

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Bonviva 150 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ибандронова киселина (ibandronic acid) (като натриев монохидрат).

Помощни вещества с известно действие:

Съдържа 154,6 mg безводна лактоза (еквивалентна на 162,75 mg лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка

Бели до кремави филмирани таблетки, с елипсовидна форма, с надпис "BNVA" от едната страна и "150" от другата.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Лечение на остеопороза при жени в постменопауза с увеличен риск от фрактури (вж. точка 5.1). Доказано е намаление на риска от вертебрални фрактури; не е установена ефикасност по отношение на фрактури на шийката на бедрената кост.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

Препоръчителната доза е една филмирана таблетка от 150 mg веднъж месечно. За предпочитане е таблетката да се приема на една и съща дата всеки месец.

Bonviva трябва да се прилага сутрин на гладно (без да е била приемана храна поне 6 часа) и 1 час преди първия прием за деня на храна или напитка (с изключение на вода) (вж. точка 4.5), или преди перорално приемане на друго лекарство или хранителна добавка (включително калций).

Пациентките трябва да бъдат информирани, че ако пропуснат доза, трябва да вземат една таблетка Bonviva 150 mg на сутринта след като са се сетили, освен ако до следващата планирана доза не остават 7 дни.

След това пациентките трябва да се върнат към прием на дозата веднъж месечно на първоначално планираната дата.

Ако следващата планирана дата е до 7 дни, пациентките трябва да изчакат до следващата доза и след това да продължат да приемат по една таблетка месечно, както е планирано първоначално. Пациентките не трябва да вземат две таблетки в една и съща седмица.

При недостатъчен прием с храната, пациентките трябва да получават допълнително калций и/или витамин D (вж. точка 4.4 и точка 4.5).

Оптималната продължителност на лечението на остеопороза с бифосфонати не е установена. Необходимостта от продължаване на лечението трябва периодично да се преоценява въз основа

на ползите и потенциалните рискове от прилагането на Bonviva при всеки отделен пациент, особено след 5 или повече години на употреба.

#### Специални популации

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Не се препоръчва приложението на Bonviva при пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min поради ограничен клиничен опит (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане, когато клирънсът на креатинина е равен или по-голям от 30 ml/min.

##### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

##### *Популация в старческа възраст (>65 години)*

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

##### *Педиатрична популация*

Няма съответно приложение на Bonviva при деца на възраст под 18 години и не са провеждани проучвания с Bonviva при тази популация (вж. точка 5.1 и точка 5.2).

#### Начин на приложение

За перорално приложение.

- Таблетките трябва да се поглъщат цели с чаша вода (180 до 240 ml) в седнало или изправено положение на пациентката. Не трябва да се използва вода с високо съдържание на калций. Препоръчва се да се използва бутилирана вода с ниско минерално съдържание, ако има опасения за потенциално високи нива на калций в чешмяната вода (твърда вода).
- Пациентите не трябва да лягат в продължение на 1 час след приема на Bonviva.
- Водата е единствената напитка, с която трябва да се приема Bonviva.
- Пациентите не трябва да дъвчат или смучат таблетката поради възможността от орофарингеална улцерация.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към ибандронова киселина или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Хипокалциемия
- Аномалии на хранопровода, които забавят изпразването му, като стриктури или ахалазия
- Невъзможност да се стои или седи в изправено положение за поне 60 минути.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Хипокалциемия

Съществуващата хипокалциемия трябва да се коригира преди започване на лечение с Bonviva. Другите нарушения на костния и минералния метаболизъм също трябва да се лекуват ефективно. Адекватният прием на калций и витамин D е важен за всички пациентки.

##### Стомашно-чревна дразнене

Перорално приложените бифосфонати може да предизвикат локално дразнене на лигавицата на горния дял на стомашно-чревния тракт. Поради възможност от такива дразнещи ефекти и потенциалното влошаване на подлежащото заболяване, Bonviva трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с активни проблеми на горния дял на стомашно-чревния тракт (напр. известен хранопровод на Barrett, дисфагия, други заболявания на хранопровода, гастрит, дуоденит или язви).

Съобщават се нежелани реакции, напр. езофагит, язви и ерозии на хранопровода, в някои случаи тежки и налагащи хоспитализация, рядко съпроводени с кървене или последвани от

стриктура или перфорация на хранопровода, при пациенти, лекувани с перорални бифосфонати. Рискът от тежки нежелани реакции от страна на хранопровода изглежда е по-голям при пациенти, които не спазват указанията за прилагане и/или продължават да приемат перорални бифосфонати след появата на симптоми, показателни за езофагеално дразнене. Пациентите трябва да обръщат особено внимание на указанията за прилагане и на спазването им (вж. точка 4.2).

Лекарите трябва да внимават за появата на някакви признаци или симптоми, сигнализиращи за възможна реакция от страна на хранопровода, а пациентите трябва да бъдат инструктирани да преустановят приема на Bonviva и да потърсят лекарска помощ, ако получат дисфагия, одинофагия, ретростернална болка или поява или влошаване на киселини.

Въпреки, че не е наблюдаван повишен риск при контролираните клинични изпитвания, има постмаркетингови съобщения за стомашни и дуоденални язви при употреба на перорални бифосфонати, някои от които тежки и с усложнения.

Тъй като нестероидните противовъзпалителни лекарствени продукти, както и бифосфонатите, са свързани със стомашно-чревно дразнене, трябва да се внимава при едновременното им приложение.

#### Остеонекроза на челюстта

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ) се съобщава много рядко в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи Bonviva за остеопороза (вж. точка 4.8).

Началото на лечението или на нов курс на лечение трябва да се отложи при пациенти с незаздравели открити лезии на меките тъкани в устата.

Преди лечение с Bonviva, при пациенти със съпътстващи рискови фактори, се препоръчва стоматологичен преглед с профилактични стоматологични мерки и индивидуална оценка на съотношението полза/риск.

Следните рискови фактори трябва да се имат предвид при оценка на риска от развитие на ОНЧ при пациента:

- Силата на лекарствения продукт, който инхибира костната резорбция (по-висок риск при много силни съединения), начина на приложение (по-висок риск при парентерално приложение) и кумулативна доза на терапията за костна резорбция
- Рак, съпътстващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене
- Съпътстващи терапии: кортикостероиди, химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата,лъчелечение на главата и шията
- Лоша хигиена на устната кухина, заболяване на пародонта, недобре прилягащи зъбни протези, анамнеза за стоматологично заболяване, инвазивни стоматологични процедури, напр. екстракция на зъб

По време на лечение с Bonviva всички пациенти трябва да се насърчават да поддържат добра хигиена на устната кухина, да минават на рутинни стоматологични прегледи и незабавно да съобщават за всички симптоми в устната кухина като разклащане на зъб, болка или подуване, незаздравяващи рани или отделяне на гной. По време на лечението, инвазивни стоматологични процедури трябва да се извършват само след внимателно обмисляне и да се избягват при непосредствена близост с приложението на Bonviva.

Планът за лечение на пациентите, които развият ОНЧ, трябва да се разработи в тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или лицево-челюстен хирург с опит с ОНЧ. Трябва да се има предвид временно прекъсване на лечението с Bonviva до отзвучаване на симптомите и намаляване на допринасящите рискови фактори, когато е възможно.

#### Остеонекроза на външния слухов канал

Има съобщения за остеонекроза на външния слухов канал при приложение на бифосфонати, предимно във връзка с продължителна терапия. Възможните рискови фактори за остеонекроза на външния слухов канал включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални

рискови фактори като инфекция или травма. Възможността за остеонекроза на външния слухов канал трябва да се има предвид при пациенти, получаващи бифосфонати, със симптоми от страна на ухото, включително хронична инфекция на ухото.

#### Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеопороза. Тези напречни или полегаги по конфигурацията фрактури може да възникнат навсякъде по дължината на фемура – от непосредствено под малкия трохантер до точно над супракондиларното разширение. Тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти получават болка в бедрото или слабините, често наподобяваща болката, характерна за стрес фрактури, седмици до месеци преди появата на пълна фрактура на феморалната кост. Фрактурите често са билатерални. Поради това при пациенти, лекувани с бифосфонати, които са получили разместена фрактура на тялото на феморалната кост, трябва да се изследва контралатералния фемур. Съобщава се също за трудно заздравяване на тези фрактури. Трябва да се помисли за прекратяване на терапията с бифосфонати при пациенти със съмнение за атипична фрактура на фемура, докато продължава изследването на пациента, като се има предвид индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

По време на лечение с бифосфонати пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка болка в бедрото, тазобедрената става или слабините и всеки пациент с такива симптоми трябва да се преглежда за непълна фрактура на фемура (вж. точка 4.8).

#### *Атипични фрактури на други дълги кости*

Има съобщения и за атипични фрактури на други дълги кости, като улната и тибията, при пациенти, получаващи дългосрочно лечение. Както при атипичните фрактури на фемура, тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти изпитват продромална болка преди появата на пълна фрактура. В случаите на фрактура на улната това може да е свързано с повтарящо се стресово натоварване, свързано с дългосрочната употреба на помощни средства за ходене (вж. точка 4.8).

#### Бъбречно увреждане

Поради ограничения клиничен опит, Bonviva не се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min (вж. точка 5.2).

#### Непоносимост към галактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Взаимодействие лекарствен продукт - храна

Пероралната бионаличност на ибандроновата киселина обикновено намалява при наличие на храна. Особено продукти, съдържащи калций, включително мляко и други поливалентни катиони (като алуминий, магнезий, желязо), е възможно да повлияят абсорбцията на Bonviva, което съответства на данните от проучванията при животни. Поради това пациентките не трябва да приемат храна през нощта (поне 6 часа) преди да вземат Bonviva и трябва да останат гладни в продължение на 1 час след приема на Bonviva (вж. точка 4.2).

#### Взаимодействие с други лекарствени продукти

Счита се, че няма вероятност за метаболитни взаимодействия, тъй като ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и е доказано, че не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове (вж. точка 5.2). Ибандроновата киселина се елиминира само чрез бъбречна екскреция и не се подлага на биотрансформация.

#### Калциеви добавки, антиациди и някои лекарствени продукти за перорално приложение, съдържащи поливалентни катиони

Има вероятност добавки, съдържащи калций, антиацидите и някои лекарствени продукти за перорално приложение, съдържащи поливалентни катиони (като алуминий, магнезий, желязо), да повлияят абсорбцията на Bonviva. Поради това пациентките не трябва да приемат други перорални лекарствени продукти поне 6 часа преди и 1 час след приема на Bonviva.

#### Ацетилсалицилова киселина и НСПВС

Тъй като ацетилсалициловата киселина, нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) и бифосфонатите са свързани със стомашно-чревно дразнене, необходимо е внимание при едновременното им приложение (вж. точка 4.4).

#### H<sub>2</sub> блокери или инхибитори на протонната помпа

От над 1500 пациентки, включени в проучването VM 16549, което сравнява схемите на прилагане с ежемесечен и ежедневен прием на ибандронова киселина, след една или две години съответно 14 % и 18 % от пациентите са използвали хистаминови (H<sub>2</sub>) блокери или инхибитори на протонната помпа. Честотата на събития от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт при пациентките, лекувани с Bonviva 150 mg веднъж месечно, е била подобна на тази при пациентките, приемали ибандронова киселина 2,5 mg дневно.

При здрави мъже доброволци и жени в постменопауза, интравенозното приложение на ранитидин е предизвикало увеличение на бионаличността на ибандроновата киселина с около 20 %, вероятно в резултат на намалената стомашна киселинност. Тъй като обаче това увеличение е в нормалните граници на вариабилност на бионаличността на ибандроновата киселина, счита се, че не е необходимо коригиране на дозата, когато Bonviva се прилага с H<sub>2</sub>-блокери или други активни вещества, които увеличават стомашното рН.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Bonviva е предназначен за употреба само при жени в постменопауза и не трябва да се приема от жени с детероден потенциал.

Няма достатъчно данни за употребата на ибандроновата киселина при бременни жени.

Проучванията при плъхове показват известна репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Потенциалният риск при хора не е известен.

Bonviva не трябва да се използва по време на бременност.

#### Кърмене

Не е известно дали ибандроновата киселина се екскретира в кърмата. Проучвания при плъхове с лактация са показали наличието на ниски нива на ибандронова киселина в млякото след интравенозно приложение.

Bonviva не трябва да се използва в периода на кърмене.

#### Фертилитет

Няма данни за ефектите на ибандроновата киселина при хора. При репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение, ибандроновата киселина намалява фертилитета. При проучвания при плъхове при интравенозно приложение, ибандроновата киселина намалява фертилитета при високи дневни дози (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Въз основа на фармакодинамичния и фармакокинетичния профил и съобщените нежелани реакции се счита, че Bonviva не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните съобщавани нежелани реакции са анафилактична реакция/шок, атипични фрактури на бедрената кост, остеонекроза на челюстта, стомашно-чревна дразнене, очно възпаление (вж. раздел „Описание на избрани нежелани реакции” и точка 4.4).

Най-често съобщаваните нежелани реакции са артралгия и грипоподобни симптоми. Тези симптоми се проявяват във връзка с първата доза, обикновено са краткотрайни, леки или умерени по интензитет и отзвучават при продължаване на лечението, без да налагат лечебни мерки (вж. раздел „Грипоподобно заболяване”).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 1 е представен пълен списък на известните нежелани реакции. Безопасността на пероралното лечение с ибандронова киселина 2,5 mg дневно е оценена при 1 251 пациентки, лекувани в 4 плацебо-контролирани клинични проучвания като по-голямата част от пациентките са от основното тригодишно проучване по отношение на фрактури (MF4411).

При едно двугодишно проучване при жени в постменопауза с остеопороза (BM 16549) общият профил на безопасност на Bonviva 150 mg веднъж месечно и ибандронова киселина 2,5 mg дневно е подобен. Общият процент на пациентките, получили нежелана реакция, е 22,7% и 25% за Bonviva 150 mg веднъж месечно, съответно след една и след две години. В повечето случаи нежеланите реакции не са довели до преустановяване на лечението.

Нежеланите реакции са изброени по системно-органични класове и категория честота по MedDRA. Категориите честота са определени като е използвана следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции, възникващи при жени в постменопауза, получаващи Bonviva 150 mg веднъж месечно или ибандронова киселина 2,5 mg дневно при фаза III проучванията BM16549 и MF4411 и при постмаркетинговия опит.

Системно-органични класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система		Обостряне на астма	Реакция на свръхчувствителност	Анафилактична реакция/шок*†	
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипокалциемия†			
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване			
Нарушения на очите			Очно възпаление*†		

Системо-органични класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Езофагит, Гастрит, Гастроезофагеална рефлуксна болест, Диспепсия, Диария, Коремна болка, Гадене	Езофагит, включително улцерации на хранопровода или стриктури и дисфагия, Повръщане, Метеоризъм	Дуоденит		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив		Ангиоедем, Оток на лицето, Уртикария	Синдром на Stevens-Johnson†, Еритема мултиформе†, Булозен дерматит†	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, Миалгия, Мускулно-скелетна болка, Мускулни крампи, Мускулно-скелетна скованост	Болка в гърба	Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост†	Остеонекроза на челюстта*† Остеонекроза на външния слухов канал (нежелана реакция на класа бифосфонати)†	Атипични фрактури на дълги кости, различни от фемура
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Грипоподобно заболяване*	Умора			

\*Вижте допълнителната информация по-долу.

†Установени при постмаркетинговия опит.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### Стомашно-чревни нежелани реакции

Пациентки с предхождаща анамнеза за стомашно-чревно заболяване, включително пациентки с пептична язва без скорошно кървене или хоспитализация, и пациентки с диспепсия или рефлукс, контролирани медикаментозно, са били включени в проучването с приложение веднъж месечно. При тези пациентки не е отбелязана разлика в честотата на нежеланите събития от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт при схемата с приложение на 150 mg веднъж месечно в сравнение с ежедневното приложение на 2,5 mg.

#### Грипоподобно заболяване

Грипоподобното заболяване включва събития, съобщавани като реакция на острата фаза или симптоми, включващи миалгия, артралгия, висока температура, студени тръпки, умора, гадене, загуба на апетит или костна болка.

#### Остеонекроза на челюстта

Случаи на остеонекроза на челюстта се съобщават предимно при пациенти с рак, лекувани с лекарствени продукти, които инхибират костната резорбция, като ибандронова киселина (вж.



точка 4.4.). Случаи на ОНЧ се съобщават в постмаркетингови условия за ибандронова киселина.

#### *Атипични субтрохантерни и диафизарни фрактури на фемура*

Въпреки че патофизиологията е неясна, данни от епидемиологични проучвания предполагат повишен риск от атипични субтрохантерни и диафизарни фрактури на фемура при продължителна терапия с бифосфонати на постменопаузална остеопороза, особено след употреба от три до пет години. Абсолютният риск от атипични субтрохантерни и диафизарни фрактури на дълги кости (нежелана реакция на класа бифосфонати) остава много нисък.

#### Очно възпаление

Съобщава се за събития на очно възпаление, напр. увеит, еписклерит и склерит при лечение с ибандронова киселина. В някои случаи тези събития не отзвучават, докато не се преустанови приложението на ибандронова киселина.

#### Анафилактична реакция/шок

Има съобщения за случаи на анафилактична реакция/шок, включително фатални събития при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

#### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## **4.9 Предозиране**

Няма специфична информация за лечение на предозиране с Bonviva.

Въз основа на познанията за този клас съединения обаче, пероралното предозиране може да доведе до нежелани реакции от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт (като стомашно разстройство, диспепсия, езофагит, гастрит или язва) или хипокалциемия. Трябва да се даде мляко или антиациди за свързване на Bonviva, а нежеланите реакции да се лекуват симптоматично. Поради риск от дразнене на хранопровода, не трябва да се предизвиква повръщане и пациентът трябва да остане напълно изправен.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти за лечение на костни заболявания, бифосфонати, АТС код: M05BA06

#### *Механизъм на действие*

Ибандроновата киселина е високоактивен бифосфонат, принадлежащ към азот-съдържащата група бифосфонати, които действат селективно върху костната тъкан и специфично инхибират остеокластната активност, без да повлияват директно формирането на костите. Тя не повлиява набирането на остеокластите. Ибандроновата киселина води до прогресивно нетно натрупване на костна маса и до намалена честота на фрактурите чрез потискане на повишената костна обмяна до предменопаузни нива при жени в постменопауза.

#### *Фармакодинамични ефекти*

Фармакодинамичното действие на ибандроновата киселина е инхибиране на костната резорбция. *In vivo* ибандроновата киселина предотвратява експериментално индуцираната костна деструкция, причинена от преустановяване на функцията на половите жлези, приложението на ретиноиди, тумори или туморни екстракти. При млади (бързо растящи)

плъхове ендогенната костна резорбция също е инхибирана, което води до повишение на нормалната костна маса в сравнение с нетретираните животни.

Експериментални модели на животни потвърждават, че ибандроновата киселина е високо активен инхибитор на остеокластната активност. Няма данни за увредена минерализация при растящи плъхове дори в дози над 5 000 пъти по-големи от дозата, необходима за лечение на остеопороза.

Продължителното ежедневно и интермитентно (с дълги интервали без лекарство) приложение при плъхове, кучета и маймуни е било свързано с образуването на нова костна тъкан с нормално качество и същата или повишена механична здравина дори при дози в токсичните граници. При хора ефикасността на ибандроновата киселина при ежедневно и интермитентно приложение с интервал без лекарство 9 - 10 седмици е потвърдена от клинично изпитване (MF 4411), при което е доказана ефикасността на ибандроновата киселина за предотвратяване от фрактури.

При експериментални модели с животни ибандроновата киселина предизвиква биохимични промени, показателни за доза-зависимо инхибиране на костната резорбция, включително потискане на биохимичните маркери в урината за разграждане на костния колаген (като дезоксипиридинолин и кръстосано-свързани N-телопептиди на колаген тип I (NTX)).

При едно проучване фаза I за биоеквивалентност, проведено при 72 жени в постменопауза, получили перорално общо 4 дози от 150 mg през 28 дни, инхибирането на серумния СТХ след първата доза е наблюдавано още 24 часа след приема на дозата (медиана на инхибиране 28 %), като медиана на максимално инхибиране (69 %) е отбелязана 6 дни по-късно. След третата и четвъртата доза медианата на максимално инхибиране 6 дни след приема на дозата е 74 % с намаление до медиана на инхибиране 56 %, наблюдавано 28 дни след четвъртата доза. При прекратяване на приема потискането на биохимичните маркери за костна резорбция се губи.

#### *Клинична ефикасност*

При определяне на жените с повишен риск от фрактури, дължащи се на остеопороза, трябва да се имат предвид независимите рискови фактори, като например ниска КМП, възраст, наличие на предишни фрактури, семейна анамнеза за фрактури, засилена костна обмяна и нисък индекс на телесна маса.

#### Bonviva 150 mg веднъж месечно

#### Костна минерална плътност (КМП)

При едно двугодишно, двойно-сляпо, многоцентрово проучване (BM 16549) на жени в постменопауза с остеопороза (T-скор на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб под – 2,5 SD на изходно ниво) е доказано, че приложението на Bonviva 150 mg веднъж месечно е поне толкова ефективно за увеличаване на КМП, колкото на ибандронова киселина 2,5 mg дневно. Това е доказано при първичния анализ на първата година и при потвърдителния анализ на крайните точки на втората година (Таблица 2).

Таблица 2: Средна относителна промяна от изходното ниво на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб, бедрото, бедрената шийка и трохантера след една година (първичен анализ) и две години лечение (при определената според протокола популация) при проучване ВМ 16549.

Средни относителни промени от изходното ниво % [95% CI]	Данни от една година при проучване ВМ 16549		Данни от две години при проучване ВМ 16549	
	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N = 318)	Bonviva 150 mg веднъж месечно (N = 320)	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N = 294)	Bonviva 150 mg веднъж месечно (N = 291)
КМП на лумбалния отдел на гръбначен стълб 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]
КМП на бедрото	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
КМП на бедрената шийка	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
КМП на трохантера	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

Освен това, при проспективно планиран анализ е доказано, че приложението на Bonviva 150 mg веднъж месечно е по-ефективно от лечение с ибандронова киселина 2,5 mg дневно за увеличение на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб след една година,  $p = 0,002$ , и след две години,  $p < 0,001$ .

След една година (първичен анализ) 91,3 % ( $p = 0,005$ ) от пациентките, получавали Bonviva 150 mg веднъж месечно, са имали увеличение на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб по-голямо или равно на изходното ниво (КМП на отговорилите на лечението) в сравнение с 84 % от пациентките, получавали ибандронова киселина 2,5 mg дневно. След две години 93,5 % ( $p = 0,004$ ) и 86,4 % от пациентките, получавали съответно Bonviva 150 mg веднъж месечно или ибандронова киселина 2,5 mg дневно, са отговорили на лечението.

За КМП на бедрото 90,0 % ( $p < 0,001$ ) от пациентките, получавали Bonviva 150 mg веднъж месечно, и 76,7 % от пациентките, получавали ибандронова киселина 2,5 mg дневно, са имали увеличение на КМП на бедрото по-голямо или равно на изходното ниво на първата година. След две години 93,4 % ( $p < 0,001$ ) от пациентките, получавали Bonviva 150 mg веднъж месечно, и 78,4 % от пациентките, получавали ибандронова киселина 2,5 mg дневно, са имали увеличение на КМП на бедрото по-голямо или равно на изходното ниво.

Като се приеме по-строг критерий, който комбинира КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб и на бедрото, 83,9 % ( $p < 0,001$ ) и 65,7 % от пациентките, получавали съответно Bonviva 150 mg веднъж месечно или ибандронова киселина 2,5 mg дневно, са отговорили на лечението на първата година. На този критерий след две години са отговорили 87,1 % ( $p < 0,001$ ) и 70,5 % от пациентките съответно в групите с приложение на 150 mg месечно и 2,5 mg дневно.

#### Биохимични маркери на костен обмен

Клинично значимо намаление на серумните нива на СТХ е наблюдавано във всички точки на измерване, т.е. след 3, 6, 12 и 24 месеца. След една година (първичен анализ) медианата на

относителна промяна от изходното ниво е 76 % за Bonviva 150 mg веднъж месечно и 67 % за ибандронова киселина 2,5 mg дневно. След две години, медианата на относителна промяна е 68 % и 62 % съответно в групите с приложение на 150 mg месечно и 2,5 mg дневно.

След първата година, 83,5 % ( $p = 0,006$ ) от пациентките, получавали Bonviva 150 mg веднъж месечно, и 73,9 % от пациентките, получавали ибандронова киселина 2,5 mg дневно, са отговорили на лечението (определено като намаление  $\geq 50$  % от изходното ниво). След втората година са отговорили 78,7 % ( $p = 0,002$ ) и 65,6 % от пациентките съответно в групите с приложение на 150 mg месечно и 2,5 mg дневно.

Въз основа на резултатите от проучването BM 16549 се очаква приложението на Bonviva 150 mg веднъж месечно да бъде поне толкова ефективно за предотвратяване на фрактури като на ибандронова киселина 2,5 mg дневно.

#### Ибандронова киселина 2,5 mg дневно

При началното тригодишно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване за антифрактурна ефективност (MF 4411) е доказано статистически и клинично значимо намаление на честотата на нови рентгенографски, морфометрично и клинично доказани вертебрални фрактури (таблица 3). При това проучване действието на ибандроновата киселина е било оценявано при перорални дози от 2,5 mg дневно и 20 mg интермитентно като пробна схема на приложение. Ибандроновата киселина е прилагана 60 минути преди първия прием на храна или напитка за деня (интервал на гладуване след приемане на дозата). Проучването е включвало жени на възраст от 55 до 80 години, които са били най-малко 5 години в постменопауза и са имали КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб 2 до 5 SD под средното за жени в предменопауза (Т-скор) на поне един прешлен (L1-L4) и които са имали една до четири предхождащи вертебрални фрактури. Всички пациентки са получавали 500 mg калций и 400 IU витамин D дневно. Ефикасността е била оценявана при 2928 пациентки. Ибандронова киселина 2,5 mg при ежедневно приложение показва статистически и клинично значимо намаление на честотата на нови вертебрални фрактури. Тази схема на лечение е довела до намаление на появата на нови рентгенографски доказани вертебрални фрактури с 62 % ( $p = 0,0001$ ) за трите години на провеждане на проучването. Относително намаление на риска с 61 % е наблюдавано след 2 години ( $p = 0,0006$ ). Не е постигната статистически значима разлика след 1 година на лечение ( $p = 0,056$ ). Антифрактурният ефект е бил устойчив по време на проучването. Не са наблюдавани данни за намаляване на ефекта с времето. Честотата на клинично доказаните вертебрални фрактури също е намаляла значимо с 49 % ( $p = 0,011$ ). Освен това, изразеният ефект върху вертебралните фрактури се отразява в статистически значимо по-малкото намаление на ръста в сравнение с плацебо ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 3: Резултати от 3-годишно проучване за антифрактурна ефективност MF 4411 (% , 95 % CI)

	Плацебо (N = 974)	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N = 977)
Намаляване на относителния риск Нови морфометрично доказани вертебрални фрактури		62 % (40,9, 75,1)
Честота на нови морфометрично доказани вертебрални фрактури	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Намаление на относителния риск от клинична вертебрална фрактура		49 % (14,03, 69,49)
Честота на клинична вертебрална фрактура	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
КМП – средна промяна по отношение на изходното ниво на лумбалния отдел на гръбначния стълб на 3-тата година	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
КМП – средна промяна по отношение на изходното ниво на бедрото на 3-тата година	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Ефектът от лечението с ибандронова киселина е бил допълнително оценен при анализ на субпопулация пациентки, които на изходно ниво са имали КМП Т-скор под -2,5 на лумбалния отдел на гръбначния стълб. Намалението на риска от вертебрални фрактури е съответствало в голяма степен на риска за общата популация.

Таблица 4: Резултати от 3-годишно проучване за антифрактурна ефективност MF 4411 (% , 95 % CI) при пациентки с КМП Т-скор на лумбалния отдел на гръбначния стълб под -2,5 на изходно ниво

	Плацебо (N = 587)	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N = 575)
Намаляване на относителния риск Нови морфометрично доказани вертебрални фрактури		59 % (34,5; 74,3)
Честота на нови морфометрично доказани вертебрални фрактури	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Намаление на относителния риск от клинична вертебрална фрактура		50 % (9,49; 71,91)
Честота на клинична вертебрална фрактура	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
КМП – средна промяна по отношение на изходното ниво на лумбалния отдел на гръбначния стълб на 3-тата година	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
КМП – средна промяна по отношение на изходното ниво на бедрото на 3-тата година	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

Не е наблюдавано намаление на невертебралните фрактури в общата популация пациенти, участващи в проучването MF4411, но ежедневното приложение на ибандронова киселина изглежда ефективно при субпопулацията с висок риск (КМП Т-скор на шийката на бедрената кост < -3.0), при която е наблюдавано намаление на риска от невертебрални фрактури с 69 %.

Ежедневното лечение с 2,5 mg е довело до прогресивно увеличение на КМП на вертебралните и невертебралните части на скелета.

Увеличението на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб за три години в сравнение с плацебо е било 5,3 % и 6,5 % спрямо изходното ниво. Увеличението за бедрената кост в сравнение с изходното ниво е било 2,8 % за бедрената шийка, 3,4 % за бедрото и 5,5 % за трохантера.

Биохимичните маркери за костен обмен (като СТХ в урината и серумен остеокалцин) са показали очакван модел на потискане до предменопаузални нива и са достигнали максимално потискане за период от 3-6 месеца.

Клинично значимо намаление с 50 % на биохимичните маркери за костна резорбция е наблюдавано още на първия месец след началото на лечението с ибандронова киселина 2,5 mg. След преустановяване на лечението е наблюдавано възвръщане към патологичната степен на повишена костна резорбция от преди лечението, свързана с постменопаузална остеопороза. Хистологичният анализ на костни биопсии след две и три години на лечение на жени в постменопауза показва кости с нормално качество без данни за дефект в минерализацията.

*Педиатрична популация* (вж. точка 4.2 и точка 5.2)

Vonviva не е изследван при педиатричната популация, поради това няма данни за ефикасността или безопасността при тази популация пациенти.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Първичните фармакологични ефекти на ибандроновата киселина върху костта не са директно свързани с действителните плазмени концентрации, което се доказва с различни проучвания при животни и хора.

### *Абсорбция*

Абсорбцията на ибандронова киселина в горните отдели на стомашно-чревния тракт след перорално приложение е бърза и при перорален прием до 50 mg, плазмените концентрации се повишават пропорционално на дозата, като при по-високи дози увеличението е по-голямо от пропорционалното на дозата. Максималните наблюдавани плазмени концентрации се достигат за 0,5 до 2 часа (медиана 1 час) на гладно и абсолютната бионаличност е около 0,6 %. Степента на абсорбция се влошава, когато лекарството се приема с храна или напитки (освен вода). Бионаличността намалява с около 90 %, когато ибандроновата киселина се прилага със стандартна закуска в сравнение с бионаличността, наблюдавана при лица, приемали лекарството на гладно. Няма значимо намаление на бионаличността, ако ибандроновата киселина се приема 60 минути преди първия прием на храна за деня. Бионаличността и нарастването на КМП намаляват, когато храната или напитките се приемат по-рано от 60 минути след приема на ибандронова киселина.

### *Разпределение*

След начална системна експозиция ибандроновата киселина бързо се свързва с костите или се екскретира с урината. При хора привидният краен обем на разпределение е най-малко 90 l и е изчислено, че количеството на дозата, достигащо до костите, е 40-50 % от циркулиращата доза. Свързването с плазмените протеини при хора е приблизително 85 % - 87 % (определено *in vitro* при терапевтични концентрации) и поради това взаимодействие с други лекарствени продукти, дължащо се на изместване, е малко вероятно.

### *Биотрансформация*

Няма данни, че ибандроновата киселина се метаболизира при животните или човека.

### *Елиминиране*

Абсорбираната фракция на ибандроновата киселина се елиминира от кръвообращението чрез костна абсорбция (изчислена на 40-50 % при жените в постменопауза), а останалото количество се отделя непроменено през бъбреците. Неабсорбираната фракция на ибандроновата киселина се елиминира в непроменен вид чрез фекалиите.

Границите на установения елиминационен полуживот са широки, като крайният елиминационен полуживот обикновено е в границите на 10-72 часа. Тъй като изчислените стойности в голяма степен зависят от продължителността на проучването, от използваната доза и чувствителността на метода, както при другите бифосфонати, действителният краен елиминационен полуживот вероятно е значително по-дълъг. Ранните плазмени нива бързо се понижават, като достигат до 10 % от максималните стойности до 3 и 8 часа съответно след интравенозно или перорално приложение.

Общият клирънс на ибандроновата киселина е нисък със средни стойности в границите на 84-160 ml/min. Бъбречният клирънс (около 60 ml/min при здрави жени в постменопауза) представлява 50-60 % от общия клирънс и е свързан с креатининовия клирънс. Счита се, че разликата между видимия общ и бъбречен клирънс отразява поемането от костите.

Секреторният път не включва известните системи за киселинен или алкален транспорт, участващи в екскрецията на други активни вещества. Освен това ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове.

#### Фармакокинетика при специални клинични ситуации

##### *Пол*

Бионаличността и фармакокинетиката на ибандроновата киселина са подобни при мъжете и жените.

##### *Раса*

Няма данни за клинично значими етнически разлики между азиатци и представители на бялата раса при елиминирането на ибандроновата киселина. Има много малко данни за пациенти от африкански произход.

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Бъбречният клирънс на ибандроновата киселина при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане е в линейна зависимост с креатининовия клирънс.

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане ( $CL_{Cr} \geq 30$  ml/min), както е видно от проучването BM 16549, където повечето от пациентите са имали леко до умерено бъбречно увреждане.

Индивиди с тежка бъбречна недостатъчност ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min), получавали ежедневно перорално 10 mg ибандронова киселина в продължение на 21 дни, са имали 2-3 пъти по-високи плазмени концентрации в сравнение с лица с нормална бъбречна функция, а общият клирънс на ибандроновата киселина е бил 44 ml/min. След интравенозно приложение на 0,5 mg общият, бъбречният и екстрареналният клирънс намаляват със съответно 67 %, 77 % и 50 % при лица с тежка бъбречна недостатъчност, но не е имало намаление на поносимостта, свързано с увеличение на експозицията. Поради ограничения клиничен опит, Bonviva не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2 и точка 4.4). Фармакокинетиката на ибандроновата киселина не е оценявана при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, лекувани с други средства освен хемодиализа. Фармакокинетиката на ибандроновата киселина при такива пациенти не е известна и ибандроновата киселина не трябва да се прилага при тези обстоятелства.

##### *Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)*

Няма фармакокинетични данни за ибандроновата киселина при пациенти, които имат чернодробно увреждане. Черният дроб не играе съществена роля за клирънса на ибандроновата киселина, която не се метаболизира, а се отделя чрез бъбречна екскреция и поемане от костите. Поради това не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

##### *Популация в старческа възраст (вж. точка 4.2)*

При един мултивариантен анализ възрастта не е била независим фактор за нито един от всички изследвани фармакокинетични параметри. Тъй като бъбречната функция намалява с възрастта,

това е единственият фактор, който трябва да се има предвид (вж. точката за бъбречно увреждане).

*Педиатрична популация (вж. точка 4.2 и точка 5.1)*

Няма данни за приложението на Vonviva при тези възрастови групи.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Токсични ефекти, напр. признаци на бъбречно увреждане, са наблюдавани при кучета само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, което показва малко значение за клиничната употреба.

*Мутагенност/карциногенност:*

Не са наблюдавани признаци за карциногенен потенциал. Тестовите за генотоксичност не са показали данни за ефект на ибандроновата киселина върху генетичната активност.

*Репродуктивна токсичност:*

Няма данни за директна фетална токсичност или тератогенен ефект на ибандроновата киселина при перорално третиране плъхове и зайци и не са наблюдавани нежелани ефекти върху развитието на F<sub>1</sub> поколението при плъхове при екстраполирана експозиция най-малко 35 пъти над експозицията при хора. При репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение ефектите върху фертилитета се състоят в повишение на предимплантационните загуби при дозови нива от 1 mg/kg дневно и по-високи. При репродуктивни проучвания при плъхове при интравенозно приложение, ибандроновата киселина намалява броя на сперматозоидите при дози от 0,3 и 1 mg/kg дневно и намалява фертилитета при мъжките при 1 mg/kg дневно, а при женските - при 1,2 mg/kg дневно. Нежеланите ефекти на ибандроновата киселина при проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове са ефектите, наблюдавани при бифосфонатите като клас. Те включват намален брой имплантации, повлияване на естественото раждане (дистокия) и увеличение на висцералните вариации (синдром бъбречно легенче-уретер).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Сърцевина на таблетката

Лактоза монохидрат

Повидон

Целулоза, микрокристална

Кросповидон

Стеаринова киселина

Силициев диоксид, колоиден безводен

Обвивка на таблетката

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Талк

Макрогол 6000

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

5 години



#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Bonviva 150 mg филмирани таблетки се произвеждат в блистери (PVC/PVDC, запечатани с алуминиево фолио), съдържащи 1 или 3 таблетки.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Изхвърлянето на лекарства в околната среда трябва да се сведе до минимум.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 23 февруари 2004 г.  
Дата на последно подновяване: 18 декември 2013 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bonviva 3 mg инжекционен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка от 3 ml разтвор съдържа 3 mg ибандронова киселина (ibandronic acid) (като натриев монохидрат).

Концентрацията на ибандронова киселина в инжекционния разтвор е 1 mg на ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на остеопороза при жени в постменопауза с увеличен риск от фрактури (вж. точка 5.1). Доказано е намаление на риска от вертебрални фрактури; не е установена ефикасност по отношение на фрактури на шийката на бедрената кост.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

На пациентите, лекувани с Bonviva, трябва да се даде листовка и напомняща карта на пациента.

#### Дозировка

Препоръчителната доза на ибандроновата киселина е 3 mg, приложени под формата на интравенозна инжекция в продължение на 15-30 секунди, през три месеца.

Пациентките трябва да получават допълнително калций и витамин D (вж. точка 4.4 и точка 4.5).

Ако се пропусне доза, инжекцията трябва да се приложи при първа възможност. След това, инжекциите трябва да се планират през 3 месеца от датата на последното инжектиране.

Оптималната продължителност на лечението на остеопороза с бифосфонати не е установена. Необходимостта от продължаване на лечението трябва периодично да се преоценява въз основа на ползите и потенциалните рискове от прилагането на Bonviva при всеки отделен пациент, особено след 5 или повече години на употреба.

#### Специални популации

##### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Приложението на Bonviva инжекционен разтвор не се препоръчва при пациенти със серумен креатинин над 200  $\mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) или с креатининов клирънс (измерен или изчислен) под 30 ml/min, поради ограничените клинични данни от проучванията, включващи такива пациенти (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане, когато серумният креатинин е равен или по-нисък от 200  $\mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) или клирънсът на креатинина (измерен или изчислен) е равен или по-голям от 30 ml/min.

*Пациенти с чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

*Популация в старческа възраст (>65 години)*

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

*Педиатрична популация*

Няма съответно приложение на Bonviva при деца на възраст под 18 години и не са провеждани проучвания с Bonviva при тази популация (вж. точка 5.1 и точка 5.2).

Начин на приложение

За интравенозно приложение в продължение на 15 - 30 секунди, през три месеца.

Необходимо е стриктно спазване на интравенозния път на приложение (вж. точка 4.4).

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към ибандронова киселина или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Хипокалциемия

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Грешки в начина на приложение

Трябва да се внимава Bonviva инжекционен разтвор да не се приложи интраартериално или паравенозно, тъй като това може да доведе до тъканно увреждане.

Хипокалциемия

Bonviva, както и другите бифосфонати за интравенозно приложение, може да предизвика преходно намаление на серумните нива на калция.

Съществуващата хипокалциемия трябва да се коригира преди започване на лечение с Bonviva инжекционен разтвор. Другите нарушения на костния и минералния метаболизъм също трябва да се лекуват ефективно преди началото на лечението с Bonviva инжекционен разтвор.

Всички пациентки трябва да получават адекватно допълнително количество калций и витамин D.

Анафилактична реакция/шок

Има съобщения за случаи на анафилактична реакция/шок, включително фатални събития при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Трябва да бъде осигурено незабавно прилагане на подходящи поддържащи мерки и проследяване, когато Bonviva се прилага интравенозно. При поява на анафилактични или други тежки реакции на свръхчувствителност/алергични реакции, инжектирането трябва да се прекрати незабавно и да се започне подходящо лечение.

Бъбречно увреждане

Пациентите със съпътстващи заболявания, или които използват лекарствени продукти с потенциал за нежелани лекарствени реакции върху бъбреците, трябва да се преглеждат редовно по време на лечението в съответствие с добрата медицинска практика.

Поради ограничения клиничен опит, Bonviva инжекционен разтвор не се препоръчва при пациенти със серумен креатинин над 200  $\mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) или с креатининов клирънс под 30 ml/min (вж. точка 4.2 и точка 5.2).

Пациенти със сърдечно увреждане

Трябва да се избягва прекомерна хидратация при пациенти с риск от сърдечна недостатъчност.

### Остеонекроза на челюстта

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ) се съобщава много рядко в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи Bonviva за остеопороза (вж. точка 4.8).

Началото на лечението или на нов курс на лечение трябва да се отложи при пациенти с незаздравели открити лезии на меките тъкани в устата.

Преди лечение с Bonviva, при пациенти със съпътстващи рискови фактори, се препоръчва стоматологичен преглед с профилактични стоматологични мерки и индивидуална оценка на съотношението полза/риск.

Следните рискови фактори трябва да се имат предвид при оценка на риска от развитие на ОНЧ при пациента:

- Силата на лекарствения продукт, който инхибира костната резорбция (по-висок риск при много силни съединения), начина на приложение (по-висок риск при парентерално приложение) и кумулативна доза на терапията за костна резорбция
- Рак, съпътстващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене
- Съпътстващи терапии: кортикостероиди, химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата,лъчелечение на главата и шията
- Лоша хигиена на устната кухина, заболяване на пародонта, недобре прилягащи зъбни протези, анамнеза за стоматологично заболяване, инвазивни стоматологични процедури, напр. екстракция на зъб

По време на лечение с Bonviva всички пациенти трябва да се насърчават да поддържат добра хигиена на устната кухина, да минават на рутинни стоматологични прегледи и незабавно да съобщават за всички симптоми в устната кухина като разклащане на зъб, болка или подуване, или незаздравяващи рани, или отделяне на гной. По време на лечението, инвазивни стоматологични процедури трябва да се извършват само след внимателно обмисляне и да се избягват при непосредствена близост с приложението на Bonviva.

Планът за лечение на пациентите, които развият ОНЧ, трябва да се разработи в тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или лицево-челюстен хирург с опит с ОНЧ. Трябва да се има предвид временно прекъсване на лечението с Bonviva до отзвучаване на симптомите и намаляване на допринасящите рискови фактори, когато е възможно.

### Остеонекроза на външния слухов канал

Има съобщения за остеонекроза на външния слухов канал при приложение на бифосфонати, предимно във връзка с продължителна терапия. Възможните рискови фактори за остеонекроза на външния слухов канал включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори като инфекция или травма. Възможността за остеонекроза на външния слухов канал трябва да се има предвид при пациенти, получаващи бифосфонати, със симптоми от страна на ухото, включително хронична инфекция на ухото.

### Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеопороза. Тези напречни или полегати по конфигурация фрактури може да възникнат навсякъде по дължината на фемура – от непосредствено под малкия трохантер до точно над супракондиларното разширение. Тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти получават болка в бедрото или слабините, често наподобяваща болката, характерна за стрес фрактури, седмици до месеци преди появата на пълна фрактура на феморалната кост. Фрактурите често са билатерални. Поради това при пациенти, лекувани с бифосфонати, които са получили разместена фрактура на тялото на феморалната кост, трябва да се изследва контралатералния фемур. Съобщава се също за трудно заздравяване на тези фрактури. Трябва да се помисли за прекратяване на терапията с бифосфонати при пациенти със съмнение за атипична фрактура на фемура, докато продължава изследването на пациента, като се има предвид индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

По време на лечение с бифосфонати пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка болка в бедрото, тазобедрената става или слабините и всеки пациент с такива симптоми трябва да се преглежда за непълна фрактура на фемура (вж. точка 4.8).

#### *Атипични фрактури на други дълги кости*

Има съобщения и за атипични фрактури на други дълги кости, като улната и тибията, при пациенти, получаващи дългосрочно лечение. Както при атипичните фрактури на фемура, тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти изпитват продромална болка преди появата на пълна фрактура. В случаите на фрактура на улната това може да е свързано с повтарящо се стресово натоварване, свързано с дългосрочната употреба на помощни средства за ходене (вж. точка 4.8).

Vonviva практически не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Счита се, че няма вероятност за метаболитни взаимодействия, тъй като ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и е доказано, че не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове (вж. точка 5.2). Ибандроновата киселина се елиминира само чрез бъбречна екскреция и не се подлага на биотрансформация.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Vonviva е предназначен за употреба само при жени в постменопауза и не трябва да се приема от жени с детероден потенциал.

Няма достатъчно данни за употребата на ибандронова киселина при бременни жени.

Проучванията при плъхове показват известна репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Потенциалният риск при хора не е известен. Vonviva не трябва да се използва по време на бременност.

##### Кърмене

Не е известно дали ибандроновата киселина се екскретира в кърмата. Проучвания при плъхове с лактация са показали наличието на ниски нива на ибандронова киселина в млякото след интравенозно приложение. Vonviva не трябва да се използва в периода на кърмене.

##### Фертилитет

Няма данни за ефектите на ибандроновата киселина при хора. При репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение, ибандроновата киселина намалява фертилитета. При проучвания при плъхове при интравенозно приложение, ибандроновата киселина намалява фертилитета при високи дневни дози (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Въз основа на фармакодинамичния и фармакокинетичния профил и съобщените нежелани реакции се счита, че Vonviva не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Най-сериозните съобщавани нежелани реакции са анафилактична реакция/шок, атипични фрактури на бедрената кост, остеонекроза на челюстта и очно възпаление (вж. раздел „Описание на избрани нежелани реакции” и точка 4.4).

Най-често съобщаваните нежелани реакции са артралгия и грипоподобни симптоми. Тези симптоми се проявяват във връзка с първата доза, обикновено са краткотрайни, леки или

умерени по интензитет и отзвучават при продължаване на лечението, без да налагат лечебни мерки (вж. раздел „Грипоподобно заболяване”).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 1 е представен пълен списък на известните нежелани реакции.

Безопасността на пероралното лечение с ибандронова киселина 2,5 mg дневно е оценена при 1 251 пациентки, лекувани в 4 плацебо-контролирани клинични проучвания като по-голямата част от пациентките са от основното тригодишно проучване по отношение на фрактури (MF4411).

При основното двугодишно проучване при жени в постменопауза с остеопороза (BM16550) общият профил на безопасност на интравенозното приложение на Bonviva 3 mg през 3 месеца и ибандронова киселина 2,5 mg, приложена перорално дневно, е подобен. Общият процент на пациентките, които са получили нежелана реакция, е 26,0 % и 28,6 % за Bonviva 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца съответно след една и след две години. В повечето случаи нежеланите реакции не са довели до преустановяване на лечението.

Нежеланите реакции са изброени по системно-органи класове и категория честота по MedDRA. Категориите честота са определени като е използвана следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции, възникващи при жени в постменопауза, получаващи Bonviva 3 mg инжекция през 3 месеца или ибандронова киселина 2,5 mg дневно при фаза III проучванията VM16550 и MF 4411 и при постмаркетинговия опит.

Системо-органични класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система		Обостряне на астма	Реакция на свръхчувствителност	Анафилактична реакция/шок*†	
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипокалциемия†			
Нарушения на нервната система	Главоболие				
Нарушения на очите			Очно възпаление*†		
Съдови нарушения		Флебит/тромбофлебит			
Стомашно-чревни нарушения	Гастрит, Диспепсия, Диария, Коремна болка, Гадене, Запек				
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив		Ангиоедем, Подуване на лицето/оток, Уртикария	Синдром на Stevens-Johnson†, Еритема мултиформе†, Булозен дерматит†	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, Миалгия, Мускулно-скелетна болка, Болка в гърба	Болка в гърба	Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост†	Остеонекроза на челюстта*† Остеонекроза на външния слухов канал (нежелана реакция на класа бифосфонати)†	Атипични фрактури на дълги кости, различни от фемура
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Грипоподобно заболяване*, Умора	Реакции на мястото на инжектиране, Астения			

\*Вижте допълнителната информация по-долу.

†Установени при постмаркетинговия опит.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Грипоподобно заболяване

Грипоподобното заболяване включва събития, съобщавани като реакция през острата фаза или като симптоми, включващи миалгия, артралгия, висока температура, студени тръпки, умора, гадене, загуба на апетит и болка в костите.

#### Остеонекроза на челюстта

Случаи на остеонекроза на челюстта се съобщават предимно при пациенти с рак, лекувани с лекарствени продукти, които инхибират костната резорбция, като ибандронова киселина (вж. точка 4.4). Случаи на ОНЧ се съобщават в постмаркетингови условия за ибандронова киселина.

#### Атипични субтрохантерни и диафизарни фрактури на фемура

Въпреки че патофизиологията е неясна, данни от епидемиологични проучвания предполагат повишен риск от атипични субтрохантерни и диафизарни фрактури на фемура при продължителна терапия с бифосфонати на постменопаузална остеопороза, особено след употреба от три до пет години. Абсолютният риск от атипични субтрохантерни и диафизарни фрактури на дълги кости (нежелана реакция на класа бифосфонати) остава много нисък.

#### Очно възпаление

Съобщава се за събития на очно възпаление, напр. увеит, еписклерит и склерит при лечение с ибандронова киселина. В някои случаи тези събития не отзвучават, докато не се преустанови приложението на ибандронова киселина.

#### Анафилактична реакция/шок

Има съобщения за случаи на анафилактична реакция/шок, включително фатални събития при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

#### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

### **4.9 Предозиране**

Няма специфична информация за лечение на предозиране с Bonviva.

Въз основа на познанието за този клас съединения, предозирането при интравенозно приложение може да доведе до хипокалциемия, хипофосфатемия и хипомагнезиемия. Клинично значимите намаления на серумните нива на калций, фосфор и магнезий трябва да се коригират чрез интравенозно приложение на калциев глюконат, калиев или натриев фосфат и магнезиев сулфат съответно.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти за лечение на костни заболявания, бифосфонати, АТС код: M05BA06

#### *Механизъм на действие*

Ибандроновата киселина е високоактивен бифосфонат, принадлежащ към азот-съдържащата група бифосфонати, които действат селективно върху костната тъкан и специфично инхибират остеокластната активност, без да повлияват директно формирането на костите. Тя не повлиява набирането на остеокластите. Ибандроновата киселина води до прогресивно нетно натрупване на костна маса и до намалена честота на фрактурите чрез потискане на повишената костна обмяна до предменопаузни нива при жени в постменопауза.



### *Фармакодинамични ефекти*

Фармакодинамичното действие на ибандроновата киселина е инхибиране на костната резорбция. *In vivo*, ибандроновата киселина предотвратява експериментално индуцираната костна деструкция, причинена от преустановяване на функцията на половите жлези, приложението на ретиноиди, тумори или туморни екстракти. При млади (бързо растящи) плъхове ендогенната костна резорбция също е инхибирана, което води до повишение на нормалната костна маса в сравнение с нетретирани животни.

Експериментални модели на животни потвърждават, че ибандроновата киселина е високо активен инхибитор на остеокластната активност. Няма данни за увредена минерализация при растящи плъхове дори в дози над 5 000 пъти по-големи от дозата, необходима за лечение на остеопороза.

Продължителното ежедневно и интермитентно (с дълги интервали без лекарство) приложение при плъхове, кучета и маймуни е било свързано с образуването на нова костна тъкан с нормално качество и същата или повишена механична здравина дори при дози в токсичните граници. При хора, ефикасността на ежедневното и интермитентното приложение на ибандроновата киселина с интервал без лекарство от 9-10 седмици е потвърдена от клинично изпитване (MF 4411), при което е доказана ефикасността на ибандроновата киселина за предпазване от фрактури.

При експериментални модели с животни ибандроновата киселина предизвиква биохимични промени, показателни за доза-зависимо инхибиране на костната резорбция, включително потискане на биохимичните маркери в урината за разграждане на костния колаген (като дезоксипиридинолин и кръстосано-свързани N-телопептиди на колаген тип I (NTX)).

Както ежедневното, така и интермитентното (с интервал без лекарство от 9-10 седмици на тримесечие) перорално и интравенозно приложение на ибандронова киселина при жени в постменопауза, е предизвикало биохимични промени, показателни за доза-зависимо инхибиране на костната резорбция.

Интравенозното инжектиране на Bonviva е довело до намаление на нивата на серумния C-телопептид на алфа веригата на колаген тип I (CTX) до 3-7 дни след началото на лечението и до намаление на нивата на остеокалцин след 3 месеца.

След преустановяване на лечението е наблюдавано възвръщане към патологично повишената костна резорбция от преди лечението, свързана с остеопорозата в постменопауза.

Хистологичното изследване на костни биопсии след две и три години на лечение на жени в постменопауза с дози на ибандронова киселина 2,5 mg перорално дневно и интермитентно интравенозно приложение на дози до 1 mg през три месеца показва кости с нормално качество и без данни за дефекти в минерализацията. Очаквано намаление на костния обмен, нормално качество на костите и липса на дефекти на минерализацията са наблюдавани също и след две години на лечение с Bonviva 3 mg инжекционен разтвор.

### *Клинична ефикасност*

При определяне на жените с повишен риск от фрактури, дължащи се на остеопороза, трябва да се имат предвид независимите рискови фактори, като например ниска КМП, възраст, наличие на предишни фрактури, семейна анамнеза за фрактури, засилена костна обмяна и нисък индекс на телесна маса.

### Bonviva 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца

#### Костна минерална плътност (КМП)

Доказано е, че Bonviva 3 mg инжекционен разтвор за интравенозно приложение, прилаган през 3 месеца, е поне толкова ефективен колкото ибандронова киселина 2,5 mg, прилагана

ежедневно перорално, при едно 2-годишно, рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово проучване (BM 16550) за доказване на не по-ниска ефективност при жени в постменопауза (1386 жени на възраст 55-80 години) с остеопороза (Т-скор на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб под -2,5 SD на изходно ниво). Това е доказано при първичния анализ на първата година и при потвърдителния анализ на крайните точки на втората година (Таблица 2).

Първичният анализ на данните от проучване BM16550 на първата година и потвърдителният анализ на втората година са показали не по-ниска ефективност на схемата на лечение с 3 mg, инжектирани през 3 месеца, в сравнение със схемата на лечение с 2,5 mg дневно перорално по отношение на средното увеличение на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб, бедрото, бедрената шийка и трохантера (Таблица 2).

Таблица 2: Средна относителна промяна в сравнение с изходното ниво на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб, бедрото, бедрената шийка и трохантера след една година (първичен анализ) и две години на лечение (при определената според протокола популация) при проучване BM 16550.

Средни относителни промени от изходното ниво % [95% CI]	Данни от една година при проучване BM 16550		Данни от две години при проучване BM 16550	
	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N = 377)	Bonviva 3 mg инж. разтвор през 3 месеца (N = 365)	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N = 334)	Bonviva 3 mg инж. разтвор през 3 месеца (N = 334)
КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб 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]
КМП на бедрото	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
КМП на бедрената шийка	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
КМП на трохантера	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Освен това, при проспективно планиран анализ е доказано, че приложението на Bonviva 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца превъзхожда ибандронова киселина 2,5 mg дневно перорално по отношение на увеличението на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб на първата година,  $p < 0,001$ , и на втората година,  $p < 0,001$ .

По отношение на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб, 92,1 % от пациентките, получаващи 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца са повишили или запазили КМП след 1 година лечение (т.е. са отговорили на лечението) в сравнение с 84,9 % от пациентките, получавали перорално 2,5 mg дневно ( $p = 0,002$ ). След 2 години лечение, 92,8 % от пациентките, получаващи 3 mg инжекционен разтвор, и 84,7 % от пациентките, получавали перорална терапия с 2,5 mg, са увеличили или запазили КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб ( $p = 0,001$ ).

По отношение на КМП на бедрото, 82,3 % от пациентките, получаващи 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца, са отговорили на лечението след една година в сравнение със 75,1 % от пациентките, получавали 2,5 mg дневно перорално ( $p = 0,02$ ). След 2 години лечение, 85,6 % от пациентките, получаващи 3 mg инжекционен разтвор, и 77,0 % от пациентките, получавали 2,5 mg перорална терапия, са увеличили или запазили КМП на бедрото ( $p = 0,004$ ).

Процентът на пациентките, които на първата година са повишили или запазили КМП както на лумбалния отдел на гръбначния стълб, така и на бедрото, е бил 76,2 % в групата с приложение

на 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца и 67,2 % в групата с перорално приложение на 2,5 mg дневно ( $p = 0,007$ ). След 2 години лечение на този критерий са отговорили съответно 80,1 % и 68,8 % от пациентките в групата с приложение на 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца и пациентките в групата с 2,5 mg дневно ( $p = 0,001$ ).

#### Биохимични маркери на костния обмен

Клинично значимо намаление на серумните нива на СТХ е наблюдавано във всички точки на измерване. На месец 12 медианата на относителна промяна от изходното ниво е 58,6 % при схемата с интравенозно приложение на 3 mg през 3 месеца и 62,6 % при схемата с перорално приложение на 2,5 mg дневно. Освен това, 64,8 % от пациентките, получаващи 3 mg инжекционен разтвор през 3 месеца са идентифицирани като отговарящи на лечението (определено като намаление с  $\geq 50\%$  от изходното ниво) в сравнение с 64,9 % от пациентките, получавали перорално 2,5 mg дневно. Намалението на серумните нива на СТХ се е запазило 2 години, като повече от половината пациентки в двете групи на лечение са определени като отговарящи на терапията.

Въз основа на резултатите от проучването BM16550 се очаква лечението с Bonviva 3 mg инжекционен разтвор за интравенозно приложение през 3 месеца да бъде поне толкова ефективно за предотвратяване на фрактури като схемата с перорално приложение на ибандронова киселина 2,5 mg дневно.

#### Ибандронова киселина 2,5 mg дневно таблетки

При началното тригодишно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване за антифрактурна ефективност (MF 4411) е доказано статистически и клинично значимо намаление на честотата на нови рентгенографски, морфометрично и клинично доказани вертебрални фрактури (Таблица 3). При това проучване действието на ибандроновата киселина е било оценявано при перорални дози от 2,5 mg дневно и 20 mg интермитентно като пробна схема на приложение. Ибандроновата киселина е приемана 60 минути преди приемането на първата храна или напитка за деня (интервал на гладуване след приемане на дозата).

Проучването е включвало жени на възраст от 55 до 80 години, които са били най-малко 5 години в постменопауза и са имали КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб -2 до -5 SD под средното за жени в предменопауза (Т-скор) на поне един прешлен (L1-L4) и които са имали една до четири предхождащи вертебрални фрактури. Всички пациентки са получавали 500 mg калций и 400 IU витамин D дневно. Ефикасността е била оценявана при 2 928 пациентки.

Ибандронова киселина 2,5 mg при ежедневно приложение показва статистически и клинично значимо намаление на честотата на нови вертебрални фрактури. Тази схема е довела до намаление на появата на нови рентгенографски доказани вертебрални фрактури с 62 % ( $p = 0,0001$ ) за трите години на провеждане на проучването. Относително намаление на риска с 61 % е наблюдавано след 2 години ( $p = 0,0006$ ). Не е постигната статистически значима разлика след 1 година на лечение ( $p = 0,056$ ). Антифрактурният ефект е бил устойчив по време на проучването. Не са наблюдавани данни за намаляване на ефекта с времето.

Честотата на клинично доказаните вертебрални фрактури също е намаляла значимо с 49 % след 3 години ( $p = 0,011$ ). Освен това, изразеният ефект върху вертебралните фрактури се отразява в статистически значимо по-малкото намаление на ръста в сравнение с плацебо ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 3: Резултати от 3-годишно проучване за антифрактурна ефективност MF 4411 (% , 95 % CI)

	Плацебо (N = 974)	ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N = 977)
Намаляване на относителния риск Нови морфометрично доказани вертебрални фрактури		62 % (40,9; 75,1)
Честота на нови морфометрично доказани вертебрални фрактури	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)

	Плацебо (N = 974)	ибандронов киселина 2,5 mg дневно (N = 977)
Намаление на относителния риск от клинични вертебрални фрактури		49 % (14,03; 69,49)
Честота на клинични вертебрални фрактури	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
КМП – средна промяна по отношение на изходното ниво на лумбалния отдел на гръбначния стълб на 3-тата година	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
КМП – средна промяна по отношение на изходното ниво на бедрото на 3-тата година	-0,69 % (-0,1; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Ефектът от лечението с ибандронов киселина е бил допълнително оценен при анализ на субпопулация пациентки, които на изходно ниво са имали КМП Т-скор на лумбалния отдел на гръбначния стълб под -2,5 (Таблица 4). Намалението на риска от вертебрални фрактури е съответствало в голяма степен на риска за общата популация.

Таблица 4: Резултати от 3-годишно проучване за антифрактурна ефективност MF 4411 (%; 95 % CI) при пациентки с КМП Т-скор на лумбалния отдел на гръбначния стълб под -2,5 на изходно ниво

	Плацебо (N = 587)	ибандронов киселина 2,5 mg дневно (N = 575)
Намаляване на относителния риск Нови морфометрично доказани вертебрални фрактури		59 % (34,5; 74,3)
Честота на нови морфометрично доказани вертебрални фрактури	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Намаление на относителния риск от клинични вертебрални фрактури		50 % (9,49; 71,91)
Честота на клинични вертебрални фрактури	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
КМП – средна промяна по отношение на изходното ниво на лумбалния отдел на гръбначния стълб на 3-тата година	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
КМП – средна промяна по отношение на изходното ниво на бедрото на 3-тата година	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

Не е наблюдавано намаление на невертебралните фрактури в общата популация пациенти, участващи в проучването MF4411, но ежедневното приложение на ибандронов киселина изглежда ефективно при субпопулацията с висок риск (КМП Т-скор на шийката на бедрената кост < -3.0), при която е наблюдавано намаление на риска от невертебрални фрактури с 69 %.

Ежедневното лечение с ибандронов киселина 2,5 mg таблетки перорално е довело до прогресивно увеличение на КМП на вертебралните и невертебралните части на скелета.

Увеличението на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб за три години в сравнение с плацебо е било 5,3 % и 6,5 % спрямо изходното ниво. Увеличението за бедрената кост в сравнение с изходното ниво е било 2,8 % за бедрената шийка, 3,4 % за бедрото и 5,5 % за трохантера.

Биохимичните маркери за костен обмен (като СТХ в урината и серумен остеокалцин) са показали очакван модел на потискане до предменопаузални нива и са достигнали максимално потискане за период от 3-6 месеца при приложение на ибандронов киселина 2,5 mg дневно.

Клинично значимо намаление с 50 % на биохимичните маркери за костна резорбция е наблюдавано още на първия месец след началото на лечението с ибандронова киселина 2,5 mg.

*Педиатрична популация (вж. точка 4.2 и точка 5.2)*

Vonviva не е изследван при педиатричната популация, поради това няма данни за ефикасността или безопасността при тази популация пациенти.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Първичните фармакологични ефекти на ибандроновата киселина върху костта не са директно свързани с наличните плазмени концентрации, което се доказва с различни проучвания при животни и хора.

Плазмените концентрации на ибандроновата киселина нарастват пропорционално на дозата след интравенозно приложение на 0,5 mg до 6 mg.

*Абсорбция*

Неприложимо

*Разпределение*

След начална системна експозиция ибандроновата киселина бързо се свързва с костите или се екскретира с урината. При хора привидният краен обем на разпределение е най-малко 90 l и е изчислено, че количеството на дозата, достигащо до костите, е 40-50 % от циркулиращата доза. Свързването с плазмените протеини при хора е приблизително 85 %-87 % (определено *in vitro* при терапевтични концентрации на ибандроновата киселина) и поради това взаимодействие с други лекарствени продукти, дължащо се на изместване, е малко вероятно.

*Биотрансформация*

Няма данни, че ибандроновата киселина се метаболизира при животните или човека.

*Елиминиране*

Ибандроновата киселина се елиминира от кръвообращението чрез костна абсорбция (изчислена на 40-50 % при жените в постменопауза), а останалото количество се отделя непроменено през бъбреците.

Границите на установения елиминационен полуживот са широки, като крайният елиминационен полуживот обикновено е в границите на 10-72 часа. Тъй като изчислените стойности в голяма степен зависят от продължителността на проучването, използваната доза и чувствителността на метода, действителният краен елиминационен полуживот вероятно е значително по-дълъг, както при другите бифосфонати. Ранните плазмени нива бързо се понижават, като достигат до 10 % от максималните стойности до 3 и 8 часа съответно след интравенозно или перорално приложение.

Общият клирънс на ибандроновата киселина е нисък със средни стойности в границите на 84-160 ml/min. Бъбречният клирънс (около 60 ml/min при здрави жени в постменопауза) представлява 50-60 % от общия клирънс и е свързан с креатининовия клирънс. Счита се, че разликата между видимия общ и бъбречен клирънс отразява поемането от костите.

Секреторният път не включва известните системи за киселинен или алкален транспорт, участващи в екскрецията на други активни вещества (вж. точка 4.5). Освен това ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове.

### Фармакокинетика при специални клинични ситуации

*Пол*

Фармакокинетиката на ибандроновата киселина е подобна при мъжете и жените.

### *Раса*

Няма данни за клинично значими етнически разлики между азиатци и представители на бялата раса при елиминирането на ибандроновата киселина. Има много малко данни за пациенти от африкански произход.

### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Бъбречният клирънс на ибандроновата киселина при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане е в линейна зависимост от креатининовия клирънс (CL<sub>Cr</sub>).

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (CL<sub>Cr</sub> ≥ 30 ml/min).

Индивиди с тежко бъбречно увреждане (CL<sub>Cr</sub> под 30 ml/min), получавали ежедневно перорално приложение на 10 mg ибандронова киселина в продължение на 21 дни, са имали 2-3 пъти по-високи плазмени концентрации в сравнение с лица с нормална бъбречна функция, а общият клирънс на ибандроновата киселина е бил 44 ml/min. След интравенозно приложение на 0,5 mg ибандронова киселина общият, бъбречният и екстрареналният клирънс намаляват със съответно 67 %, 77 % и 50 % при лица с тежка бъбречна недостатъчност, но не е имало намаление на поносимостта, свързано с увеличение на експозицията. Поради ограничения клиничен опит, Vonviva не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2 и точка 4.4). Фармакокинетиката на ибандроновата киселина при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност е оценявана само при малък брой пациенти на хемодиализа и поради това фармакокинетиката на ибандроновата киселина при пациенти, които не са подложени на хемодиализа, не е известна. Поради ограничените налични данни, ибандроновата киселина не трябва да се прилага при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност.

### *Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)*

Няма фармакокинетични данни за ибандроновата киселина при пациенти, които имат чернодробно увреждане. Черният дроб не играе съществена роля за клирънса на ибандроновата киселина, която не се метаболизира, а се отделя чрез бъбречна екскреция и поемане от костите. Поради това не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

### *Популация в старческа възраст (вж. точка 4.2)*

При един мултивариантен анализ възрастта не е била независим фактор за нито един от всички изследвани фармакокинетични параметри. Тъй като бъбречната функция намалява с възрастта, това е единственият фактор, който трябва да се има предвид (вж. точката за бъбречно увреждане).

### *Педиатрична популация (вж. точка 4.2 и точка 5.1)*

Няма данни за приложението на Vonviva при тези възрастови групи.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Токсични ефекти, напр. признаци на бъбречно увреждане, са наблюдавани при кучета само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, което показва малко значение за клиничната употреба.

### *Мутагенност/карциногенност:*

Не са наблюдавани признаци за карциногенен потенциал. Тестовите за генотоксичност не са показали данни за ефект на ибандроновата киселина върху генетичната активност.

### *Репродуктивна токсичност:*

Не са провеждани специфични проучвания със схема на прилагане на 3 месеца. При проучванията със схема на прилагане с ежедневно i.v. третиране не са намерени данни за директна фетална токсичност или тератогенен ефект на ибандроновата киселина при плъхове и зайци. Наддаването на телесно тегло е било забавено при F<sub>1</sub> поколението при плъхове. При

репродуктивни проучвания при плъхове при перорално приложение, ефектите върху фертилитета се състоят в повишение на предимплантационните загуби при дозови нива от 1 mg/kg дневно и по-високи. При репродуктивни проучвания при плъхове при интравенозно приложение, ибандроновата киселина намалява броя на сперматозоидите при дози от 0,3 и 1 mg/kg дневно и намалява фертилитета при мъжките при 1 mg/kg дневно, а при женските - при 1,2 mg/kg дневно. Другите нежелани реакции на ибандроновата киселина при проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове са реакциите, наблюдавани при бифосфонатите като клас. Те включват намален брой имплантации, повлияване на естественото раждане (дистокия) и увеличение на висцералните вариации (синдром бъбречно легенче-уретер).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хлорид  
Ледена оцетна киселина  
Натриев ацетат трихидрат  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Vonviva инжекционен разтвор не трябва да се смесва с разтвори, съдържащи калций, или други лекарствени продукти за интравенозно приложение.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Предварително напълнени спринцовки (5 ml), изработени от безцветно стъкло тип I, като сивата каучукова запушалка на буталото и повърхността на капачката са направени от бутил каучук с покритие от флуор каучук, съдържащи 3 ml инжекционен разтвор. Опаковки от 1 предварително напълнена спринцовка и 1 инжекционна игла или 4 предварително напълнени спринцовки и 4 инжекционни игли.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Когато лекарственият продукт се прилага в налична система за интравенозна инфузия, инфузионният разтвор трябва да се ограничи до използване на физиологичен разтвор или 50 mg/ml (5 %) разтвор на глюкоза. Това се отнася и за разтворите, които се използват за промиване на иглата и другите устройства.

Неизползваният инжекционен разтвор, спринцовка и инжекционна игла трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Изхвърлянето на лекарства в околната среда трябва да се сведе до минимум.

При използване и изхвърляне на спринцовки и други остри предмети за медицинска употреба трябва да се спазват стриктно следните точки:

- Иглите и спринцовките не трябва никога да се използват повторно.

- Всички използвани игли и спринцовки трябва да се слагат в контейнер за остри предмети (непробиваеми контейнери за еднократна употреба).
- Този контейнер трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Трябва да се избягва слагането на употребяваните контейнери за остри предмети в домашните отпадъци.
- Пълният контейнер трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания или според указанията на медицинския специалист.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 23 февруари 2004 г.  
Дата на последно подновяване: 18 декември 2013 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Филмирана таблетка:

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

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

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка:

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да осигури въвеждането на напомняща карта на пациента относно остеонекроза на челюстта.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Bonviva 150 mg филмирани таблетки  
Ибандронова киселина

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ибандронова киселина (като натриев монохидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Таблетките съдържат също и лактоза. За допълнителна информация вижте листовката

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирани таблетки  
1 филмирана таблетка  
3 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Таблетките не трябва да се смучат, дъвчат или разчупват.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Една таблетка месечно  
За перорално приложение

Месец 1 \_\_ / \_\_ / \_\_ 3 филмирани таблетки  
Месец 2 \_\_ / \_\_ / \_\_ 3 филмирани таблетки  
Месец 3 \_\_ / \_\_ / \_\_ 3 филмирани таблетки

Отбележете датата, на която приемате таблетката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/265/003 1 филмирана таблетка  
EU/1/03/265/004 3 филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Bonviva 150 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистерно фолио**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Bonviva 150 mg филмирани таблетки  
Ибандронова киселина

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Bonviva 3 mg инжекционен разтвор  
Ибандронова киселина

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Една предварително напълнена спринцовка от 3 ml разтвор съдържа 3 mg ибандронова киселина (като натриев монохидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също натриев хлорид, ледена оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор  
1 предварително напълнена спринцовка + 1 инжекционна игла  
4 предварително напълнени спринцовки + 4 инжекционни игли

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката  
Само за интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/265/005 1 предварително напълнена спринцовка  
EU/1/03/265/006 4 предварително напълнени спринцовки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Bonviva 3 mg инжекционен разтвор  
Ибандронова киселина  
Само за i.v. приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

3 mg/3 ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### **Bonviva 150 mg филмирани таблетки** Ибандронова киселина (Ibandronic acid)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Bonviva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Bonviva
3. Как да приемате Bonviva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Bonviva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Bonviva и за какво се използва**

Bonviva принадлежи към група лекарства, наречени бифосфонати. Лекарството съдържа активното вещество ибандронова киселина. Bonviva може да прекрати костната загуба чрез спиране на по-нататъшната загуба на костно вещество и увеличаване на костната маса при повечето жени, които го приемат, макар че те няма да могат да видят или почувстват разликата. Bonviva може да помогне за намаляване на риска от счупване на костите (фрактури). Намаляването на фрактурите е доказано за гръбначния стълб, но не и за бедрото.

**Bonviva Ви се предписва за лечение на остеопороза след менопауза, тъй като при Вас рискът от фрактури е по-голям.** Остеопорозата представлява изтъняване и отслабване на костите, което се среща често при жени след менопауза. В менопаузата яйчниците престават да произвеждат женския хормон естроген, който помага за запазване здравината на скелета на жената.

Колкото по-рано една жена влезе в менопауза, толкова по-голям за нея е рискът от фрактури при остеопороза.

Други фактори, които могат да увеличат риска от фрактури, включват:

- недостатъчно количество калций и витамин D в храната
- тютюнопушене или консумация на твърде много алкохол
- недостатъчно ходене или други натоварващи физически усилия
- наличие на случаи на остеопороза в семейството

**Здравословният начин на живот** също ще Ви помогне да получите максимална полза от Вашето лечение. Това включва:

- приемане на балансирана храна, богата на калций и витамин D
- ходене или други натоварващи физически усилия
- избягване на пушенето и консумацията на твърде много алкохол.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Bonviva

### Не приемайте Bonviva

- Ако сте алергични към ибандронова киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате определени проблеми с хранопровода, като стесняване или затруднено преглъщане.
- Ако не можете да стоите или седите изправени в продължение на поне един час (60 минути).
- Ако имате или сте имали в миналото ниски стойности на калций в кръвта. Моля, консултирайте се с Вашия лекар.

### Предупреждения и предпазни мерки

Нежелана реакция, наречена остеонекроза на челюстта (ОНЧ) (увреждане на челюстната кост), се съобщава много рядко в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи Bonviva за остеопороза. ОНЧ може да възникне също и след спиране на лечението.

Важно е да се опитате да предотвратите развитието на ОНЧ, тъй като това е болезнено състояние, което може да бъде трудно за лечение. За да се намали рискът от развитие на остеонекроза на челюстта, има някои предпазни мерки, които трябва да предприемете.

Атипични фрактури на дългите кости, като например костта на предмишницата (улната) и пищяла (тибията), също са съобщавани при пациенти, получаващи дългосрочно лечение с ибандронат. Тези фрактури възникват след минимална травма или при липса на травма и някои пациенти изпитват болка в областта на фрактурата преди появата на пълна фрактура.

Преди да получите лечение, информирайте Вашия лекар/медицинска сестра (медицински специалист), ако:

- имате проблеми с устата или зъбите, като лоша устна хигиена, заболяване на венците или планирано изваждане на зъб
- не получавате рутинни стоматологични грижи или не сте били на стоматологичен преглед от дълго време
- сте пушач (тъй като това може да повиши риска от стоматологични проблеми)
- преди това сте лекувани с бифосфонат (използван за лечение или предотвратяване на костни нарушения)
- приемате лекарства, наречени кортикостероиди (като преднизолон или дексаметазон)
- имате рак

Вашият лекар може да Ви помоли да отидете на стоматологичен преглед преди началото на лечението с Bonviva.

Докато се лекувате, трябва да поддържате добра хигиена на устната кухина (включително редовно миене на зъби) и да минавате на рутинни стоматологични прегледи. Ако носите протези трябва да сте сигурни, че прилягат добре. Ако сте подложени на стоматологично лечение или Ви предстои стоматологична операция (напр. изваждане на зъб), уведомете Вашия лекар относно стоматологичното лечение и информирайте стоматолога си, че се лекувате с Bonviva.

Свържете се незабавно с Вашия лекар или стоматолог, ако имате някакви проблеми с устата или зъбите, като разклатен зъб, болка или подуване, или незарастващи рани, или отделяне на гной, тъй като това могат да бъдат признаци на остеонекроза на челюстта.

Някои хора трябва да са особено внимателни, докато приемат Bonviva. Говорете с Вашия лекар преди да приемете Bonviva:

- Ако имате нарушения на обмяната на минералите (като недостиг на витамин D).

- Ако бърбреците Ви не функционират нормално.
- Ако имате проблеми с преглъщането или с храносмилането.

Може да получите дразнене, възпаление или разязвяване на хранопровода, често със симптоми на силна болка в гръдния кош, силна болка след поглъщане на храна и/или напитка, силно гадене или повръщане, особено ако не пиете пълна чаша вода и/или ако легнете в рамките на час след приема на Bonviva. Ако получите тези симптоми, спрете приема на Bonviva и уведомете незабавно Вашия лекар (вижте точка 3).

### **Деца и юноши**

Не давайте Bonviva на деца или юноши на възраст под 18 години.

### **Други лекарства и Bonviva**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Особено:

- Хранителни добавки, съдържащи калций, магнезий, желязо или алуминий, тъй като е възможно те да повлияят ефекта на Bonviva.
- Ацетилсалицилова киселина и други нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС) (като ибупрофен, диклофенак натрий и напроксен) може да предизвикат дразнене на стомаха и червата. Bonviva може да направи същото. Така че трябва да бъдете особено внимателни, ако вземате болкоуспокояващи или противовъзпалителни лекарства, докато приемате Bonviva.

След поглъщането на таблетката Bonviva, която се приема веднъж месечно, **изчакайте 1 час, преди да вземете някакво друго лекарство**, включително и таблетки против лошо храносмилане, калциеви добавки или витамини.

### **Bonviva с храна и напитки**

**Не приемайте Bonviva с храна.** Ефективността на Bonviva е по-малка, когато се приема с храна.

**Може да пиете само вода, без никакви други напитки.**

След като сте взели Bonviva, моля изчакайте 1 час преди да приемете първата си храна и други напитки (вижте 3. Как да приемате Bonviva).

### **Бременност и кърмене**

Bonviva е предназначен за употреба само при жени в постменопауза и не трябва да се приема от жени, които все още могат да имат деца.

Не приемайте Bonviva, ако сте бременна или кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Може да шофирате и да работите с машини, тъй като се счита, че Bonviva не повлиява или повлиява пренебрежимо способността Ви за шофиране или работа с машини.

### **Bonviva съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари (напр. ако имате галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или имате проблеми с абсорбцията на глюкоза-галактоза), посъветвайте се с него, преди да приемете това лекарство.

## **3. Как да приемате Bonviva**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната доза Bonviva е една таблетка веднъж месечно.

### Прием на Вашата месечна таблетка

Важно е да следвате стриктно тези указания. Те имат за цел да помогнат таблетката Bonviva да достигне стомаха Ви бързо, така че да се намали възможността за дразнене.

- **Приемайте една таблетка Bonviva 150 mg веднъж месечно.**
- **Изберете един ден от месеца**, който лесно ще запомните. Може да изберете една и съща дата (като първия ден от всеки месец) или един и същи ден (като първата неделя на всеки месец), за да приемате таблетката Bonviva. Изберете датата, която най-добре подхожда на навиците Ви.
- **Приемайте таблетката Bonviva поне 6 часа след като последно сте яли или пили нещо**, с изключение на вода.
- **Приемайте таблетката Bonviva след като станете сутрин и преди да сте яли или пили нещо (на гладен стомах)**

Поглъщайте таблетката с пълна чаша вода (поне 180 ml).

Не приемайте таблетката с вода с високо съдържание на калций, плодов сок или някакви други напитки. Препоръчва се да използвате бутилирана вода с ниско минерално съдържание, ако се опасявате за потенциално високи нива на калций в чешмяната вода (твърда вода).

- **Поглъщайте таблетката цяла, не я дъвчете, не я трошете и не позволявайте тя да се разтвори в устата Ви.**
- **През следващия час (60 минути)** след като сте взели таблетката:
  - **не лягайте**; ако не сте в изправено положение (прави или седнали), част от лекарството може да се върне обратно в хранопровода Ви



- **не яжте нищо**



- **не пийте нищо** (с изключение на вода, ако имате нужда)
- **не вземайте никакви други лекарства**
- След като сте изчакали един час, можете да приемете първата храна и напитка за деня. След като сте се нахранили, можете да легнете, ако желаете, и да вземете друго лекарство, ако имате нужда.

### Продължавайте да приемате Bonviva

Важно е да продължавате да приемате Bonviva всеки месец, толкова, колкото Вашият лекар Ви е предписал. След 5 години употреба на Bonviva, моля посъветвайте се с Вашия лекар дали трябва да продължите да приемате Bonviva.



### **Ако сте приели повече от необходимата доза Bonviva**

Ако погрешка сте приели повече от една таблетка, **изпийте пълна чаша мляко и незабавно се свържете с Вашия лекар.**

**Не предизвиквайте повръщане и не лягайте** – това може да доведе до дразнене на хранопровода от Bonviva.

### **Ако сте пропуснали да приемете Bonviva**

- Ако забравите да приемете таблетката на сутринта на избрания от Вас ден, **не вземайте таблетката по-късно през деня.**

Вместо това, погледнете във Вашия календар и вижте кога е следващата Ви планирана доза:

- **Ако сте забравили да приемете таблетката си в избрания от Вас ден и следващата Ви планирана доза е само след 1 до 7 дни**

**Никога не приемайте две таблетки Bonviva в една и съща седмица.** Трябва да изчакате до следващата планирана доза и да я вземете както обикновено; след това продължете да приемате по една таблетка веднъж месечно в планираните дни, както сте отбелязали във Вашия календар.

- **Ако сте забравили да приемете таблетката си в избрания от Вас ден и следващата Ви планирана доза е след повече от 7 дни**

Трябва да вземете една таблетка на следващата сутрин след деня, в който сте си спомнили; след това продължете да приемате по една таблетка веднъж месечно в планираните дни, както сте отбелязали във Вашия календар.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Обърнете се веднага към медицинска сестра или лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – може да имате нужда от спешно лечение:**

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души):

- силна болка в гърдите, силна болка след поглъщане на храна или напитки, силно гадене или повръщане, затруднено преглъщане. Може да имате тежко възпаление на хранопровода, вероятно с разраняване или свиване на хранопровода.

**Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- сърбеж, подуване на лицето, устните, езика и гърлото със затруднения в дишането.
- продължителна очна болка и възпаление
- новопоявила се болка, слабост или дискомфорт в бедрото, таза или слабините. Може да имате ранни признаци на евентуална атипична фрактура на бедрената кост.

**Много редки** (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- болка или разраняване в устната кухина или челюстта. Може да имате ранни признаци на тежки проблеми с челюстта (некроза (мъртва костна тъкан) в челюстната кост)
- говорете с Вашия лекар, ако имате болка в ухото, секрет от ухото и/или инфекция на ухото. Те могат да бъдат признаци на костно увреждане в ухото
- сериозна, потенциално животозатрашаваща алергична реакция

- тежки нежелани реакции от страна на кожата

### Други възможни нежелани реакции

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- главоболие
- киселини, дискомфорт при преглъщане, стомашна или коремна болка (може да се дължи на възпаление на стомаха), нарушено храносмилане, гадене, диария (разхлабване на червата)
- мускулни крампи, скованост на ставите и крайниците
- грипopodobни симптоми, включително висока температура, треперене и втрисане, чувство на дискомфорт, костна болка и болки в мускулите и ставите. Говорете с медицинската сестра или лекаря, ако някои реакции станат притеснителни или продължават повече от няколко дни.
- обрив

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души):

- замайване
- газове (раздуване на корема)
- болка в гърба
- умора и изтощение
- астматични пристъпи
- симптоми на ниски нива на калций в кръвта (хипокалциемия), включващи мускулни крампи или спазми и/или усещане за изтръпване на пръстите на ръцете или областта около устата

**Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- възпаление на дванадесетопръстника (началната част на червата), причиняващо стомашна болка
- уртикария

### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Bonviva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Vonviva**

- Активното вещество е ибандронова киселина. Една таблетка съдържа 150 mg ибандронова киселина (като натриев монохидрат).
- Другите съставки са:

**сърцевина на таблетката:** лактоза монохидрат, повидон, целулоза микрокристална, кросповидон, стеаринова киселина, силициев диоксид, колоиден безводен

**обвивка на таблетката:** хипромелоза, титанов диоксид (E 171), талк, макрогол 6000

### **Как изглежда Vonviva и какво съдържа опаковката**

Таблетките Vonviva са бели до кремави на цвят, с елипсовидна форма, с надпис “BNVA” от едната страна и “150” от другата. Таблетките се доставят в блистери, които съдържат 1 или 3 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

#### **Притежател на разрешението за употреба**

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

#### **Производител**

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

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

### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПЛАНИРАНЕ КОГА ДА ПРИЕТЕТЕ BONVIVA**

Дозата на Bonviva е една таблетка веднъж месечно. Изберете един ден от месеца, който лесно ще запомните:

- или една и съща дата (като първия ден от всеки месец)
- или един и същи ден (като първата неделя на всеки месец).

Важно е да продължавате да приемате Bonviva всеки месец.

## Листовка: информация за потребителя

### **Bonviva 3 mg инжекционен разтвор** Ибандронова киселина (Ibandronic acid)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Bonviva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да получите Bonviva
3. Как да получавате Bonviva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Bonviva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Bonviva и за какво се използва**

Bonviva принадлежи към група лекарства, наречени бифосфонати. Лекарството съдържа активното вещество ибандронова киселина.

Bonviva може да прекрати костната загуба чрез спиране на по-нататъшната загуба на костно вещество и увеличаване на костната маса при повечето жени, които го приемат, макар че те няма да могат да видят или почувстват разликата. Bonviva може да помогне за намаляване на риска от счупване на костите (фрактури). Намаляването на фрактурите е доказано за гръбначния стълб, но не и за бедрото.

**Bonviva Ви се предписва за лечение на остеопороза след менопауза, тъй като при Вас рискът от фрактури е по-голям.** Остеопорозата представлява изтъняване и отслабване на костите, което се среща често при жени след менопауза. В менопаузата яйчниците престават да произвеждат женския хормон естроген, който помага за запазване здравината на скелета на жената. Колкото по-рано една жена влезе в менопауза, толкова по-голям за нея е рискът от фрактури при остеопороза.

Други фактори, които могат да увеличат риска от фрактури, включват:

- недостатъчно количество калций и витамин D в храната
- тютюнопушене или консумация на твърде много алкохол
- недостатъчно ходене или други натоварващи физически усилия
- наличие на случаи на остеопороза в семейството.

**Здравословният начин на живот** също ще Ви помогне да получите максимална полза от Вашето лечение. Това включва:

- приемане на балансирана храна, богата на калций и витамин D
- ходене или други натоварващи физически усилия
- избягване на пушенето и консумацията на твърде много алкохол.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да получите Bonviva

### Не приемайте Bonviva

- ако имате или сте имали в миналото ниски стойности на калций в кръвта. Моля, консултирайте се с Вашия лекар.
- ако сте алергични към ибандронова киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

### Предупреждения и предпазни мерки

Нежелана реакция, наречена остеонекроза на челюстта (ОНЧ) (увреждане на челюстната кост), се съобщава много рядко в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи Bonviva за остеопороза. ОНЧ може да възникне също и след спиране на лечението.

Важно е да се опитате да предотвратите развитието на ОНЧ, тъй като това е болезнено състояние, което може да бъде трудно за лечение. За да се намали рискът от развитие на остеонекроза на челюстта, има някои предпазни мерки, които трябва да предприемете.

Атипични фрактури на дългите кости, като например костта на предмишницата (улната) и пищяла (тибията), също са съобщавани при пациенти, получаващи дългосрочно лечение с ибандронат. Тези фрактури възникват след минимална травма или при липса на травма и някои пациенти изпитват болка в областта на фрактурата преди появата на пълна фрактура.

Преди да получите лечение, информирайте Вашия лекар/медицинска сестра (медицински специалист), ако:

- имате проблеми с устата или зъбите, като лоша устна хигиена, заболяване на венците или планирано изваждане на зъб
- не получавате рутинни стоматологични грижи или не сте били на стоматологичен преглед от дълго време
- сте пушач (тъй като това може да повиши риска от стоматологични проблеми)
- преди това сте лекувани с бифосфонат (използван за лечение или предотвратяване на костни нарушения)
- приемате лекарства, наречени кортикостероиди (като преднизолон или дексаметазон)
- имате рак.

Вашият лекар може да Ви помоли да отидете на стоматологичен преглед преди началото на лечението с Bonviva.

Докато се лекувате, трябва да поддържате добра хигиена на устната кухина (включително редовно миене на зъби) и да минавате на рутинни стоматологични прегледи. Ако носите протези трябва да сте сигурни, че прилягат добре. Ако сте подложени на стоматологично лечение или Ви предстои стоматологична операция (напр. изваждане на зъб), уведомете Вашия лекар относно стоматологичното лечение и информирайте стоматолога си, че се лекувате с Bonviva.

Свържете се незабавно с Вашия лекар или стоматолог, ако имате някакви проблеми с устата или зъбите, като разклатен зъб, болка или подуване, или незарастващи рани или отделяне на гной, тъй като това могат да бъдат признаци на остеонекроза на челюстта.

Някои пациенти трябва да са особено внимателни, докато използват Bonviva. Говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи Bonviva:

- Ако имате или някога сте имали проблеми с бъбреците, бъбречна недостатъчност или се нуждаете от диализа, или ако имате някакво друго заболяване, което може да засегне бъбреците ви
- Ако имате нарушения на обмяната на минералите (като недостиг на витамин D)
- Трябва да приемате хранителни добавки с калций и витамин D, докато се лекувате с Bonviva. Ако това е невъзможно, трябва да уведомите Вашия лекар.

- Ако имате проблеми със сърцето и лекарят Ви е препоръчал да ограничите ежедневния прием на течности.

Съобщавани са случаи на сериозна алергична реакция, понякога с фатален изход при пациенти, лекувани с ибандронова киселина интравенозно.

Ако получите един от следните симптоми, напр. задух/затруднено дишане, чувство на стягане в гърлото, подуване на езика, замайване, загуба на съзнание, зачервяване или подуване на лицето, обрив по тялото, гадене и повръщане, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар или медицинска сестра (вижте точка 4).

### **Деца и юноши**

Bonviva не трябва да се използва при деца или юноши на възраст под 18 години.

### **Други лекарства и Bonviva**

Информирайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

### **Бременност и кърмене**

Bonviva е предназначен за употреба само при жени в постменопауза и не трябва да се приема от жени, които все още могат да имат деца.

Не приемайте Bonviva, ако сте бременна или кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Може да шофирате и да работите с машини, тъй като се счита, че Bonviva не повлиява или повлиява пренебрежимо способността Ви за шофиране или работа с машини.

**Bonviva съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза (3 ml), т.е. практически не съдържа натрий.**

## **3. Как да получавате Bonviva**

Препоръчителната доза Bonviva инжекционен разтвор за интравенозно приложение е 3 mg (1 предварително напълнена спринцовка) веднъж на 3 месеца.

Инжекционният разтвор трябва да се прилага във вената от лекар или квалифициран/обучен медицински специалист. Не си поставяйте инжекцията сами.

Инжекционният разтвор трябва да се прилага само във вената и никъде другаде в тялото.

### **Продължавайте да приемате Bonviva**

За да получите максимална полза от лечението, важно е да продължите да получавате инжекциите през 3 месеца, докато лекарят Ви го предписва. Bonviva може да лекува остеопорозата само докато продължавате да прилагате лечението, дори и ако не можете да видите или да почувствате разлика. След 5 години употреба на Bonviva, моля посъветвайте се с Вашия лекар дали трябва да продължите да получавате Bonviva.

Трябва да приемате също и хранителни добавки, съдържащи калций и витамин D, както Ви е препоръчано от Вашия лекар.

### **Ако сте получили повече от необходимата доза Bonviva**

Може да получите ниски нива на калций, фосфор или магнезий в кръвта. Вашият лекар може да предприеме мерки, за да коригира тези промени и може да Ви приложи инжекция, съдържаща тези минерали.

### **Ако сте пропуснали да използвате Bonviva**

Трябва да си уредите посещение при лекаря, за да Ви се направи следващата инжекция във възможно най-кратък срок. След това продължете с инжекциите през 3 месеца от датата на последната инжекция.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Обърнете се веднага към медицинска сестра или лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – може да имате нужда от спешно лечение:**

**Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- сърбеж, подуване на лицето, устните, езика и гърлото със затруднения в дишането
- продължителна очна болка и възпаление
- новопоявила се болка, слабост или дискомфорт в бедрото, таза или слабините. Може да имате ранни признаци на евентуална атипична фрактура на бедрената кост.

**Много редки** (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- болка или разраняване в устната кухина или челюстта. Може да имате ранни признаци на тежки проблеми с челюстта (некроза (мъртва костна тъкан) в челюстната кост)
- говорете с Вашия лекар, ако имате болка в ухото, секрет от ухото и/или инфекция на ухото. Те могат да бъдат признаци на костно увреждане в ухото
- сериозна, потенциално животозатрашаваща алергична реакция (вижте точка 2).
- тежки нежелани реакции от страна на кожата.

#### **Други възможни нежелани реакции**

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- главоболие
- стомашна болка (напр. гастрит) или коремна болка, нарушено храносмилане, гадене, диария (разхлабване на червата) или запек
- болка в мускулите, ставите или гърба
- умора и изтощение
- грипоподобни симптоми, включително висока температура, треперене и втрисане, чувство на дискомфорт, костна болка и болки в мускулите и ставите. Говорете с медицинската сестра или лекаря, ако някои реакции станат притеснителни или продължават повече от няколко дни.
- обрив.

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души):

- възпаление на вената
- болка или увреждане на мястото на инжектиране
- костна болка
- слабост
- астматични пристъпи.
- симптоми на ниски нива на калций в кръвта (хипокалциемия), включващи мускулни крампи или спазми и/или усещане за изтръпване на пръстите на ръцете или областта около устата

**Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- уртикария.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**



Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Bonviva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и спринцовката, съответно след „Годен до:” и „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Лицето, което извършва инжектирането, трябва да изхвърли неизползвания разтвор и да сложи използваната спринцовка и инжекционна игла в подходящ контейнер за отпадъци.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Bonviva

- Активното вещество е ибандронова киселина. Една предварително напълнена спринцовка съдържа 3 mg ибандронова киселина в 3 ml разтвор (като натриев монохидрат).
- Другите съставки са натриев хлорид, оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат и вода за инжекции.

### Как изглежда Bonviva и какво съдържа опаковката

Bonviva 3 mg инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки е бистър, безцветен разтвор. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 3 ml разтвор. Bonviva се предлага в опаковки с 1 предварително напълнена спринцовка и 1 инжекционна игла или 4 предварително напълнени спринцовки и 4 инжекционни игли. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

#### Притежател на разрешението за употреба

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

#### Производител

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

Дания

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

## **ИНФОРМАЦИЯ ЗА МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ**

**Моля, вижте Кратката характеристика на продукта за повече информация.**

**Приложение на Bonviva 3 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка:**

Bonviva 3 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка трябва да се инжектира интравенозно в продължение на 15 - 30 секунди.

Разтворът има дразнещо действие, поради това стриктното придържане към интравенозния път на приложение е важно. Ако по невнимание инжектирате в тъканите около вената, пациентът може да получи локално дразнене, болка и възпаление на мястото на инжектиране.

Bonviva 3 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка **не трябва** да се смесва с разтвори, съдържащи калций (като разтвор на Рингер лактат, хепарин калций) или други лекарствени продукти за интравенозно приложение. Когато Bonviva се прилага чрез налична система за интравенозна инфузия, инфузионният разтвор трябва да се ограничи до използване на физиологичен разтвор или 50 mg/ml (5 %) разтвор на глюкоза.

**Пропуснатата доза:**

Ако се пропусне доза, инжекцията трябва да се постави колкото е възможно по-рано. След това инжекциите трябва да се планират през 3 месеца от датата на последното инжектиране.

**Предозиране:**

Няма специфична информация за лечение на предозиране с Bonviva.

Въз основа на познанието за този клас съединения, предозирането при интравенозно приложение може да доведе до хипокалциемия, хипофосфатемия и хипомагнезиемия, което може да предизвика парестезии. В тежки случаи може да се наложи интравенозна инфузия на подходящи дози калциев глюконат, калиев или натриев фосфат и магнезиев сулфат.

**Общи съвети:**

Bonviva 3 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка, както и другите бифосфонати за интравенозно приложение, може да предизвика преходно намаление на серумните нива на калция.

Хипокалциемията и другите нарушения на костите и минералния метаболизъм трябва да се изследват и да се лекуват ефективно преди започване на лечение с Bonviva инжекционен разтвор. Адекватният прием на калций и витамин D е важен за всички пациенти. Всички пациенти трябва да получават допълнително калций и витамин D.

Пациентите със съпътстващи заболявания, или които използват лекарствени продукти с потенциал за нежелани реакции върху бъбреците, трябва да се преглеждат редовно по време на лечението в съответствие с добрата медицинска практика.

Неизползваният инжекционен разтвор, спринцовка и инжекционна игла трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### Приложение IV

Научни заключения и основания за промяната на условията на разрешението(ите) за употреба

## **Научни заключения**

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за ибандронова киселина, натриев ибандронат, научните заключения на CHMP са, както следва:

С оглед на наличните данни за хипокалциемия от спонтанни съобщения, включващи в някои случаи тясна времева връзка, отшумяване на нежеланото събитие при прекратяване на лечението и факта, че хипокалциемията е идентифициран риск за ибандронова киселина, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между ибандронова киселина и хипокалциемия е установено. PRAC заключи, че продуктова информация за продукти, съдържащи ибандронова киселина (показание остеопороза (Bonviva)) трябва да бъде съответно изменена.

Актуализация на точка 4.8 от КХП за добавяне на НЛР хипокалциемия с честота „нечести“. Листовката се актуализира съответно.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

## **Основания за промяна на условията на разрешението(ите) за търговия**

Въз основа на научните заключения за ибандронова киселина, натриев ибандронат, CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) ибандронова киселина, натриев ибандронат, е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.