Bonviva v istem tednu.** Počakajte do naslednjega načrtovanega odmerka in ga vzemite kot običajno, nato jemanje tablet nadaljujte enkrat na mesec, na izbrane dni, ki ste si jih označili na koledarju.

- Če ste pozabili vzeti tableto na vaš izbrani dan in je vaš načrtovani odmerek čez več kot 7 dni ...
vzemite eno tableto naslednje jutro, potem ko se spomnite, nato jemanje tablet nadaljujte enkrat na mesec, na izbrane dni, ki ste si jih označili na koledarju.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma se obrnite na medicinsko sestro ali zdravnika, če opazite katerega koli od spodaj naštetih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- huda bolečina v prsnem košu, huda bolečina po požiranju hrane ali pijače, huda slabost ali bruhanje, težave pri požiranju. Lahko imate hudo vnetje požiralnika, morda z ranami ali zožitvijo požiralnika.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- srbenje, otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela s težkim dihanjem,
- vztrajna bolečina in vnetje oči,
- na novo nastala bolečina, oslabelost ali neugodje v stegnih, kolku ali dimljah. Lahko imate zgodnje znake možnega neobičajnega zloma stegenice.

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- bolečina ali rana v ustih ali čeljusti. Lahko imate zgodnje znake resnih težav s čeljustmi (nekrozo (mrtvo kostno tkivo) v čeljustnicah);
- posvetujte se z zdravnikom, če imate bolečine v ušesu, izcedek iz ušesa in/ali vnetje ušesa. To so lahko znaki poškodbe ušesnih kosti;
- resna, možno življenjsko ogrožujoča alergična reakcija;
- hude neželene kožne reakcije.

Drugi možni neželeni učinki

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol,
- zgaga, neugodje pri požiranju, bolečina v želodcu ali trebuhu (lahko zaradi vnetja želodca), slaba prebava, slabost, driska,
- mišični krči, togost v sklepih ali okončinah,
- simptomi, podobni gripi, vključno s povišano telesno temperaturo, drgetanjem in mraženjem, občutjem neugodja, bolečino v kosteh in bolečimi mišicami ter sklepi. Obrnite se na medicinsko sestro ali zdravnika, če simptomi postanejo moteči ali trajajo več kot nekaj dni,
- izpuščaj.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- omotica,
- napenjanje (vetrovi, občutek napihnenosti),
- bolečina v hrbtu,
- občutek utrujenosti in izčrpanosti,
- napadi astme
- simptomi nizke ravni kalcija v krvi (hipokalcemija) vključujejo mišične krče ali spazme in/ali občutek mravljinčenja v prstih in okoli ust.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- vnetje dvanajstnika (začetnega dela črevesa), ki povzroča bolečino v trebuhu,
- koprivnica.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Bonviva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake Uporabno do. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Bonviva

- Zdravilna učinkovina je ibandronska kislina. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).
- Pomožne snovi so:

jedro tablete: laktoza monohidrat, povidon, mikrokristalna celuloza, krosповidon, stearinska kislina in brezvoden koloidni silicijev dioksid;

obloga tablet: hipromeloza, titanov dioksid (E 171), smukec in makrogol 6000.

Izgled zdravila Bonviva in vsebina pakiranja

Bonviva tablete so bele do sivo bele barve, podolgovate oblike z oznako "BNVA" na eni strani in "150" na drugi strani. Na voljo so v pretisnih omotih v pakiranju po 1 ali 3 tablete. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

NAČRTOVANJE JEMANJA ZDRAVILA BONVIVA

Odmerek zdravila Bonviva je ena tableta enkrat na mesec. Izberite en dan v mesecu, ki si ga boste najlaže zapomnili:

- ali isti datum (npr. 1. v mesecu),
- ali isti dan (npr. prvo nedeljo v mesecu).

Pomembno je, da nadaljujete mesečno jemanje Bonvive.

Navodilo za uporabo

Bonviva 3 mg raztopina za injiciranje ibandronska kislina

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Bonviva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Bonviva
3. Kako prejemati zdravilo Bonviva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Bonviva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Bonviva in za kaj ga uporabljamo

Bonviva spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo difosfonati. Vsebuje zdravilno učinkovino ibandronsko kislino.

Zdravilo Bonviva zavre izgubo kostne mase tako, da zaustavi njeno nadaljnjo izgubo. S tem kostno maso poveča pri večini bolnic, ki ga jemljejo, čeprav same ne bodo videle ali čutile razlike. Zdravilo Bonviva pomaga zmanjšati možnost zloma. Zmanjšanje zlomov je bilo dokazano za hrbtenico, ne pa za kolke.

Zdravilo Bonviva vam je zdravnik predpisal za zdravljenje pomenopavzne osteoporoze, ker imate povečano tveganje za zlome. Osteoporoza je bolezen, zaradi katere postanejo kosti tanjše in šibkejše, kar se najpogosteje pojavlja pri ženskah po menopavzi. V menopavzi jajčniki prenehajo proizvajati ženski hormon estrogen, ki ženskam pomaga ohranjati zdravo okostje. Prej ko nastopi menopavza, večje je tveganje za zlome pri osteoporozi.

Drugi dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za zlome, so:

- premajhen vnos kalcija in vitamina D s hrano,
- kajenje cigaret ali čezmerno pitje alkohola,
- pomanjkanje hoje ali drugih telesnih aktivnosti,
- družinska obremenjenost z osteoporozo.

Zdrav način življenja vam bo prav tako pomagal, da bo vaše zdravljenje čim bolj uspešno. To vključuje:

- uravnoteženo prehrano, bogato s kalcijem in vitaminom D,
- hojo ali druge telesne aktivnosti z vplivom na telesno maso,
- opustitev kajenja in zmerno pitje alkohola.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Bonviva

Ne prejemajte zdravila Bonviva:

- če imate znižano koncentracijo kalcija v krvi, ali ste jo imeli v preteklosti. Prosimo, posvetujte se z zdravnikom;
- če ste alergični na ibandronsko kislino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Bonviva za zdravljenje osteoporoze, so v obdobju po prihodu zdravila na trg zelo redko poročali o neželenem učinku, imenovanem osteonekroza čeljustnic (poškodba kosti v čeljusti). Osteonekroza čeljustnic se lahko pojavi tudi po končanem zdravljenju.

Pomembno je, da nastanek osteonekroze čeljustnic poskusimo preprečiti, saj je to boleče stanje, ki ga je težko zdraviti. Da bi zmanjšali tveganje za razvoj osteonekroze čeljustnic, morate upoštevati nekatere previdnostne ukrepe.

Pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili z ibandronatom, so prav tako poročali o atipičnih zlomih dolgih kosti, kot sta podlahtnica (ulna) in golenica (tibia). Do teh zlomov pride po minimalnih poškodbah ali brez njih, pri nekaterih bolnikih pa se pred prezentacijo popolnega zloma pojavi bolečina na območju zloma.

Pred zdravljenjem obvestite zdravnika/medicinsko sestro (zdravstvenega delavca), če:

- imate težave v ustih ali z zobmi, kot so slabo zdravstveno stanje zobovja, bolezni dlesni ali načrtujete izdrtje zoba;
- nimate redne zobozdravstvene oskrbe ali že dolgo niste bili na pregledu pri zobozdravniku;
- ste kadilec (ker lahko kajenje poveča tveganje za težave z zobovjem);
- ste se že zdravili z difosfonati (ki se uporabljajo za zdravljenje ali preprečevanje boleznih kosti);
- jemljete zdravila, imenovana kortikosteroidi (kot sta prednizolon ali deksametazon);
- imate raka.

Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bonviva opravite zobozdravstveni pregled.

Med zdravljenjem morate skrbeti za dobro ustno higieno (ki vključuje redno umivanje zob) in opravljati redne preglede pri zobozdravniku. Če nosite protezo, morate zagotoviti, da se vam dobro prilega. Če vam zdravijo zobe ali boste imeli operacijo (npr. izdrtje zoba), o tem obvestite zdravnika, zobozdravniku pa povejte, da se zdravite z zdravilom Bonviva.

Takoj se posvetujte z zdravnikom in zobozdravnikom, če imate kakršne koli težave v ustih ali z zobmi, kot so majavost zob, bolečina, oteklina in slabo celjenje ali izcedek iz ran, saj so to lahko znaki osteonekroze čeljustnic.

Nekateri bolniki morajo biti pri prejetju zdravila Bonviva še posebno previdni. Preden boste prejeli zdravilo Bonviva, se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali ste kdaj imeli težave z ledvicami, oslABLJENO ledvično delovanje, ste potrebovali dializo ali pa imate katero koli drugo bolezen, ki lahko vpliva na ledvice;
- če imate kakršne koli motnje presnove mineralov (kot je pomanjkanje vitamina D);
- Med zdravljenjem z zdravilom Bonviva morate jemati dodatke kalcija in vitamina D. Obvestite svojega zdravnika, če to ni mogoče;
- Če imate težave s srcem in vam je zdravnik omejil dnevni vnos tekočine.

Pri bolnikih, zdravljenih z ibandronsko kislino, dano intravensko, so poročali o primerih resnih, včasih smrtnih, alergijskih reakcij.

Če se pri vas pojavi eden izmed naslednjih simptomov, kot je kratka sapa/težko dihanje, utesnjen občutek v grlu, otekel jezik, omotica, občutek izgube zavesti, rdečica ali zatekanje obraza, izpuščaj po

telesu, slabost in bruhanje, morate nemudoma obvestiti svojega zdravnika ali medicinsko sestro (glejte poglavje 4).

Otroci in mladostniki

Zdravila Bonviva se ne sme uporabljati pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Bonviva

Obvestite zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Bonviva se uporablja samo pri ženskah po menopavzi, ženske, ki še lahko imajo otroka, pa ga ne smejo jemati.

Ne jemljite zdravila Bonviva, če ste noseči ali dojite.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Lahko vozite in upravljate s stroji, ker pričakujemo, da zdravilo Bonviva nima ali ima zanemarljiv učinek na vašo sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji.

Zdravilo Bonviva vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek (3 ml), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako prejemati zdravilo Bonviva

Priporočeni odmerek zdravila Bonviva za intravensko injiciranje je 3 mg (1 napolnjena injekcijska brizga) vsake 3 mesece.

Injekcije mora v veno dajati zdravnik ali usposobljeni zdravstveni delavec. Ne dajajte si jih sami.

Raztopina za injiciranje se sme dajati le v veno in nikamor drugam v telo.

Nadaljevanje prejetja zdravila Bonviva

Za najboljši izkoristek zdravljenja je pomembno, da nadaljujete s prejetjem zdravila Bonviva vsake 3 mesece, dokler vam je zdravljenje predpisal zdravnik. Zdravilo Bonviva lahko zdravi osteoporozo le, dokler nadaljujete z uporabo zdravila, čeprav ne boste videli ali čutili razlike. Po petih letih uporabe zdravila Bonviva se, prosimo, posvetujte z zdravnikom glede nadaljevanja jemanja zdravila Bonviva.

Jemati morate dodatke kalcija in vitamina D, kot vam jih je priporočal zdravnik.

Če so vam dali večji odmerek zdravila Bonviva, kot bi smeli

To lahko povzroči nizke koncentracije kalcija, fosforja ali magnezija v krvi. Vaš zdravnik lahko popravi te spremembe, tako da vam da injekcijo s temi minerali.

Če ste pozabili odmerek zdravila Bonviva

Dogovoriti se morate za termin za naslednjo injekcijo takoj, ko je mogoče. Po tem se vrnite na običajno shemo odmerjanja, ki je vsake 3 mesece od dneva zadnje injekcije.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma se obrnite na medicinsko sestro ali zdravnika, če opazite katerega koli od spodaj naštetih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- srbenje, otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela s težkim dihanjem,
- vztrajna bolečina in vnetje oči (če traja dlje),
- na novo nastala bolečina, šibkost ali neugodje v stegnih, kolku ali dimljah. Lahko imate zgodnje znake možnega neobičajnega zloma stegenice.

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- bolečina ali rana v vaših ustih ali čeljusti. Lahko imate zgodnje znake resnih težav s čeljustmi (nekrozo (mrtvo kostno tkivo) v čeljustnicah);
- posvetujte se z zdravnikom, če imate bolečine v ušesu, izcedek iz ušesa in/ali vnetje ušesa. To so lahko znaki poškodbe ušesnih kosti;
- resna, možno življenjsko ogrožujoča alergična reakcija (glejte poglavje 2);
- hude neželene kožne reakcije.

Drugi možni neželeni učinki

Pogosti (pojavi se pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol,
- bolečina v želodcu (kot je npr. gastritis) ali trebuhu, slaba prebava, slabost, driska ali zaprtje,
- bolečina v mišicah, sklepih ali hrbtu,
- občutek utrujenosti in izčrpanosti,
- simptomi, podobni gripi, vključno s povišano telesno temperaturo, drgetanjem in mraženjem, občutjem neugodja, bolečino v kosteh in bolečimi mišicami ter sklepi. Obrnite se na medicinsko sestro ali zdravnika, če simptomi postanejo moteči ali trajajo več kot nekaj dni,
- izpuščaji.

Občasni (pojavi se pri največ 1 od 100 bolnikov):

- vnetje vene,
- bolečina ali poškodba na mestu injiciranja,
- bolečina v kosteh,
- občutek šibkosti,
- napadi astme
- simptomi nizke ravni kalcija v krvi (hipokalcemija) vključujejo mišične krče ali spazme in/ali občutek mravljinčenja v prstih in okoli ust.

Redki (pojavi se pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- koprivnica.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Bonviva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake Uporabno do in na injekcijski brizgi poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Oseba, ki daje zdravilo, mora neuporabljeno raztopino, uporabljeno injekcijsko brizgo in injekcijsko iglo zavreči, slednji dve v za to primerno posodo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Bonviva

- Zdravilna učinkovina je ibandronska kislina. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3 mg ibandronske kisline v 3 ml raztopine (v obliki natrijevega monohidrata).
- Pomožne snovi so natrijev klorid, očetna kislina, natrijev acetat trihidrat in voda za injekcije.

Izgled zdravila Bonviva in vsebina pakiranja

Bonviva 3 mg raztopina za injiciranje v napoljnjeni injekcijski brizgi je bistra, brezbarvna raztopina. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3 ml raztopine. Bonviva je na voljo v pakiranju po 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in 1 injekcijsko iglo ali po 4 napolnjene injekcijske brizge in 4 injekcijske igle.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENO OSEBJE

Prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za več informacij.

Dajanje zdravila Bonviva 3 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi:

Bonviva 3 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi se daje intravensko 15 do 30 sekund.

Raztopina je dražeča, zato moramo zdravilo dajati izključno intravensko. Če nepazljivo injiciramo v tkiva okoli vene, lahko bolniki izkusijo lokalno draženje, bolečino in vnetje na mestu vboda.

Zdravila Bonviva 3 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi **ne smemo** mešati z raztopinami, ki vsebujejo kalcij (kot je raztopina Ringerjevega laktata, kalcijev heparin) ali drugimi intravensko dajanimi zdravili. Kjer zdravilo Bonviva dajemo skozi obstoječi intravenski infuzijski kanal, je intravenski infuzat lahko le izotonična raztopina natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5-%) raztopina glukoze.

Izpuščeni odmerek:

Če bolnik odmerek izpusti, mu je treba injekcijo dati takoj, ko je mogoče. Po tem morajo biti injekcije načrtovane vsake 3 mesece od dneva zadnje injekcije.

Preveliko odmerjanje:

Specifičnih informacij o zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Bonviva ni na voljo.

Glede na poznavanje te skupine učinkovin, se lahko intravensko preveliko odmerjanje kaže v hipokalcemiji, hipofosfatemiji in hipomagnezemiji, kar lahko povzroči parestezijo. V hudih primerih bo morda potrebna intravenska infuzija ustreznih odmerkov kalcijevega glukonata, kalijevega ali natrijevega fosfata in magnezijevega sulfata.

Splošni nasveti:

Bonviva 3 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi lahko kot drugi intravensko dajani difosfonati povzroči prehodno zmanjšanje koncentracije kalcija v serumu.

Hipokalcemijo in druge motnje v kosteh in presnovi mineralov moramo prepoznati in učinkovito zdraviti pred začetkom intravenskega zdravljenja z zdravilom Bonviva. Primeren vnos kalcija in vitamina D je pomemben pri vseh bolnikih. Vsi bolniki morajo prejemati dodatke kalcija in vitamina D.

Bolnike, ki imajo sočasno še druge bolezni ali jemljejo zdravila z možnimi neželenimi učinki za ledvice, je treba med zdravljenjem redno spremljati v skladu z dobro medicinsko prakso.

Neuporabljeno raztopino za injiciranje, injekcijske brizge in injekcijske igle zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Priloga IV
Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z
zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za ibandronsko kislino, natrijev ibandronat je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Glede na razpoložljive podatke o hipokalciemiji iz spontanah poročil, ki vključujejo v nekaterih primerih tesno časovno povezavo, izzvenenje neželenega učinka po prenehanju uporabe zdravila (positive de-challenge) in dejstvo, da je hipokalciemija ugotovljeno tveganje za ibandronsko kislino, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med ibandronsko kislino in hipokalciemijo ugotovljena. Odbor PRAC je zaključil, da je treba skladno s tem informacije o zdravilih, ki vsebujejo ibandronsko kislino (indikacija za osteoporozo (Bonviva)), ustrezno spremeniti. Posodobitev poglavja 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, z dodanim neželenim učinkom hipokalciemija z redko pogostnostjo. Navodilo za uporabo je ustrezno posodobljeno.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom Na podlagi znanstvenih zaključkov za ibandronsko kislino, natrijev ibandronat odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo ibandronsko kislino, natrijev ibandronat, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.. Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.