

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bonviva 150 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg ibandronskābes (*ibandronic acid*) (nātrija monohidrāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: satur 154,6 mg bezūdens laktozes (kas atbilst 162,75 mg laktozes monohidrātam).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes

Baltas vai gandrīz baltas iegarenas formas apvalkotās tabletes ar apzīmējumu “BNVA” vienā pusē un “150” otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Osteoporozes ārstēšana sievietēm pēcmenopauzes periodā ar palielinātu lūzumu risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pierādīta mugurkaula skrieņu lūzumu riska samazināšana, nav pierādīta efektivitāte gūžas kaula kakliņa lūzumu novēršanā.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Ieteicamā deva ir pa vienai 150 mg apvalkotai tabletei reizi mēnesī. Tableti vēlams lietot vienā un tajā pašā datumā katru mēnesi.

Bonviva jālieto tukšā dūšā pēc nakts (vismaz 6 stundas bez ēšanas) un 1 stundu pirms dienas pirmās ēdienreizes vai šķidruma uzņemšanas (cita dzēriena, nevis ūdens lietošanas) (skatīt 4.5. apakšpunktu) vai pirms citu iekšķīgi lietojamu zāļu vai uztura bagātinātāju (tostarp kalcija) lietošanas.

Ja deva ir izlaista, pacientiem jānorāda lietot vienu Bonviva 150 mg tableti nākamā rītā, ja vien tuvāko 7 dienu laikā nav jālieto nākamā plānotā deva. Pacientiem pēc tam jāturpina lietot devu reizi mēnesī plānotajā datumā.

Ja nākamā plānotā deva jālieto 7 dienu laikā, pacientiem jāpagaida dienu, kad jāieņem nākamo devu un tad jāturpina lietot vienu tableti reizi mēnesī, kā sākotnēji paredzēts.

Pacienti nedrīkst lietot divas tabletes vienā nedēļā.

Pacientiem papildus jāsaņem kalcijns un/vai D vitamīns, ja to uzņemšana ar uzturu nav pietiekama (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Optimālais osteoporozes ārstēšanas laiks ar bisfosfonātiem nav noteikts. Periodiski jāizvērtē nepieciešamība turpināt ārstēšanu, vadoties pēc katra slimnieka stāvokļa un izvērtējot ieguvuma/riska faktorus lietojot Bonviva, it īpaši pēc 5 vai vairāk gadu ilgās lietošanas.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Pacienti ar pavājinātu nieru darbību*

Bonviva lietošana pacientiem ar kreatinīna klīrensu, kas mazāks par 30 ml/min, nav ieteicama, jo nav pietiekamas klīniskās pieredzes (skatīt 4.4. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, ja kreatinīna klīrenss ir 30 ml/min vai lielāks, devas pielāgošana nav nepieciešama.

#### *Pacienti ar pavājinātu aknu darbību*

Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Gados vecāki pacienti (vecumā > 65 gadiem)*

Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Nav nozīmīgas pieredzes Bonviva lietošanai bērniem vecumā līdz 18 gadiem, un šajā populācijā Bonviva nav pētīts (skatīt 5.1. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu).

### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

- Tabletes jānorij veselas, uzderot glāzi ūdens (180 – 240 ml), pacientam atrodoties sēdus vai stāvus stāvoklī. Nedrīkst izmantot ūdeni ar lielu kalcija koncentrāciju. Ja radušās bažas, ka ūdensvada ūdenī, iespējams, ir augsts kalcija līmenis (ciets ūdens), ieteicams izmantot minerālūdeni ar mazu minerālvielu saturu.
- Pacients nedrīkst atgulties 1 stundu pēc Bonviva lietošanas.
- Ūdens ir vienīgais dzēriens, ko drīkst lietot kopā ar Bonviva.
- Pacients nedrīkst sakost vai sūkāt tableti, jo var rasties čūlas mutes dobumā un rīklē.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret ibandronskābi un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Hipokalcēmija.
- Barības vada patoloģijas, kas kavē tā iztukšošanos, piemēram, sašaurinājums vai ahalāzija.
- Nespēja vismaz 60 minūtes nostāvēt vai nosēdēt vertikāli.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Hipokalcēmija

Pirms Bonviva terapijas uzsākšanas jānovērs hipokalcēmija. Efektīvi jāārstē arī citi kaulu un minerālvielu metabolisma traucējumi. Ir svarīgi visiem pacientiem lietot pietiekamu kalcija un D vitamīna daudzumu.

#### Kuņģa-zarnu trakta kairinājums

Perorāli lietoti bisfosfonāti var izraisīt lokālu kuņģa – zarnu trakta augšējās daļas gļotādas kairinājumu. Šīs iespējamās kairinošās iedarbības un pamatslimības paasināšanās dēļ gadījumos, kad Bonviva ir ordinēts pacientēm ar aktīvām kuņģa – zarnu trakta augšējās daļas slimībām (piemēram, diagnosticētu Baretta barības vada, rīšanas traucējumiem, citām barības vada slimībām, gastrītu, duodenītu vai čūlām), jāievēro piesardzība.

Ar perorālajiem bisfosfonātiem ārstētām pacientēm aprakstītas nevēlamas blakusparādības, piemēram, barības vada iekaisums, barības vada čūlas un erozijas, kas dažos gadījumos bijušas smagas, retos gadījumos ar asiņošanu vai ar sekojošu barības vada sašaurināšanos vai perforāciju un kuru dēļ pacientes bija jāstacionē. Šis risks, kas saistīts ar smagām nevēlamām blakusparādībām barības vadā, ir lielāks pacientēm, kuras neievēro norādījumus par lietošanu un/vai perorālo bisfosfonātu lietošanu turpina pēc tam, kad attīstījušies simptomi, kas liecina par barības vada kairinājumu. Pacientēm jāpievērš īpaša uzmanība norādījumiem par lietošanu un jāspēj tos ievērot (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ārstiem jābūt modriem attiecībā uz visām pazīmēm un simptomiem, kas ir signāli par iespējamām barības vada reakcijām un pacientes jāinstruē, ka tad, ja viņām attīstās rīšanas traucējumi, sāpes rīšanas laikā, sāpes aiz krūšu kaula vai parādās vai pastiprinās grēmas, jāpārtrauc Bonviva lietošana un jāvēršas pēc medicīniskas palīdzības.

Lai gan kontrolētu klīnisko pētījumu laikā palielināts risks nav novērots, pēcreģistrācijas perioda laikā saistībā ar perorālo bisfosfonātu lietošanu ir aprakstītas kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas (dažas no tām smagas un ar komplikācijām).

Tā kā gan nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, gan bisfosfonāti izraisa gastrointestinālu kairinājumu, jāievēro piesardzība, lietojot tos vienlaikus.

#### Žokļa osteonekroze

Pacientiem, kuri saņem Bonviva osteoporozes ārstēšanai, ļoti retos gadījumos pēcreģistrācijas uzraudzības laikā tika novērota žokļa osteonekroze (ŽON) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar nesadzijušu mīksto audu bojājumu mutes dobumā terapijas sākšana vai jauns ārstēšanas kurss jāatliek.

Pirms sākt ārstēšanu ar Bonviva, ieteicams veikt stomatoloģisku izmeklēšanu ar profilaktiskām procedūrām un individuāli novērtēt katra pacienta ieguvumu un risku.

Vērtējot ŽON risku pacientam, jāapsver šādi riska faktori:

- kaula resorbciju nomācošo zāļu iedarbības stiprums (stipri iedarbīgi līdzekļi rada lielāku risku), ievadīšanas veids (lielāks risks, ievadot parenterāli) un kaula resorbciju nomācošo zāļu kumulatīvā deva;
- vēzis, blakus slimības (piemēram, anēmija, koagulopātija, infekcija), smēķēšana;
- vienlaikus saņemtā terapija: kortikosteroīdi, ķīmijterapija, angiogēnēzes inhibitori, galvas un kakla staru terapija;
- sliktas mutes dobuma higiēna, paradonta slimības, sliktas zobu protēzes, stomatoloģiskas slimības anamnēzē, invazīvas stomatoloģiskas procedūras, piemēram, zoba ekstrakcija.

Visiem pacientiem jāiesaka nodrošināt labu mutes dobuma higiēnu, veikt regulāras stomatoloģiskas pārbaudes un Bonviva terapijas laikā nekavējoties ziņot par jebkādiem mutes dobuma simptomiem, piemēram, kustīgiem zobiem, sāpēm vai pietūkumu un nedzīstošām čūlām vai izdalījumiem. Terapijas laikā invazīvas stomatoloģiskas procedūras drīkst veikt tikai pēc rūpīgas apsvērsanas un no to veikšanas jāizvairās neilgi pirms vai pēc Bonviva ievadīšanas.

Ja pacientam radusies ŽON, aprūpes plāns jāizstrādā, cieši sadarbojoties ārstējošam ārstam un zobārstam vai mutes dobuma ķirurgam ar pieredzi ŽON aprūpē. Kad vien iespējams, jāapsver Bonviva terapijas pārtraukšana uz laiku, līdz traucējumi izzūd un tiek novērsti to sekmējošie riska faktori.

#### Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze

Saņemti ziņojumi par ārējā dzirdes kanāla osteonekrozi, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu bisfosfonātu terapiju. Iespējamie ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes attīstības riska faktori ir steroīdu un ķīmijterapijas lietošana, un/vai lokālie riska faktori, kā, piemēram, infekcija vai trauma. Iespējamais ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes attīstības risks ir jāapsver pacientiem, kuri saņem bisfosfonātus un kuriem rodas ausu slimības, tai skaitā hroniskas ausu infekcijas.

#### Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem un diafizāriem augšstilba kaula lūzumiem, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Šādi taisni vai slīpi lūzumi var rasties jebkurā vietā visa augšstilba kaula garumā, sākties tieši zem mazā trohantera līdz pat suprakondilārajam izliekumam. Šie lūzumi visbiežāk rodas pēc nelielas traumas vai ar traumām nesaistītos gadījumos, un dažiem pacientiem vairākas nedēļas vai mēnešus pirms pilnīga augšstilba kaula lūzuma novēroja sāpes augšstilbā vai cirksnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bilaterāli; tādēļ ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bisfosfonātiem un kuriem ir apstiprināts augšstilba kaula korpusa lūzums, jāveic arī kontralaterālā augšstilba kaula izmeklēšana.

Pēc šādiem lūzumiem ziņots par apgrūtinātu kaulu saaugšanu. Pamatojoties uz individuālu ieguvuma un riska novērtējumu, un, kamēr tiek novērtēts pacienta stāvoklis, pacientiem ar aizdomām par augšstilba kaula netipiskiem lūzumiem jāapsver bisfosfonātu terapijas pārtraukšana.

Ārstēšanas laikā ar bisfosfonātiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par sāpēm augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū, un pacientiem, kuriem attīstās šādi simptomi, jāveic iespējamā augšstilba kaula lūzuma izmeklēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### *Netipiski citu garo kaulu lūzumi*

Saņemti ziņojumi arī par netipiskiem citu garo kaulu, piemēram, elkoņa kaula un stilba kaula lūzumiem pacientiem, kuri saņem ilgstošu ārstēšanu. Tāpat kā netipisku augšstilba kaula lūzumu gadījumā, šie lūzumi rodas pēc minimālas traumas vai bez tās, un dažiem pacientiem pirms lūzuma ir prodromālas sāpes. Elkoņa kaula lūzuma gadījumā tas var būt saistīts ar atkārtotu stresa slodzi, kas saistīta ar ilgstošu staigāšanas palīgīdzekļu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Nieru darbības traucējumi

Tā kā nav pietiekamas klīniskās pieredzes, Bonviva neiesaka lietot pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks par 30 ml/min (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### Galaktozes nepanesība

Šīs zāles satur laktozi. Pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai gliukozes-galaktozes malabsorbciju šīs zāles nedrīkst lietot.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Zāļu mijiedarbība ar pārtiku

Ēdiena klātbūtnē ibandronskābes bioloģiskā pieejamība parasti ir samazināta. Piemēram, produktu, kas satur kalciju, tai skaitā piens, un citus daudzvērtīgus katjonus (piemēram, alumīniju, magniju, dzelzi) ietekmē Bonviva uzsūkšanos, kas atbilst arī datiem, kas iegūti pētījumos ar dzīvniekiem. Tādēļ pacienti nedrīkst ēst visu nakti (vismaz 6 stundas) pirms Bonviva lietošanas un 1 stundu pēc Bonviva lietošanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Mijiedarbība ar citām zālēm

Metaboliskā mijiedarbība netiek uzskatīta par raksturīgu, jo ibandronskābe nenomāc galvenos cilvēka aknu P450 izoenzīmus, un ir pierādīts, ka tā neinducē aknu citohroma P450 sistēmu žurkām (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ibandronskābe tiek izvadīta tikai ekskrēcijas veidā caur nierēm un netiek pakļauta biotransformācijai.

#### Kalcija preparāti, antacīdi līdzekļi un dažas citas, multivalentus katjonus saturošas zāles

Kalcija papildterapija, antacīdi un dažas iekšķīgi lietojamas zāles, kas satur daudzvērtīgus katjonus (piemēram, alumīniju, magniju, dzelzi), ietekmē Bonviva uzsūkšanos. Tādēļ pacienti nedrīkst iekšķīgi lietot citas zāles vismaz 6 stundas pirms Bonviva ieņemšanas un 1 stundu pēc Bonviva ieņemšanas.

#### Acetilsalicilskābe un NPL

Gan acetilsalicilskābe, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), gan bisfosfonāti var izraisīt kuņģa-zarnu trakta kairinājumu, tāpēc, vienlaicīgi lietojot šīs zāles, ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### H2 blokatori un protonu sūkņa inhibitori

No vairāk nekā 1500 pacientēm, kas bija iesaistītas BM 16549 pētījumā, kurā salīdzināja ibandronskābes lietošanas shēmas reizi mēnesī un reizi dienā, pēc viena un diviem gadiem attiecīgi 14 % un 18% pacienšu lietoja histamīna (H<sub>2</sub>) blokatorus vai protonu sūkņa inhibitorus. Starp šīm ar Bonviva 150 mg reizi mēnesī ārstētām pacientēm kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas traucējumu sastopamība bija līdzīga kā pacientēm, kuras tika ārstētas ar ibandronskābi 2,5 mg dienā.

Veseliem brīvprātīgiem vīriešiem un sievietēm pēcmenopauzes periodā intravenoza ranitidīna ievadīšana izraisīja ibandronskābes bioloģiskās pieejamības palielināšanos par aptuveni 20%, iespējams, samazināta kuņģa skābuma dēļ. Tomēr, tā kā šī palielināšanās atbilst normālām

ibandronskābes bioloģiskās pieejamības svārstībām, lietojot Bonviva kopā ar H<sub>2</sub> antagonistiem vai citām aktīvām vielām, kas palielina kuņģa pH, devas pielāgošana nav nepieciešama.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Bonviva ir paredzēta tikai sievietēm pēcmenopauzes periodā. Šīs zāles nedrīkst lietot sievietes reproduktīvā vecumā.

Nav atbilstošu datu par ibandronskābes lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar žurkām konstatēta neliela reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms.

Bonviva nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ibandronskābe izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Pētījumos ar žurkām zīdīšanas laikā pēc intravenozas ievadīšanas ibandronskābe konstatēta pienā nelielā koncentrācijā.

Bonviva nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

##### Fertilitāte

Nav datu par ibandronskābes ietekmi uz cilvēku. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, lietojot perorāli, ibandronskābe samazināja fertilitāti. Pētījumos ar žurkām, intravenozi ievadot lielas ibandronskābes dienas devas, tā samazināja fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pamatojoties uz farmakodinamiskām un farmakokinētiskām īpašībām un ziņotām nevēlamām blakusparādībām, sagaidāms, ka Bonviva neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma datu kopsavilkums

Visnopietnākās ziņotās nevēlamās blakusparādības ir anafilaktiska reakcija/šoks, augšstilba kaula netipiski lūzumi, žokļa osteonekroze, kuņģa-zarnu trakta kairinājums, acu iekaisums (skatīt sadaļu „Atsevišķu blakusparādību raksturojums” un 4.4. apakšpunktu).

Biežāk ziņotās blakusparādības ir artralģija un gripai līdzīgi simptomi. Šie simptomi parasti radās pēc pirmās devas, bija neilgi, to intensitāte tika vērtēta kā viegla vai vidēji smaga un, turpinot terapiju, tie izzuda arī bez medikamentozas iejaukšanās (skatīt punktu „Gripai līdzīga slimība”).

##### Tabulā apkopots blakusparādību saraksts

I. tabulā sniegts pilnīgs zināmo nevēlamo blakusparādību saraksts. Pa 2,5 mg dienā iekšķīgi lietotas ibandronskābes drošumu vērtēja 1251 pacientam, ko novēroja četru ar placebo kontrolētu klīnisko pētījumu laikā, un vairums pacientu bija no pivotāla trīs gadus ilga pētījuma par lūzumiem (MF4411).

Divus gadus ilgā pētījumā pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar osteoporozi (BM 16549) Bonviva, lietojot pa 150 mg vienreiz mēnesī, un ibandronskābes, lietojot pa 2,5 mg dienā, kopējais drošums bija līdzīgs. Kopējā pacienšu daļa, kam radās blakusparādība pēc viena un diviem gadiem, bija attiecīgi 22,7 % un 25,0 %, lietojot Bonviva 150 mg vienreiz mēnesī. Vairumā gadījumu terapija nebija jāpārtrauc.

Nevēlamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu grupām un biežuma kategorijām. Biežums definēts šādi: ļoti bieži (> 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Blakusparādības, kas radās sievietēm pēcmenopauzes vecumā, lietojot 150 mg Bonviva reizi mēnesī vai 2,5 mg ibandronskābes dienā, III fāzes pētījumos BM16549 un MF4411 un pēc-reģistrācijas periodā.

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	
Imūnās sistēmas traucējumi		Astmas paasinājums	Paaugstināta s jutības reakcija	Anafilaktiska reakcija/šoks*†	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis			
Acu bojājumi			Acu iekaisums*†		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*	Ezofagīts, gastrīts, gastroezofageālā atvīļņa slimība, dispepsija, caureja, sāpes vēderā, slikta dūša	Ezofagīts, tostarp barības vada čūlas vai striktūras un disfāģija, vemšana, meteorisms	Duodenīts		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi		Angioneirotiska tūska, sejas tūska, nātrene	Stīvensa-Džonsona sindroms†, multiformā eritēma†, bullozs dermatīts†	
Vielmaiņas un uztura traucējumi		Hipokalciēmija †			
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija, mialģija, skeleta-muskuļu sāpes, muskuļu krampji, skeleta-muskuļu stīvums	Muguras sāpes	Netipiski subtrohanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi	Žokļa osteonekroze*† Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze (bisfosfonātu klases blakusparādība)†	Netipiski citu garo kaulu, kas nav augšstilba kauls, lūzumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Gripai līdzīga slimība*	Nogurums			

\*Vairāk informācijas skatīt turpmāk

†Atklāts pēc-reģistrācijas periodā

#### Atsevišķu blakusparādību raksturojums

##### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Pacientes, kurām anamnēzē ir kuņģa-zarnu trakta slimība, tostarp pacientes ar peptisku čūlu, kam pēdējā laikā nav bijusi asiņošana vai hospitalizācija, un pacientes ar dispepsiju vai atvilni, kas tiek kontrolēti ar zālēm, tika iekļautas pētījumā, veicot terapiju reizi mēnesī. Šīm pacientēm, lietojot 150 mg reizi mēnesī, nekonstatēja atšķirīgu kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas blakusparādību sastopamību, salīdzinot ar lietošanu pa 2,5 mg dienā.

### Gripai līdzīga slimība

Gripai līdzīga slimība ietver traucējumus, par kuriem ziņots kā par akūtas fāzes reakciju, vai tādus simptomus kā mialģija, artralģija, drudzis, drebuļi, nespēks, slikta dūša, ēstgribas zudums un sāpes kaulos.

### Žokļa osteonekroze

Par žokļa osteonekrozes gadījumiem saņemti ziņojumi galvenokārt vēža slimniekiem, kuri ārstēti ar kaula resorbciju nomācošām zālēm, piemēram, ibandronskābi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Par žokļa osteonekrozi saņemti ziņojumi ibandronskābes pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

### Netipiski subtrohanteriski un diafizāri augšstilba kaula lūzumi

Lai gan patofizioloģija nav skaidra, epidemioloģiskajos pētījumos gūtie pierādījumi liecina, ka ilgstoša bisfosfonātu terapija pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai palielina netipisku subtrohanterisku un diafizāru augšstilba kaula lūzumu risku, īpaši pēc trīs līdz piecu gadu lietošanas. Netipisku subtrohanterisku un diafizāru garo kaulu lūzumu absolūtais risks (bisfosfonātu klases blakusparādība) joprojām saglabājas ļoti zems.

### Acu iekaisums

Lietojot ibandronskābi, ziņots par acu iekaisuma gadījumiem, piemēram, uveītu, episklerītu un sklerītu. Dažos gadījumos šie traucējumi neizzuda, kamēr netika pārtraukta ibandronskābes lietošana.

### Anafilaktiska reakcija/šoks

Ar intravenozi ievadītu ibandronskābi ārstētiem pacientiem aprakstīti anafilaktisku reakciju/šoka gadījumi, arī ar letālu iznākumu.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Par ārstēšanu Bonviva pārdozēšanas gadījumā specifiska informācija nav pieejama.

Tomēr, ņemot vērā zināšanas par šīs grupas savienojumiem, pārdozēšana, lietojot iekšķīgi, var izraisīt kuņģa un zarnu trakta augšējās daļas blakusparādības (piemēram, kuņģa darbības traucējumus, dispepsiju, ezofagītu, gastrītu vai čūlu) vai hipokalcēmiju. Lai saistītu Bonviva, jānodrošina piens vai antacīdi līdzekļi, un nevēlamās reakcijas jāārstē simptomātiski. Ņemot vērā barības vada kairinājuma risku, nedrīkst izraisīt vemšanu un pacientam jāatrodas vertikālā stāvoklī.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Zāles kaulu slimību ārstēšanai, bisfosfonāti, ATĶ kods: M05B A06

#### *Darbības mehānisms*

Ibandronskābe ir ļoti spēcīgs bisfosfonāts, kas pieder pie slāpekli saturošu bisfosfonātu grupas un darbojas selektīvi uz kaulaudiem, specifiski nomācot osteoklastu darbību un tieši neietekmējot kaula veidošanos. Tā neietekmē osteoklastu veidošanos. Ibandronskābe, mazinot palielināto kaulaudu noārdīšanos sievietēm pēcmenopauzes periodā līdz pirmsmenopauzes līmenim, progresīvi palielina kaulaudu masu un mazina lūzumu rašanās biežumu.

#### *Farmakodinamiskā iedarbība*

Ibandronskābes farmakodinamiskā darbība ir saistīta ar kaulaudu rezorbcijas nomākšanu. In vivo ibandronskābe novērš kaula destrukciju, kas eksperimentāli radīta ar dzimumdziedzeru darbības



pārtraukšanu, retinoīdiem, audzējiem vai audzēju ekstraktiem. Jaunām (ātri augošām) žurkām tiek nomākta arī endogēnā kaulaudu rezorbcija, kā rezultātā, salīdzinot ar neārstētiem dzīvniekiem, palielinās normālu kaulaudu masa.

Dzīvnieku modeļi apstiprina, ka ibandronskābe ir ļoti stiprs osteoklastiskās darbības inhibitors. Augošām žurkām nekonstatēja mineralizācijas traucējumus, lietojot devas, kas pat 5000 reizu pārsniedz osteoporozes ārstēšanai nepieciešamo devu.

Lietojot preparātu ilgstoši žurkām, suņiem un pērtiķiem gan katru dienu, gan periodiski (ar pagarinātiem devas nelietošanas starplaikiem), novēroja jaunu, normālas kvalitātes kaulaudu veidošanos un saglabātu vai palielinātu mehānisko izturību, lietojot pat toksiskas devas. Cilvēkiem gan lietojot ibandronskābi katru dienu, gan periodiski ar 9 – 10 nedēļas ilgiem devas nelietošanas starplaikiem, tika apstiprināta efektivitāte klīniskā pētījumā (MF 4411), kurā ibandronskābe pierādīja pretlūzumu efektivitāti.

Dzīvnieku modeļiem ibandronskābe izraisīja bioķīmiskas pārmaiņas, kas liecina par no devas atkarīgu kaulaudu rezorbcijas nomākšanu, tostarp samazināja kaulaudu kolagēna sabrukšanas bioķīmisko marķieru (piemēram, dezoksipiridinolīna un krustenisko 1. tipa kolagēna N-telopeptīdu (NTX)) koncentrāciju urīnā.

1. fāzes bioekvivalences pētījumā, ko veica 72 pēcmenopauzes vecuma sievietēm, kas saņēma 150 mg perorāli ik pēc 28 dienām kopumā 4 devas, seruma CTX nomākumu pēc pirmās devas novēroja jau 24 stundas pēc devas lietošanas (vidējais nomākums 28 %), vidējo maksimālo nomākumu (69 %) novēroja 6 dienas vēlāk. Pēc trešās un ceturtās devas vidējais maksimālais nomākums 6 dienas pēc devas lietošanas bija 74 %, samazināšanos līdz vidējam nomākumam 56 % novēroja 28 dienas pēc ceturtās devas lietošanas. Neturpinot zāļu lietošanu, vērojams kaulu rezorbcijas bioķīmisko marķieru nomākuma zudums.

#### *Klīniskā efektivitāte*

Neatkarīgi riska faktori, piemēram, mazs KMB, vecums, iepriekšēji lūzumi, lūzumi ģimenes anamnēzē, izteikta kaulu noārdīšanās un mazs ķermeņa masas indekss, jāņem vērā, lai atklātu sievietes ar palielinātu osteoporotisku lūzumu risku.

#### Bonviva 150 mg reizi mēnesī

##### Kaulu minerālais blīvums (KMB)

Divus gadus ilgā, dubultmaskētā, multicentru pētījumā (BM 16549) pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar osteoporozī (mugurkaulāja jostas daļas KMB T raksturlielums mazāks par -2,5 SD pētījuma sākumā) pierādīts, ka Bonviva 150 mg reizi mēnesī vismaz tikpat efektīvi kā ibandronskābe 2,5 mg dienā palielina KMB. Tas tika pierādīts gan primārajā analizē pēc viena gada, gan apstiprinājuma analizē pēc diviem gadiem (2. tabula).

2. tabula: Vidējā relatīvā mugurkaulāja jostas daļas, gūžas, gūžas kaula kakliņa un gūžas kaula trohantera KMB pārmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli pēc viena gada (primārā analīze) un divu gadu ārstēšanas (grupā saskaņā ar protokolu) pētījumā BM 16549.

	Viena gada dati pētījumā BM 16549		Divu gadu dati pētījumā BM 16549	
Vidējā relatīvā pārmaiņa salīdzinājumā ar sākumstāvokli % [95% TI]	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N=318)	Bonviva 150 mg reizi mēnesī (N=320)	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N=294)	Bonviva 150 mg reizi mēnesī (N=291)
Mugurkaulāja jostas daļas L2-L4 KMB	3,9 [3,4, 4,3]	4,9 [4,4, 5,3]	5,0 [4,4, 5,5]	6,6 [6,0, 7,1]
Gūžas KMB	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]

	Viena gada dati pētījumā BM 16549		Divu gadu dati pētījumā BM 16549	
Vidējā relatīvā pārmaiņa salīdzinājumā ar sākumstāvokli % [95% TI]	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N=318)	Bonviva 150 mg reizi mēnesī (N=320)	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N=294)	Bonviva 150 mg reizi mēnesī (N=291)
Gūžas kaula kakliņa KMB	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
Gūžas kaula trohantera KMB	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

Turklāt tika pierādīts, ka Bonviva 150 mg reizi mēnesī labāk nekā ibandronskābe 2,5 mg dienā palielina mugurkaulāja jostas daļas KMB prospektīvi plānotā analizē pēc viena gada,  $p=0,002$ , un pēc diviem gadiem,  $p<0,001$ .

Pēc viena gada (primārā analīze) 91,3% ( $p=0,005$ ) pacientu, kas saņēma Bonviva 150 mg reizi mēnesī, mugurkaulāja jostas daļas KMB pārsniedza vai līdzinājās sākotnējam (KMB iedarbīgums), salīdzinot ar 84,0% pacientu, kas saņēma ibandronskābi 2,5 mg dienā. Pēc diviem gadiem 93,5% ( $p=0,004$ ) un 86,4% pacientu, kas saņēma attiecīgi Bonviva 150 mg reizi mēnesī vai ibandronskābi 2,5 mg dienā, bija terapeitisks efekts.

Par gūžas KMB: 90,0% ( $p<0,001$ ) pacientu, kas saņēma Bonviva 150 mg reizi mēnesī, un 76,7% pacientu, kas saņēma ibandronskābi 2,5 mg dienā, gūžas KMB pēc viena gada pārsniedza vai līdzinājās sākotnējam. Pēc diviem gadiem 93,4% ( $p<0,001$ ) pacientu, kas saņēma Bonviva 150 mg reizi mēnesī, un 78,4%, pacientu, kas saņēma ibandronskābi 2,5 mg dienā, gūžas KMB pēc viena gada pārsniedza vai līdzinājās sākotnējam.

Kad tiek ņemts vērā stingrāks kritērijs, kas apvieno gan mugurkaulāja jostas daļas, gan gūžas KMB, 83,9% ( $p<0,001$ ) un 65,7% pacientu, kas saņēma attiecīgi Bonviva 150 mg reizi mēnesī vai ibandronskābi 2,5 mg dienā, pēc viena gada bija iedarbīgums. Pēc diviem gadiem 87,1% ( $p<0,001$ ) un 70,5% pacientu atbilda šim kritērijam, saņemot attiecīgi 150 mg mēnesī un 2,5 mg dienā.

#### Kaulu metabolisma bioķīmiskie marķieri

Klīniski nozīmīgu seruma CTX līmeņa samazināšanos novēroja visos mērījumu momentos, t.i., 3., 6., 12. un 24. mēnesī. Pēc viena gada (primārā analīze) vidējās relatīvās pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija -76%, lietojot Bonviva 150 mg reizi mēnesī, un -67%, lietojot ibandronskābi 2,5 mg dienā. Pēc diviem gadiem vidējā relatīvā pārmaiņa bija -68% un -62% attiecīgi 150 mg mēnesī un 2,5 mg dienā grupās.

Pēc viena gada 83,5% ( $p=0,006$ ) pacientu, kas saņēma Bonviva 150 mg reizi mēnesī, un 73,9% pacientu, kas saņēma ibandronskābi 2,5 mg dienā, tika konstatēts terapeitiskais efekts (definēts kā pazemināšanās par  $\geq 50\%$  salīdzinājumā ar sākumstāvokli). Pēc diviem gadiem 78,7% ( $p=0,002$ ) un 65,6% pacientu tika konstatēts iedarbīgums attiecīgi 150 mg mēnesī un 2,5 mg dienā grupās.

Ņemot vērā BM 16549 pētījuma rezultātus, Bonviva 150 mg lietošana reizi mēnesī būs vismaz tikpat efektīva lūzumu novēršanai kā ibandronskābe 2,5 mg dienā.

#### Ibandronskābe 2,5 mg dienā

Sākotnējā trīs gadus ilgā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā lūzumu pētījumā (MF 4411) konstatēja statistiski un medicīniski nozīmīgu jaunu radiogrāfiski morfometrisku un klīnisku mugurkaulāja lūzumu sastopamības mazināšanos (3. tabula). Šai pētījumā ibandronskābi vērtēja, lietojot to iekšķīgi pa 2,5 mg dienā un pa 20 mg periodiski kā salīdzinošo shēmu. Ibandronskābi lietoja 60 minūtes pirms dienas pirmās maltītes vai šķidruma uzņemšanas (ievērojot neēšanas periodu pēc devas lietošanas). Pētījumā bija iesaistītas 55 – 80 gadus vecas sievietes, kurām menopauze bija

vismaz 5 gadus, kurām mugurkaula jostas daļā KMB bija 2 – 5 SD zem pirmsmenopauzes vidējās vērtības (T-raksturlielums) vismaz vienā skriemelī [L1 – L4] un kurām bija 1 – 4 dominējoši mugurkaulāja lūzumi. Visas pacientes saņēma 500 mg kalcija un 400 SV D vitamīna dienā. Efektivitāti vērtēja 2928 pacientēm. Lietojot 2,5 mg ibandronskābi dienā, konstatēja statistiski un medicīniski nozīmīgu jaunu mugurkaulāja lūzumu sastopamības mazināšanos. Šī shēma mazināja jaunu radiogrāfisku mugurkaulāja lūzumu sastopamību par 62 % ( $p = 0,0001$ ) 3 gadus ilga pētījuma laikā. Relatīvā riska mazināšanos par 61 % novēroja pēc 2 gadiem ( $p = 0,0006$ ). Pēc 1 terapijas gada statistiski nozīmīgu atšķirību nesasniedza ( $p = 0,056$ ). Pretlūzumu iedarbība saglabājās visu pētījuma laiku. Laika gaitā nekonstatēja iedarbības pavājināšanos. Nozīmīgi samazinājās arī klīnisku mugurkaulāja lūzumu sastopamība – par 49 % ( $p = 0,011$ ). Nozīmīgo ietekmi uz mugurkaulāja lūzumiem apstiprināja arī statistiski nozīmīga auguma saīsināšanās mazināšanās, salīdzinot ar placebo ( $p < 0,0001$ ).

3. tabula: 3 gadus ilga lūzumu pētījuma MF 4411 rezultāti (% , 95 % TR)

	Placebo (N = 974)	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N = 977)
Relatīvā riska mazināšanās Jauni morfometriski mugurkaulāja lūzumi		62 % (40,9, 75,1)
Jaunu morfometrisku mugurkaulāja lūzumu sastopamība	9,56 % (7,5, 11,7)	4,68 % (3,2, 6,2)
Klīnisku mugurkaulāja lūzumu relatīvā riska mazināšanās		49 % (14,03, 69,49)
Klīniska mugurkaulāja lūzuma sastopamība	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
KMB – vidējās pārmaiņas 3. gadā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni mugurkaulāja jostas daļā	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)
KMB – vidējās pārmaiņas 3. gadā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni visā gūžā	-0,69 % (-1,0, -0,4)	3,36 % (3,0, 3,7)

Ibandronskābes terapeitisko iedarbību papildus vērtēja, veicot pacientu apakšgrupas analīzi, kuriem pētījuma sākumā KMB mugurkaulāja jostas daļā T-raksturlielums bija zem – 2,5. Mugurkaulāja lūzumu riska mazināšanās bija ļoti līdzīga tai, kādu novēroja vispārējā populācijā.

4. tabula: 3 gadus ilga lūzumu pētījuma MF 4411 rezultāti (% , 95 % TR) pacientiem, kuriem pētījuma sākumā KMB T-raksturlielums bija zem – 2,5

	Placebo (N = 587)	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N = 575)
Relatīvā riska mazināšanās Jauni morfometriski mugurkaulāja lūzumi		59 % (34,5, 74,3)
Jaunu morfometrisku mugurkaulāja lūzumu sastopamība	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)
Klīnisku mugurkaulāja lūzumu relatīvā riska mazināšanās		50 % (9,49, 71,91)
Klīniska mugurkaulāja lūzuma sastopamība	6,97 % (4,67, 9,27)	3,57 % (1,89, 5,24)
KMB – vidējās pārmaiņas 3. gadā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni mugurkaulāja jostas daļā	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)

	Placebo (N = 587)	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N = 575)
KMB – vidējās pārmaiņas 3. gadā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni visā gūžā	-0,70 % (-1,1, -0,2)	3,59 % (3,1, 4,1)

MF4411 pētījuma kopējā pacientu populācijā nenovēroja ne-mugurkaulāja lūzumu samazināšanos, tomēr ibandronskābes lietošana katru dienu bija efektīva augsta riska apakšgrupā (gūžas kaula kakliņa KMB T-raksturlielums < -3,0), kur novēroja ne-mugurkaulāja lūzuma riska samazināšanos par 69%.

Lietojot 2,5 mg dienā, progresīvi palielinājās KMB mugurkaulājā un ne-mugurkaulāja vietās.

KMB palielināšanās mugurkaulāja jostas daļā pēc 3 gadiem bija 5,3 %, salīdzinot ar placebo, un 6,5 %, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Palielinājums gūžā, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 2.8 % gūžas kaula kakliņā, 3,4 % visā gūžā un 5,5 % trohanterā.

Kaulu noārdīšanās bioķīmiskie marķieri (piemēram, CTX urīnā un osteokalcīns serumā) mazinājās paredzētajā veidā līdz pirmsmenopauzes līmenim un maksimālais samazinājums tika sasniegts 3 – 6 mēnešu laikā.

Klīniski nozīmīgu kaula rezorbcijas bioķīmisko marķieru samazināšanos par 50 % novēroja jau 1 mēnesi pēc ārstēšanas uzsākšanas ar 2,5 mg ibandronskābes.

Pēc ārstēšanas pārtraukšanas vērojama patoloģiskās pastiprinātās kaula rezorbcijas atjaunošanās pirmsterapijas līmenī, kas raksturīgs pēcmenopauzes osteoporozē.

Pēc diviem un trīs terapijas gadiem, veicot kaula biopsiju histoloģisku analīzi, sievietēm pēcmenopauzes periodā konstatēja normālas kvalitātes kaulu un nebija norādes par mineralizācijas traucējumiem.

*Pediātriskā populācija* (skatīt 4.2. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu)

Bonviva lietošana nav pētīta pediātriskā populācijā, tādēļ nav pieejami dati par efektivitāti un drošumu šai pacientu grupai.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ibandronskābes primārā farmakoloģiskā ietekme uz kaulu nav tieši saistīta ar tās koncentrāciju plazmā, kā konstatēts dažādos pētījumos dzīvniekiem un cilvēkiem.

### *Uzsūkšanās*

Pēc perorālas ieņemšanas ibandronskābe no kuņģa un zarnu trakta augšējās daļas uzsūcas ātri, un koncentrācija plazmā palielinās proporcionāli devai, lietojot līdz 50 mg perorāli; lietojot par šo lielāku devu, palielinājums ir lielāks nekā devai proporcionāls. Maksimālā novērotā koncentrācija plazmā tika sasniegta 0,5 līdz 2 stundu laikā (vidēji 1 stundas laikā), lietojot zāles tukšā dūšā, un absolūtā bioloģiskā pieejamība bija aptuveni 0,6 %. Uzsūkšanās apjoms mazinās, lietojot kopā ar pārtiku vai dzērieniem (izņemot ūdeni). Lietojot ibandronskābi standarta brokastu laikā, bioloģiskā pieejamība samazinās aptuveni par 90 %, salīdzinot ar bioloģisko pieejamību pēc lietošanas tukšā dūšā. Lietojot ibandronskābi 60 minūtes pirms ēšanas pirmo reizi dienā, bioloģiskā pieejamība būtiski nemazinās. Gan bioloģiskā pieejamība, gan KMB pieaugums mazinās, ja pārtika vai dzērieni tiek lietoti ātrāk nekā 60 minūtes pēc ibandronskābes lietošanas.

### *Izkliede*

Pēc sākotnējas sistēmiskas iedarbības ibandronskābe ātri saistās ar kauliem vai tiek izvadīta ar urīnu. Cilvēkam šķietamais terminālais izklijedes tilpums ir vismaz 90 l un aprēķinātā devas daļa, kas sasniedz kaulu, ir 40 – 50 % no cirkulējošās devas. Ar olbaltumiem cilvēka plazmā saistās aptuveni 85 – 87 % (noteikts *in vitro* terapeitiskā koncentrācijā), un tādēļ mijiedarbības iespēja ar citiem medicīniskiem produktiem izstumšanas dēļ no saistīšanās vietām ar olbaltumiem ir maza.

### *Biotransformācija*

Nav pierādījumu, ka ibandronskābe tiktu metabolizēta dzīvnieku vai cilvēka organismā.

### *Eliminācija*

Uzsūkusies ibandronskābes deva tiek izvadīta no asinsrites, uzsūcoties kaulos (aprēķināts, ka šis apjoms sievietēm pēcmenopauzes periodā ir 40 – 50 %), un atlikusī daļa tiek izvadīta neizmainītā veidā caur nierēm. Neuzsūkusies ibandronskābes daļa tiek izvadīta neizmainītā veidā ar izkārņījumiem.

Novērotā šķietamā pusperioda robežas ir plašas, šķietamais terminālais pusperiods parasti ir 10 – 72 stundas. Tā kā aprēķinātās vērtības lielākoties ir atkarīgas no pētījuma ilguma, izmantotās devas un testa jutības, patiesais terminālais pusperiods ir nozīmīgi garāks, tāpat kā citiem bisfosfonātiem. Sākotnējais līmenis plazmā ātri samazinās līdz 10 % no maksimālās koncentrācijas 3 un 8 stundu laikā attiecīgi pēc intravenozas vai perorālas lietošanas.

Ibandronskābes kopējais klīrenss ir mazs, vidēji 84 – 160 ml/min. Nieru klīrenss (aptuveni 60 ml/min veselām sievietēm pēcmenopauzes periodā) veido 50 – 60 % no kopējā klīrensa un ir saistīts ar kreatinīna klīrensu. Uzskata, ka atšķirība starp šķietamo kopējo un nieru klīrensu atspoguļo saistīšanos kaulos.

Sekrēcija neietver: zināmas skābas vai bāziskas transportsistēmas, kas iesaistītas citu aktīvo vielu izvadīšanā. Bez tam ibandronskābe neinhibē galvenos cilvēka aknu P450 izoenzīmus un žurkām neinducē aknu citohroma P450 sistēmu.

### Farmakokinētika īpašās klīniskās situācijās

#### *Dzimums*

Ibandronskābes bioloģiskā pieejamība un farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir līdzīga.

#### *Rase*

Nav pierādījumu par klīniski nozīmīgām ibandronskābes izplatības atšķirībām starp aziātiem un baltās rases pārstāvjiem. Pieejams maz datu par āfrikāniskas izcelsmes pacientiem.

#### *Pacienti ar pavājinātu nieru darbību*

Ibandronskābes nieru klīrenss pacientiem ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem ir lineāri saistīts ar kreatinīna klīrensu.

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ( $KL_{kr}$  30 ml/min vai lielāks) devas pielāgošana nav nepieciešama, kā tas pierādīts BM 16549 pētījumā, kurā lielākai daļai pacienšu bija viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi.

Cilvēkiem ar smagu nieru mazspēju ( $KL_{kr} < 30$  ml/min), kuri saņēma iekšķīgi 10 mg ibandronskābes dienā 21 dienu, koncentrācija plazmā bija 2 – 3 reizes augstāka nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību, un ibandronskābes kopējais klīrenss bija 44 ml/min. Pēc 0,5 mg intravenozas ievadīšanas kopējais, nieru un ne-nieru klīrenss cilvēkiem ar smagu nieru mazspēju samazinājās attiecīgi par 67 %, 77 % un 50 %, bet pastiprinātas iedarbības dēļ panesamība nepasliktinājās. Nepietiekamas klīniskās pieredzes dēļ Bonviva nav ieteicams lietot pacientiem ar smagu nieru mazspēju (skatīt 4.2 un 4.4. apakšpunktu). Ibandronskābes farmakokinētika nav vērtēta pacientiem ar nieru slimībām terminālā stadijā, ko ārstē ar citiem līdzekļiem, nevis hemodialīzi. Ibandronskābes farmakokinētika šiem pacientiem nav zināma un ibandronskābi šādos gadījumos nedrīkst lietot.

#### *Pacienti ar pavājinātu aknu darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu)*

Nav datu par ibandronskābes farmakokinētiku pacientiem ar pavājinātu aknu darbību. Aknām nav lielas nozīmes ibandronskābes klīrensa veidošanā, jo tā netiek metabolizēta, bet izvadīta ekskrēcijas veidā caur nierēm un saistoties kaulos. Tādēļ pacientiem ar pavājinātu aknu darbību deva nav jāpielāgo.

#### *Gados vecāki cilvēki (skatīt 4.2. apakšpunktu)*

Veicot daudzpusīgu analīzi, nekonstatēja, ka vecums ir kāda pētītā farmakokinētiskā raksturlieluma neatkarīgs riska faktors. Tā kā nieru darbība pavājinās līdz ar vecumu, tas ir vienīgais faktors, kas jāņem vērā (skatīt nodaļu par pavājinātu nieru darbību).

*Pediātriskā populācija (skatīt 4.2. apakšpunktu un 5.1. apakšpunktu)*

Nav datu par Bonviva lietošanu šīm vecuma grupām.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Toksisku iedarbību, piemēram, nieru bojājuma pazīmes suņiem, novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniski šie efekti nav būtiski.

*Mutaģenēze/Kanceroģenēze:*

Kanceroģenas īpašības nekonstatēja. Genotoksicitātes testos ibandronskābei ģenētisku iedarbību nekonstatēja.

*Reproduktīvā toksicitāte:*

Iekšķīgi ārstētām žurkām un trušiem ibandronskābes tiešu toksisku ietekmi uz augli vai teratogēnisku iedarbību nekonstatēja un nenovēroja arī nelabvēlīgu ietekmi uz F<sub>1</sub> paaudzes pēcnācēju attīstību žurkām, ja ekstrapolētā iedarbība bija vismaz 35 reizes lielāka nekā iedarbība cilvēkam. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, perorāli lietojot 1 mg/kg un lielākas dienas devas, ietekme uz fertilitāti bija palielināta grūsnības pārtraukšanas gadījumu biežums pirmsimplantācijas periodā. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, intravenozi ievadot 0,3 un 1 mg/kg dienas devu, ibandronskābe samazināja spermatozoīdu skaitu un samazināja auglību, ievadot tēviņiem 1 mg/kg un mātītēm 1,2 mg/kg dienas devu. Reproductīvās toksicitātes pētījumos žurkām novērotās ibandronskābes blakusparādības bija atbilstošas bisfosfonātu grupai. Tās ietver samazinātu implantācijas gadījumu skaitu, ietekmi uz dabiskām dzemdībām (dzemdību darbības traucējumi) un iekšējo orgānu pārmaiņu biežuma palielināšanos (nieru blādiņas urīnvada sindroms).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvieļu saraksts**

*Tabletes kodols*

Laktozes monohidrāts

Povidons

Mikrokristāliskā celuloze

Krospovidons

Stearīnskābe

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

*Tabletes apvalks*

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E 171)

Talks

Makrogols 6000

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Bonviva 150 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas blisteros (PVH/PVDH, pārklāti ar alumīnija foliju) blisteros pa 1 vai 3 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Jāsamazina zāļu nokļūšana apkārtējā vidē.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/03/265/003

EU/1/03/265/004

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2004. gada 23. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 18. decembris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Bonviva 3 mg šķīdums injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pilnšļircē ir 3 ml šķīduma, kas atbilst 3 mg ibandronskābes (*ibandronic acid*) (nātrija monohidrāta veidā).

Ibandronskābes koncentrācija šķīdumā injekcijām ir 1 mg/ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Osteoporozes ārstēšana sievietēm pēcmenopauzes periodā ar palielinātu lūzumu risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pierādīta mugurkaula skriemeļu lūzumu riska samazināšana, nav pierādīta efektivitāte gūžas kaula kakliņa lūzumu novēršanā.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Bonviva, jāizsniedz lietošanas instrukcija un pacienta atgādinājuma karte.

#### Devas

Ibandronskābes ieteicamā deva ir 3 mg intravenozas injekcijas veidā, ievadot 15 – 30 sekunžu laikā, ik pēc trim mēnešiem.

Pacientiem papildus jāsaņem kalcijs un D vitamīns (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Ja ir izlaista deva, injekcija jāievada, līdzko tas ir ērti. Pēc tam injekcijas jāieplāno ik pēc 3 mēnešiem, skaitot no pēdējās injekcijas veikšanas datuma.

Optimālais osteoporozes ārstēšanas laiks ar bisfosfonātiem nav noteikts. Periodiski jāizvērtē nepieciešamība turpināt ārstēšanu, vadoties pēc katra slimnieka stāvokļa un izvērtējot ieguvuma/riska faktorus, it īpaši pēc 5 vai vairāk gadu ilgas lietošanas.

#### Īpašas pacientu grupas

##### Pacienti ar pavājinātu nieru darbību

Bonviva injekciju nav ieteicams ievadīt pacientiem, kuriem seruma kreatinīna līmenis pārsniedz 200 µmol/l (2,3 mg/dl) vai kreatinīna klīrenss (noteiktais vai aprēķinātais) ir mazāks nekā 30 ml/min, jo ir pieejams ierobežots daudzums klīnisko datu no pētījumiem, kuros piedalījušies šādi pacienti (skatīt 4.4. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, ja seruma kreatinīns ir 200 µmol/l (2,3 mg/dl) vai mazāks vai kreatinīna klīrenss (noteiktais vai aprēķinātais) ir 30 ml/min vai lielāks, devas pielāgošana nav nepieciešama.



*Pacienti ar pavājinātu aknu darbību*

Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Gados vecāki pacienti (vecumā > 65 gadiem)*

Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pediātriskā populācija*

Nav nozīmīgas pieredzes lietošanai bērniem vecumā līdz 18 gadiem, un Bonviva nav pētīts šajā populācijā (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids:

Intravenozai lietošanai, ievada 15-30 sekunžu laikā, vienu reizi trīs mēnešos.

Drīkst ievadīt tikai intravenozi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret ibandronskābi un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Hipokalcēmija

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Lietošanas neveiksmes

Jāuzmanās, lai neievadītu Bonviva injekciju intraarteriāli vai paravenozi, jo tas var izraisīt audu bojājumu.

Hipokalcēmija

Bonviva var izraisīt pārejošu kalcija raksturlielumu paaugstināšanos serumā tāpat kā citi intravenozi ievadīti bisfosfonāti.

Pirms Bonviva injekciju terapijas uzsākšanas jānovērš hipokalcēmija. Pirms Bonviva injekciju terapijas uzsākšanas efektīvi jāārstē arī citi kaulu un minerālvielu metabolisma traucējumi.

Visiem pacientiem papildus jāsaņem pietiekami daudz kalcija un D vitamīna.

Anafilaktiska reakcija/šoks

Ar intravenozi ievadītu ibandronskābi ārstētiem pacientiem aprakstīti anafilaktisku reakciju/šoka gadījumi, arī ar letālu iznākumu.

Kad Bonviva tiek ievadīts intravenozas injekcijas veidā, jābūt iespējai nekavējoties nodrošināt atbilstošu medicīnisku palīdzību un kontroles pasākumus. Ja rodas anafilaktiska vai cita smaga paaugstinātas jutības/alergiska reakcija, injekcija nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Nieru darbības traucējumi

Pacienti, kuriem ir blakusslimības, vai kuri lieto zāles, kas var nelabvēlīgi ietekmēt nieres, ārstēšanas gaitā regulāri jāpārbauda atbilstoši labas ārstēšanas prakses ieteikumiem.

Tā kā nav pietiekamas klīniskās pieredzes, Bonviva injekcijas nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem seruma kreatinīna līmenis pārsniedz 200 μmol/l (2,3 mg/dl) vai kreatinīna klīrenss ir mazāks nekā 30 ml/min (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar sirds funkcijas traucējumiem

Pacientiem ar sirds mazspējas risku ir jāizvairās no pārmērīgas hidratācijas.

### Žokļa osteonekroze

Pacientiem, kuri saņem Bonviva osteoporozes ārstēšanai, ļoti retos gadījumos pēcreģistrācijas uzraudzības laikā tika novērota žokļa osteonekroze (ŽON) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar nesadzijušu mīksto audu bojājumu mutes dobumā terapijas sākšana vai jauns ārstēšanas kurss jāatliek.

Pirms sākt ārstēšanu ar Bonviva, ieteicams veikt stomatoloģisku izmeklēšanu ar profilaktiskām procedūrām un individuāli novērtēt katra pacienta ieguvumu un risku.

Vērtējot ŽON risku pacientam, jāapsver šādi riska faktori:

- kaula resorbciju nomācošo zāļu iedarbības stiprums (stipri iedarbīgi līdzekļi rada lielāku risku), ievadīšanas veids (lielāks risks, ievadot parenterāli) un kaula resorbciju nomācošo zāļu kumulatīvā deva;
- vēzis, blakusslimības (piemēram, anēmija, koagulopātija, infekcija), smēķēšana;
- vienlaikus saņemtā terapija: kortikosteroīdi, ķīmijterapija, angiogēnēzes inhibitori, galvas un kakla staru terapija;
- sliktas mutes dobuma higiēna, paradonta slimības, sliktas zobu protēzes, stomatoloģiskas slimības anamnēzē, invazīvas stomatoloģiskas procedūras, piemēram, zoba ekstrakcija.

Visiem pacientiem jāiesaka nodrošināt labu mutes dobuma higiēnu, veikt regulāras stomatoloģiskas pārbaudes un Bonviva terapijas laikā nekavējoties ziņot par jebkādiem mutes dobuma simptomiem, piemēram, kustīgiem zobiem, sāpēm vai pietūkumu un nedzīstošām čūlām vai izdalījumiem. Terapijas laikā invazīvas stomatoloģiskas procedūras drīkst veikt tikai pēc rūpīgas apsvēšanas un no to veikšanas jāizvairās neilgi pirms vai pēc Bonviva ievadīšanas.

Ja pacientam radusies ŽON, aprūpes plāns jāizstrādā, cieši sadarbojoties ārstējošam ārstam un zobārstam vai mutes dobuma ķirurgam ar pieredzi ŽON aprūpē. Kad vien iespējams, jāapsver Bonviva terapijas pārtraukšana uz laiku, līdz traucējumi izzūd un tiek novērsti to sekmējošie riska faktori.

### Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze

Saņemti ziņojumi par ārējā dzirdes kanāla osteonekrozi, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu bisfosfonātu terapiju. Iespējamie ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes attīstības riska faktori ir steroīdu un ķīmijterapijas lietošana, un/vai lokālie riska faktori, kā, piemēram, infekcija vai trauma. Iespējamais ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes attīstības risks ir jāapsver pacientiem, kuri saņem bisfosfonātus un kuriem rodas ausu slimības, tai skaitā hroniskas ausu infekcijas.

### Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem un diafizāriem augšstilba kaula lūzumiem, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Šādi taisni vai slīpi lūzumi var rasties jebkurā vietā visa augšstilba kaula garumā, sākties tieši zem mazā trohantera līdz pat suprakondilārajam izliekumam. Šie lūzumi visbiežāk rodas pēc nelielas traumas vai ar traumām nesaistītos gadījumos, un dažiem pacientiem vairākas nedēļas vai mēnešus pirms pilnīga augšstilba kaula lūzuma novēroja sāpes augšstilbā vai cirksnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bilaterāli; tādēļ ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bisfosfonātiem un kuriem ir apstiprināts augšstilba kaula korpusa lūzums, jāveic arī kontralaterālā augšstilba kaula izmeklēšana. Pēc šādiem lūzumiem ziņots par apgrūtinātu kaulu saaugšanu. Pamatojoties uz individuālu ieguvumu un riska novērtējumu, un, kamēr tiek novērtēts pacienta stāvoklis, pacientiem ar aizdomām par augšstilba kaula netipiskiem lūzumiem jāapsver bisfosfonātu terapijas pārtraukšana. Ārstēšanas laikā ar bisfosfonātiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par sāpēm augšstilbā, gūžas vai cirksņa apvidū, un pacientiem, kuriem attīstās šādi simptomi, jāveic iespējamā augšstilba kaula lūzuma izmeklēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### *Netipiski citu garo kaulu lūzumi*

Saņemti ziņojumi arī par netipiskiem citu garo kaulu, piemēram, elkoņa kaula un stilba kaula lūzumiem pacientiem, kuri saņem ilgstošu ārstēšanu. Tāpat kā netipisku augšstilba kaula lūzumu gadījumā, šie lūzumi rodas pēc minimālas traumas vai bez tās, un dažiem pacientiem pirms lūzuma ir

prodromālas sāpes. Elkoņa kaula lūzuma gadījumā tas var būt saistīts ar atkārtotu stresa slodzi, kas saistīta ar ilgstošu staigāšanas palīgīdzekļu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Bonviva praktiski nesatur nātriju.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Metaboliskā mijiedarbība netiek uzskatīta par raksturīgu, jo ibandronskābe nenomāc galvenos cilvēka aknu P450 izoenzīmus, un ir pierādīts, ka tā neinducē aknu citohroma P450 sistēmu žurkām (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ibandronskābe tiek izvadīta tikai ekskrecijas veidā caur nierēm un netiek pakļauta bioloģiskai pārveidei.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Bonviva ir paredzēta tikai sievietēm pēcmenopauzes periodā. Šīs zāles nedrīkst lietot sievietes reproduktīvā vecumā. Nav atbilstošu datu par ibandronskābes lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar žurkām konstatēta neliela reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms. Bonviva nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ibandronskābe izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Pētījumos ar žurkām zīdīšanas laikā pēc intravenozas ievadīšanas ibandronskābe konstatēta pienā nelielā koncentrācijā. Bonviva nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

##### Fertilitāte

Nav datu par ibandronskābes ietekmi uz cilvēku. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, lietojot perorāli, ibandronskābe samazināja fertilitāti. Pētījumos ar žurkām, intravenozi ievadot lielas dienas devas, ibandronskābe samazināja fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pamatojoties uz farmakodinamiskām un farmakokinētiskām īpašībām un ziņotām nevēlamām blakusparādībām, sagaidāms, ka Bonviva neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Kopsavilkums par drošuma īpašībām

Visnopietnākās ziņotās blakusparādības ir anafilaktiska reakcija/šoks, augšstilba kaula netipiski lūzumi, žokļa osteonekroze, acu iekaisums (skatīt sadaļu „Atsevišķu blakusparādību raksturojums” un 4.4. apakšpunktu).

Biežāk ziņotās blakusparādības ir artrālģija un gripai līdzīgi simptomi. Šie simptomi parasti radās pēc pirmās devas, bija neilgi, to intensitāte tika vērtēta kā viegla vai vidēji smaga un, turpinot terapiju, tie izzuda arī bez medikamentozas iejaukšanās (skatīt punktu „Gripai līdzīga slimība”).

##### Tabulā apkopots blakusparādību saraksts

1. tabulā sniegts pilnīgs zināmo nevēlamo blakusparādību saraksts.

Ibandronskābes 2,5 mg dienā perorālās terapijas drošumu vērtēja 1251 pacientam, kurus novēroja četru ar placebo kontrolētu klīnisko pētījumu laikā, un vairums pacientu bija no pivotālā trīs gadu ilga pētījuma par lūzumiem (MF 4411).

Pivotālā divu gadu pētījumā pēcmenopauzes vecuma sievietēm ar osteoporozi (BM16550) kopējais intravenozo Bonviva 3 mg injekciju drošums ik pēc 3 mēnešiem un perorālās ibandronskābes 2,5 mg dienā drošums bija līdzīgs. Kopējā pacienšu daļa, kurām radās blakusparādības pēc viena un diviem gadiem, bija 26,0 % un 28,6 % Bonviva 3 mg injekciju lietošanas gadījumā ik pēc 3 mēnešiem. Vairumā nevēlamu reakciju gadījumu ārstēšana nebija jāpārtrauc.

Nevēlamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu grupām un biežuma kategorijām. Biežums definēts šādi: ļoti bieži (> 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Blakusparādības, kas radās sievietēm pēcmenopauzes vecumā, lietojot 3 mg Bonviva injekciju reizi 3 mēnešos vai 2,5 mg ibandronskābes dienā, III fāzes pētījumos BM16550 un MF4411 un pēc-reģistrācijas periodā.

Orgānu sistēmas grupa	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	
Imūnās sistēmas traucējumi		Astmas paasinājums	Paaugstinātas jutības reakcija	Anafilaktiska reakcija/šoks*†	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes				
Acu bojājumi			Acu iekaisums*†		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Flebīts/tromboflebīts			
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Gastrīts, dispepsija, caureja, sāpes vēderā, slikta dūša, aizcietējums				
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi		Angioneirotiska tūska, sejas pietūkums/tūska, nātrene	Stīvensa-Džonsona sindroms†, multiformā eritēma†, bullozs dermatīts†	
Vielmaiņas un uztura traucējumi		Hipokalciēmija †			
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija, mialģija, skeleta-muskuļu sāpes, muguras sāpes	Kaulu sāpes	Netipiski subtrohanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi	Žokļa osteonekroze*† Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze (bisfosfonātu klases blakusparādība)†	Netipiski citu garo kaulu, kas nav augšstilba kauls, lūzumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Gripai līdzīga slimība*, nespēks	Reakcijas injekcijas vietā, astēnija			

\*Vairāk informācijas skatīt turpmāk

†Atklāts pēc-reģistrācijas periodā

## Atsevišķu blakusparādību raksturojums

### Gripai līdzīga slimība

Gripai līdzīga sindroma gadījumi aprakstīti kā akūtās fāzes reakcijas vai simptomi, tostarp mialģija, artralģija, drudzis, drebuļi, nogurums, slikta dūša, ēstgribas zudums un kaulu sāpes.

### Žokļa osteonekroze

Par žokļa osteonekrozes gadījumiem saņemti ziņojumi galvenokārt vēža slimniekiem, kuri ārstēti ar kaula resorbciju nomācošām zālēm, piemēram, ibandronskābi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Par žokļa osteonekrozi saņemti ziņojumi ibandronskābes pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

### Netipiski subtrohanteriski un diafizāri augšstilba kaula lūzumi

Lai gan patofizioloģija nav skaidra, epidemioloģiskajos pētījumos gūtie pierādījumi liecina, ka ilgstoša bisfosfonātu terapija pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai palielina netipisku subtrohanterisku un diafizāru augšstilba kaula lūzumu risku, īpaši pēc trīs līdz piecu gadu lietošanas. Netipisku subtrohanterisku un diafizāru garo kaulu lūzumu absolūtais risks (bisfosfonātu klases blakusparādība) joprojām saglabājas ļoti zems.

### Acu iekaisums

Lietojot ibandronskābi, ziņots par acu iekaisuma gadījumiem, piemēram, uveītu, episklerītu un sklerītu. Dažos gadījumos šie traucējumi neizzuda, kamēr netika pārtraukta ibandronskābes lietošana.

### Anafilaktiska reakcija/šoks

Ar intravenozi ievadītu ibandronskābi ārstētiem pacientiem aprakstīti anafilaktisku reakciju/šoka gadījumi, arī ar letālu iznākumu.

### **Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām**

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Nav ziņots par Bonviva pārdozēšanas gadījumiem.

Ņemot vērā zināšanas par šīs grupas savienojumiem, pārdozēšana, lietojot intravenozi, var izraisīt hipokalcēmiju, hipofosfatēmiju un hipomagniēmiju. Klīniski nozīmīga kalcija, fosfora un magnija līmeņa pazemināšanās serumā jākorrigē, intravenozi ievadot attiecīgi kalcija glikonātu, kālija vai nātrija fosfātu un magnija sulfātu.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Zāles kaulu slimību ārstēšanai, bisfosfonāti, ATĶ kods: M05B A06

#### *Darbības mehānisms*

Ibandronskābe ir ļoti spēcīgs bisfosfonāts, kas pieder pie slāpekli saturošu bisfosfonātu grupas un darbojas selektīvi uz kaulaudiem, specifiski nomācot osteoklastu darbību un tieši neietekmējot kaula veidošanos. Tā neietekmē osteoklastu veidošanos. Ibandronskābe, mazinot palielināto kaulaudu noārdīšanos sievietēm pēcmenopauzes periodā līdz pirmsmenopauzes līmenim, progresīvi palielina kaulaudu masu un mazina lūzumu rašanās biežumu.

### *Farmakodinamiskā iedarbība*

Ibandronskābes farmakodinamiskā darbība ir saistīta ar kaulaudu rezorbcijas nomākšanu. In vivo ibandronskābe novērš kaula destrukciju, kas eksperimentāli radīta ar dzimumdziedzeru darbības pārtraukšanu, retinoīdiem, audzējiem vai audzēju ekstraktiem. Jaunām (ātri augošām) žurkām tiek nomākta arī endogēnā kaulaudu rezorbcija, kā rezultātā, salīdzinot ar neārstētiem dzīvniekiem, palielinās normālu kaulaudu masa.

Dzīvnieku modeļi apstiprina, ka ibandronskābe ir ļoti stiprs osteoklastiskās darbības inhibitors. Augošām žurkām nekonstatēja mineralizācijas traucējumus, lietojot devas, kas pat 5000 reižu pārsniedz osteoporozes ārstēšanai nepieciešamo devu.

Lietojot preparātu ilgstoši žurkām, suņiem un pērtiķiem – gan katru dienu, gan pārmaiņus (ar ilgstošiem zāļu nelietošanas starplaikiem), novēroja jaunu, normālas kvalitātes kaulaudu veidošanos un saglabātu vai palielinātu mehānisko izturību, lietojot pat toksiskas devas. Cilvēkam gan ikdienas, gan pārmaiņus ibandronskābes lietošanas ar 9 – 10 nedēļu zāļu nelietošanas starplaikiem efektivitāte apstiprināta klīniskā pētījumā (MF 4411), kurā ibandronskābei tika pierādīta pretlūzumu darbība.

Dzīvnieku modeļos ibandronskābe izraisīja bioķīmiskas pārmaiņas, kas liecina par no devas atkarīgu kaulaudu rezorbcijas nomākšanu, tostarp samazināja kaulaudu kolagēna sabrukšanas bioķīmisko marķieru (piemēram, dezoksipiridinolīna un krustenisko 1. tipa kolagēna N-telopeptīdu (NTX) koncentrāciju urīnā.

Gan ikdienas, gan pārmaiņus (ar 9 – 10 nedēļu zāļu nelietošanas starplaiku katrā ceturksnī) perorālas devas, kā arī intravenozas ibandronskābes devas pēcmenopauzes vecuma sievietēm izraisīja bioķīmiskas pārmaiņas, kas liecina par devas atkarīgu kaulu rezorbcijas nomākšanu.

Bonviva intravenozās injekcijas pazemināja 1. tipa kolagēna alfa ķēdes C-telopeptīda (CTX) līmeni serumā 3 – 7 dienās no ārstēšanas sākuma un 3 mēnešos pazemināja osteokalcīna līmeni.

Pēc ārstēšanas pārtraukšanas pastiprinātā kaulu rezorbcija, kas saistīta ar pēcmenopauzes osteoporozi, atjaunojās patoloģiskajā pirmsārstēšanas ātrumā.

Kaulu biopsiju histoloģiskajā analīzē pēc pēcmenopauzes vecuma sievietes ārstēšanas ar ibandronskābi 2,5 mg dienā un pārmaiņus ārstēšanas ar intravenozām devām līdz 1 mg ik pēc 3 mēnešiem divus un trīs gadus konstatēja normālas kvalitātes kaulus bez jebkādam mineralizācijas defektu pazīmēm. Arī pēc divu gadu ārstēšanas ar Bonviva 3 mg injekcijām novēroja paredzēto kaulu apmaiņas samazinājumu, normālu kaulu kvalitāti un nenovēroja mineralizācijas defektus.

### *Klīniskā efektivitāte*

Neatkarīgi riska faktori, piemēram, mazs KMB, vecums, iepriekšēji lūzumi, lūzumi ģimenes anamnēzē, izteikta kaulu noārdīšanās un mazs ķermeņa masas indekss, jāņem vērā, lai atklātu sievietes ar palielinātu osteoporotisku lūzumu risku.

### Bonviva 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem

#### Kaulu minerālvielu blīvums (KMB)

2 gadu randomizētā, dubultmaskētā, multicentru, ne mazākas efektivitātes pētījumā (BM16550) pēcmenopauzes vecuma sievietēm (1386 sievietes 55 – 80 gadu vecumā) ar osteoporozi (mugurkaula jostas daļas KMB T-punktu skaits zem  $-2,5SN$  sākotnēji) pierādīts, ka Bonviva 3 mg intravenozās injekcijas, kas lietotas ik pēc 3 mēnešiem, ir vismaz tikpat efektīvas kā perorālā ibandronskābe 2,5 mg, lietojot katru dienu. Tas tika pierādīts gan primārajā analīzē pēc viena gada, gan apstiprinošajā analīzē pēc diviem gadiem (2. tabula).

Pētījuma BM16550 datu primārā analīze pēc viena gada un apstiprinājuma analīze pēc diviem gadiem parādīja, ka 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem devu lietošanas shēma nav sliktāka par 2,5 mg perorālo ikdienas devu lietošanas shēmu vidējās mugurkaulāja jostas daļas, kopējā gūžas, gūžas kaula kakliņa un trohantera KMB palielināšanās ziņā (2. tabula).

2. tabula: Vidējā relatīvā mugurkaulāja jostas daļas, kopējā gūžas, gūžas kaula kakliņa un trohantera KMB pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo pēc viena ārstēšanas gada (primārā analīze) un diviem ārstēšanas gadiem (grupa pēc protokola) pētījumā BM 16550.

	Viena gada dati pētījumā BM 16550		Divu gadu dati pētījumā BM 16550	
	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N=377)	Bonviva 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem (N=365)	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N=334)	Bonviva 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem (N=334)
Vidējā relatīvā pārmaiņa salīdzinājumā ar sākotnējo % [95 % TI]				
Mugurkaulāja jostas daļas L2-L4 KMB	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
Kopējās gūžas KMB	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]
Gūžas kaula kakliņa KMB	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
Trohantera KMB	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

Turklāt tika pierādīts, ka Bonviva 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem labāk nekā perorālā ibandronskābe 2,5 mg dienā palielina mugurkaulāja jostas daļas KMB prospektīvi plānotā analīzē pēc viena gada,  $p < 0,001$ , un pēc diviem gadiem,  $p < 0,001$ .

Mugurkaulāja jostas daļas KMB: 92,1 % pacientu, kas saņēma 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem, pēc viena gada ārstēšanas KMB palielinājās vai saglabājās (t. i., viņiem novēroja atbildreakciju), salīdzinot ar 84,9 % pacientu, kas saņēma perorāli 2,5 mg dienā ( $p=0,002$ ). Pēc 2 ārstēšanas gadiem 92,8 % pacientu, kas saņēma 3 mg injekcijas, un 84,7 % pacientu, kas saņēma 2,5 mg perorālo terapiju, mugurkaulāja jostas daļas KMB palielinājās vai saglabājās ( $p=0,001$ ).

Kopējais gūžas KMB: 82,3 % pacientu, kas saņēma 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem, novēroja atbildes reakciju pēc viena gada, salīdzinot ar 75,1 % pacientu, kas saņēma 2,5 mg dienā perorāli ( $p=0,02$ ). Pēc 2 gadu ārstēšanas 85,6 % pacientu, kas saņēma 3 mg injekcijas, un 77,0 % pacientu, kas saņēma 2,5 mg perorālo terapiju, kopējās gūžas KMB palielinājās vai saglabājās ( $p=0,004$ ).

Pacientu daļa, kuriem pēc viena gada palielinājās vai saglabājās KMB gan mugurkaulāja jostas daļā, gan gūžā kopumā, bija 76,2 % 3 mg injekciju ik pēc 3 mēnešiem lietotāju grupā un 67,2 % 2,5 mg dienā iekšķīgi lietotāju grupā ( $p=0,007$ ). Pēc diviem gadiem 80,1 % un 68,8 % pacientu atbilda šim kritērijam attiecīgi 3 mg ik pēc 3 mēnešiem injekciju grupā un 2,5 mg dienā grupā ( $p=0,001$ ).

#### Kaulu apmaiņas bioķīmiskie marķieri

Klīniski nozīmīgu seruma CTX līmeņa pazemināšanos novēroja visos mērījumu laikos. Pēc 12 mēnešiem vidējā relatīvā pārmaiņa salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija -58,6 % intravenozo injekciju pa 3 mg ik pēc 3 mēnešiem lietošanas gadījumā un -62,6 % perorālas 2,5 mg ikdienas lietošanas gadījumā. Turklāt 64,8 % pacientu, kas saņēma 3 mg injekcijas ik pēc 3 mēnešiem, tika definēti kā sasnieguši atbildes reakciju (definēta kā palielināšanās  $\geq 50$  % salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni), salīdzinot ar 64,9 % pacientu, kas saņēma 2,5 mg dienā iekšķīgi. Seruma CTX samazinājums saglabājās 2 gadus, vairāk nekā puse pacientu tika uzskatīti par tādiem, kas sasnieguši atbildes reakciju abās ārstēšanas grupās.

Ņemot vērā BM 16550 pētījuma rezultātus, Bonviva 3 mg intravenozās injekcijas, ievadītas ik pēc 3 mēnešiem, varētu vismaz tikpat efektīvi kā perorālā devu lietošanas shēma ar ibandronskābi 2,5 mg dienā novērst lūzumus.

### Ibandronskābes 2,5 mg ikdienas tabletes

Sākotnējā trīs gadu, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā lūzumu pētījumā (MF 4411) tika pierādīta statistiski un medicīniski nozīmīgu jaunu radiogrāfiski morfometrisku un klīnisku mugurkaulāja lūzumu sastopamības mazināšanās (3. tabula). Šai pētījumā ibandronskābi vērtēja, lietojot to iekšķīgi pa 2,5 mg dienā un pa 20 mg pārmaiņus kā izpētes lietošanas shēmu. Ibandronskābi lietoja 60 minūtes pirms dienas pirmās maltītes vai šķidrums uzņemšanas (ievērojot neēšanas periodu pēc devas lietošanas). Pētījumā bija iesaistītas 55 – 80 gadus vecas sievietes, kurām menopauze bija vismaz 5 gadus, kurām mugurkaulāja jostas daļā KMB bija -2 – -5 SN zem pirmsmenopauzes vidējās vērtības (T-raksturlielums) vismaz vienā skriemelī [L1 – L4] un kurām bija 1 – 4 dominējoši mugurkaulāja lūzumi. Visas pacientes saņēma 500 mg kalcija un 400 SV D vitamīna dienā. Efektivitāti vērtēja 2928 pacientēm. Lietojot 2,5 mg ibandronskābi dienā, konstatēja statistiski un medicīniski nozīmīgu jaunu mugurkaulāja lūzumu sastopamības mazināšanos. Šī shēma mazināja jaunu radiogrāfisku mugurkaulāja lūzumu sastopamību par 62 % ( $p = 0,0001$ ) 3 gadus ilga pētījuma laikā. Relatīvā riska mazināšanos par 61 % novēroja pēc 2 gadiem ( $p = 0,0006$ ). Pēc 1 terapijas gada statistiski nozīmīgu atšķirību nesasniedza ( $p = 0,056$ ). Pretlūzumu iedarbība saglabājās visu pētījuma laiku. Laika gaitā nekonstatēja iedarbības pavājināšanos.

Pēc 3 gadiem nozīmīgi samazinājās arī klīnisku mugurkaulāja lūzumu sastopamība – par 49 % ( $p = 0,011$ ). Nozīmīgo ietekmi uz mugurkaulāja lūzumiem apstiprināja arī statistiski nozīmīga auguma saīsināšanās mazināšanās, salīdzinot ar placebo ( $p < 0,0001$ ).

3. tabula: 3 gadus ilga lūzumu pētījuma MF 4411 rezultāti (% , 95 % TR)

	Placebo (N = 974)	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N = 977)
Relatīvā riska mazināšanās Jauni morfometriski mugurkaulāja lūzumi		62 % (40,9, 75,1)
Jaunu morfometrisku mugurkaulāja lūzumu sastopamība	9,56 % (7,5, 11,7)	4,68 % (3,2, 6,2)
Klīnisku mugurkaulāja lūzumu relatīvā riska mazināšanās		49 % (14,03, 69,49)
Klīniska mugurkaulāja lūzuma sastopamība	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
KMB – vidējās pārmaiņas 3. gadā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni mugurkaulāja jostas daļā	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)
KMB – vidējās pārmaiņas 3. gadā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni visā gūžā	-0,69 % (-1,0, -0,4)	3,36 % (3,0, 3,7)

Ibandronskābes terapeitisko iedarbību papildus vērtēja, veicot pacientu apakšgrupas analīzi, kuriem pētījuma sākumā KMB mugurkaulāja jostas daļā T-raksturlielums bija zem – 2,5 (4. tabula). Mugurkaulāja lūzumu riska mazināšanās bija ļoti līdzīga tai, kādu novēroja vispārējā populācijā.



4. tabula: 3 gadus ilga lūzumu pētījuma MF 4411 rezultāti (% , 95 % TR) pacientiem, kuriem pētījuma sākumā KMB T-raksturlielums bija zem – 2,5

	Placebo (N = 587)	ibandronskābe 2,5 mg dienā (N = 575)
Relatīvā riska mazināšanās Jauni morfometriski mugurkaulāja lūzumi		59 % (34,5, 74,3)
Jaunu morfometrisku mugurkaulāja lūzumu sastopamība	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)
Klīnisku mugurkaulāja lūzumu relatīvā riska mazināšanās		50 % (9,49, 71,91)
Klīniska mugurkaulāja lūzuma sastopamība	6,97 % (4,67, 9,27)	3,57 % (1,89, 5,24)
KMB – vidējās pārmaiņas 3. gadā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni mugurkaulāja jostas daļā	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)
KMB – vidējās pārmaiņas 3. gadā, salīdzinot ar sākotnējo līmeni visā gūžā	-0,70 % (-1,1, -0,2)	3,59 % (3,1, 4,1)

MF4411 pētījuma kopējā pacientu populācijā nenovēroja ne-mugurkaulāja lūzumu samazināšanos, tomēr ibandronskābes lietošana katru dienu bija efektīva augsta riska apakšgrupā (gūžas kaula kakliņa KMB T-raksturlielums < -3,0), kur novēroja ne-mugurkaulāja lūzuma riska samazināšanos par 69%.

Lietojot ibandronskābes 2,5 mg tabletes dienā perorāli, progresīvi palielinājās KMB mugurkaulājā un ne-mugurkaulāja vietās.

KMB palielināšanās mugurkaulāja jostas daļā pēc 3 gadiem bija 5,3 %, salīdzinot ar placebo, un 6,5 %, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Palielinājums gūžā, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 2,8 % gūžas kaula kakliņā, 3,4 % visā gūžā un 5,5 % trohanterā.

Kaulu noārdīšanās bioķīmiskie marķieri (piemēram, CTX urīnā un osteokalcīns serumā) mazinājās paredzētajā veidā līdz pirmsmenopauzes līmenim un maksimālais samazinājums tika sasniegts 3 – 6 mēnešu laikā, lietojot 2,5 mg ibandronskābes dienā.

Klīniski nozīmīgu kaula rezorbcijas bioķīmisko marķieru samazināšanos par 50 % novēroja jau 1 mēnesi pēc ārstēšanas uzsākšanas ar 2,5 mg ibandronskābes.

*Pediātriskā populācija* (skatīt 4.2. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu)

Bonviva lietošana nav pētīta pediātriskā populācijā, tādēļ nav pieejami dati par efektivitāti un drošumu šai pacientu grupai.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ibandronskābes primārā farmakoloģiskā ietekme uz kaulu nav tieši saistīta ar tās koncentrāciju plazmā, kā konstatēts dažādos pētījumos dzīvniekiem un cilvēkiem.

Pēc intravenozas 0,5 – 6 mg ievadīšanas ibandronskābes koncentrācija plazmā palielinās proporcionāli devai.

*Uzsūkšanās*

Nav piemērojama.

*Izkliede*

Pēc sākotnējās sistēmiskas iedarbības ibandronskābe ātri saistās kaulaudos vai tiek izvadīta ar urīnu. Cilvēkam šķietamais terminālais izkļiedes tilpums ir vismaz 90 l un aprēķinātā devas daļa, kas

sasniedz kaulu, ir 40 – 50 % no cirkulējošās devas. Ar olbaltumiem cilvēka plazmā saistās aptuveni 85 – 87 % zāļu (noteikts *in vitro* terapeitiskā zāļu koncentrācijā), un tādēļ mijiedarbības iespēja citu medicīnisko produktu izstumšanas dēļ no saistīšanās vietām ar olbaltumiem ir maza.

#### *Biotransformācija*

Nav pierādījumu, ka ibandronskābe tiktu metabolizēta dzīvnieku vai cilvēka organismā.

#### *Eliminācija*

Ibandronskābe tiek izvadīta no asinsrites, uzsūcoties kaulos (pēcmenopauzes vecuma sievietēm aprēķināts, ka tas ir 40 – 50 %), atlikušais daudzums tiek izvadīts neizmainītā veidā caur nierēm.

Novērotā šķietamā pusperioda robežas ir plašas, šķietamais terminālais pusperiods parasti ir 10 – 72 stundas. Aprēķinātie raksturlielumi pārsvarā ir pētījuma ilguma, izmantotās devas un analīzes metodes jutības funkcija, tāpēc patiesais terminālais pusperiods, domājams, ir stipri garāks – tāpat kā citiem bisfosfonātiem. Sākotnējais līmenis plazmā ātri samazinās līdz 10 % no maksimālās koncentrācijas 3 un 8 stundu laikā attiecīgi pēc intravenozas vai perorālas lietošanas.

Ibandronskābes kopējais klīrenss ir mazs, vidēji 84 – 160 ml/min. Nieru klīrenss (aptuveni 60 ml/min veselām sievietēm pēcmenopauzes periodā) veido 50 – 60 % no kopējā klīrensa un ir saistīts ar kreatinīna klīrensu. Uzsata, ka atšķirība starp šķietamo kopējo un nieru klīrensu atspoguļo saistīšanos kaulos.

Sekrēcija neietver: zināmas skābas vai bāziskas transportsistēmas, kas iesaistītas citu aktīvo vielu izvadīšanā. Bez tam ibandronskābe neinhibē galvenos cilvēka aknu P450 izoenzīmus un žurkām neinducē aknu citohroma P450 sistēmu.

#### Farmakokinētika īpašās klīniskās situācijās

##### *Dzimums*

Ibandronskābes farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir līdzīga.

##### *Rase*

Nav pierādījumu par klīniski nozīmīgām ibandronskābes izplatības atšķirībām starp aziātiem un baltās rases pārstāvjiem. Pieejami ierobežoti dati par āfrikāniskas izcelsmes pacientiem.

##### *Pacienti ar pavājinātu nieru darbību*

Ibandronskābes nieru klīrenss pacientiem ar dažādas pakāpes nieru mazspēju ir lineāri saistīts ar kreatinīna klīrensu ( $KL_{kr}$ ).

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju ( $KL_{kr}$  30 ml/min vai lielāks) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Cilvēkiem ar smagu nieru mazspēju ( $KL_{kr} < 30$  ml/min), kuri saņēma iekšķīgi 10 mg ibandronskābes dienā 21 dienu, koncentrācija plazmā bija 2 – 3 reizes augstāka nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību, un ibandronskābes kopējais klīrenss bija 44 ml/min. Pēc 0,5 mg ibandronskābes intravenozas ievadīšanas kopējais, nieru un ne-nieru klīrenss cilvēkiem ar smagu nieru mazspēju samazinājās attiecīgi par 67 %, 77 % un 50 %, bet pastiprinātas iedarbības dēļ panesamība nepasliktinājās. Nepietiekamas klīniskās pieredzes dēļ Bonviva nav ieteicams lietot pacientiem ar smagu nieru mazspēju (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu). Ibandronskābes farmakokinētika tika vērtēta tikai nelielam skaitam pacientu ar nieru slimībām terminālā stadijā, ko ārstē ar hemodialīzi, tāpēc ibandronskābes farmakokinētika pacientiem, kuriem netiek veikta hemodialīze, nav zināma. Nelielā pieejamo datu apjoma dēļ ibandronskābi nedrīkst lietot visiem pacientiem ar nieru slimībām terminālā stadijā.

##### *Pacienti ar pavājinātu aknu darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu)*

Nav datu par ibandronskābes farmakokinētiku pacientiem ar pavājinātu aknu darbību. Aknām nav lielas nozīmes ibandronskābes klīrensa veidošanā, jo tā netiek metabolizēta, bet izvadīta ekskrēcijas

veidā caur nierēm un saistoties kaulos. Tādēļ pacientiem ar pavājinātu aknu darbību deva nav jāpielāgo.

#### *Gados vecāki cilvēki (skatīt 4.2. apakšpunktu)*

Veicot daudzpusīgu analīzi, nekonstatēja, ka vecums ir kāda pētītā farmakokinētiskā raksturlieluma neatkarīgs riska faktors. Tā kā nieru darbība pavājinās līdz ar vecumu, nieru darbība ir vienīgais faktors, kas jāņem vērā (skatīt nodaļu par pavājinātu nieru darbību).

#### *Pediatriskā populācija (skatīt 4.2. apakšpunktu un 5.1. apakšpunktu)*

Nav datu par Bonviva lietošanu šīm vecuma grupām.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Toksisku iedarbību, piemēram, nieru bojājuma pazīmes suņiem, novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniski šie efekti nav būtiski.

#### *Mutaģenēze/Kanceroģenēze*

Kanceroģenas īpašības nekonstatēja. Genotoksicitātes testos ibandronskābei ģenētisku iedarbību nekonstatēja.

#### *Reproduktīvā toksicitāte*

Specifiski pētījumi par 3 mēnešu lietošanas shēmu nav veikti. Pētījumos ar ikdienas i.v. dozēšanas shēmu žurkām un trušiem ibandronskābes tiešu toksisku ietekmi uz augli vai teratogēnu iedarbību nekonstatēja. F<sub>1</sub> pēcnācējiem žurkām bija samazināts ķermeņa masas pieaugums. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, perorāli lietojot 1 mg/kg un lielākas dienas devas, ietekme uz fertilitāti bija palielināts grūsnības pārtraukšanas gadījumu biežums pirmsimplantācijas periodā. Reprodukcijas spējas pētījumos ar žurkām, intravenozi ievadot 0,3 un 1 mg/kg dienas devu, ibandronskābe samazināja spermatozoīdu skaitu un samazināja auglību, ievadot tēviņiem 1 mg/kg un mātītēm 1,2 mg/kg dienas devu. Reproductīvās toksicitātes pētījumos citās žurkām novērotās ibandronskābes blakusparādības bija atbilstošas bisfosfonātu grupai. Tās ietver samazinātu implantācijas gadījumu skaitu, ietekmi uz dabiskām dzemdībām (dzemdību darbības traucējumi) un iekšējo orgānu pārmaiņu biežuma palielināšanos (nieru blodiņas urīnvada sindroms).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrijs hlorīds  
Ledus etiķskābe  
Nātrijs acetāta trihidrāts  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Bonviva šķīdumu injekcijām nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar kalciju saturošiem šķīdumiem vai citām intravenozi ievadāmām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pilnšļirces (5 ml) korpuss pagatavots no bezkrāsaina 1. hidrolītiskās klases stikla, tai ir pelēkas gumijas virzuļa aizbāznis un vāciņš, kas pagatavots no butilgumijas, kas pārklāta ar fluora sveķiem, satur 3 ml šķīduma injekcijām.

Iepakojumā ir 1 pilnšļirce un 1 adata injekcijām vai 4 pilnšļirces un 4 adatas injekcijām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Ja zāles ievada jau esošā intravenozās infūzijas sistēmā, infūzijas šķīdums drīkst būt tikai vai nu fizioloģiskais šķīdums, vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums. Tas attiecas arī uz šķīdumiem, ko izmanto savienojuma un citu iekārtu skalošanai.

Jebkuru neizmantoto šķīdumu injekcijām, šļirci un injekciju adatu jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Jāsamazina zāļu nokļūšana apkārtējā vidē.

Stingri jāievēro šie norādījumi par šļirci un citu medicīnisku asu priekšmetu lietošanu un iznīcināšanu:

- adatas un šļirces nekad nedrīkst lietot atkārtoti;
- lieciet visas izlietotās adatas un šļirces asām lietām paredzētā tvertnē (izmešanai paredzētā necaurduramā tvertnē);
- uzglabājiet šo tvertni bērniem nepieejamā vietā;
- izlietoto aso lietu tvertni nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem;
- iznīciniet pilnu tvertni saskaņā ar vietējām prasībām vai pēc Jūsu veselības aprūpes speciālista norādījumiem.

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

## 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/265/005

EU/1/03/265/006

## 9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 23. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 18. decembris

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

apvalkotās tabletes:

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

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

šķīdums injekcijām pilnšļircē:

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

Zāļu lietošanas instrukcijā jāuzrāda ražotāja, kas atbild par attiecīgas sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ieviesīs pacienta atgādinājuma karti par žokļa osteonekrozi.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅĀ**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Bonviva 150 mg apvalkotās tabletes  
Ibandronic acid

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg ibandronskābes (nātrija monohidrāta veidā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Tabletes satur arī laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotās tabletes  
1 apvalkotā tablete  
3 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Tabletes nedrīkst sūkāt, košļāt un smalcināt.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Tablete lietošanai reizi mēnesī  
Iekšķīgai lietošanai

1. mēnesis \_\_/\_\_/\_\_ 3 apvalkotās tabletes
  2. mēnesis \_\_/\_\_/\_\_ 3 apvalkotās tabletes
  3. mēnesis \_\_/\_\_/\_\_ 3 apvalkotās tabletes
- Atzīmējiet tabletes ieņemšanas datumu

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/03/265/003 1 apvalkotā tablete  
EU/1/03/265/004 3 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

bonviva 150 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**Blistera folija**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Bonviva 150 mg apvalkotās tabletes  
Ibandronic acid

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBIŅĀ**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Bonviva 3 mg šķīdums injekcijām  
Ibandronic acid

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Pilnšļircē ar 3 ml šķīduma ir 3 mg ibandronskābes (nātrija monohidrāta veidā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī nātrija hlorīdu, ledus etiķskābi, nātrija acetāta trihidrātu, ūdeni injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām  
1 pilnšļirce + 1 injekciju adata  
4 pilnšļirces + 4 injekciju adatas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Tikai intravenozai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/03/265/005 1 pilnšļirce  
EU/1/03/265/006 4 pilnšļircēs

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

[Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts]

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PILNŠLIRCE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Bonviva 3 mg šķīdums injekcijām  
Ibandronic acid  
Tikai i.v. lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

3 mg/3 ml

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Bonviva

150 mg apvalkotās tabletes

Ibandronic acid

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Bonviva un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Bonviva lietošanas
3. Kā lietot Bonviva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Bonviva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### 1. Kas ir Bonviva un kādam nolūkam tās lieto

Bonviva pieder pie zāļu grupas, ko sauc par bisfosfonātiem. Tas satur aktīvo vielu ibandronskābi. Bonviva var novērst kaulu masas zudumu, pārtraucot turpmāku kaulu masas zudumu un palielinot kaulu masu lielākajai daļai sieviešu, kas to lieto, pat ja viņas nevarēs redzēt vai sajūst atšķirību. Bonviva var palīdzēt samazināt kaulu lūzumu risku. Novērota mugurkaula, bet ne gūžas kaula lūzumu riska samazināšanās.

**Bonviva Jums ir parakstīts pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai, jo Jums ir palielināts kaulu lūzumu risks.** Osteoporozes gadījumā kauli kļūst plānāki un trauslāki. Osteoporozē bieži sastopama sievietēm pēc menopauzes. Menopauzes laikā sievietes olnīcas pārtrauc sintezēt sievišķo hormonu estrogēnu, kas nodrošina skeleta veselību.

Jo agrāk sievietei iestājas menopauze, jo lielāks ir lūzumu risks osteoporozes gadījumā.

Citi faktori, kas var palielināt lūzumu risku, ir:

- nepietiekams kalcija un D vitamīna daudzums uzturā,
- smēķēšana vai pārmērīga alkohola lietošana,
- nepietiekama staigāšana vai citas kaulus noslogojošas aktivitātes trūkums,
- osteoporozē ģimenes anamnēzē.

Arī **veselīgs dzīvesveids** palīdzēs Jums gūt maksimālu guvumu no ārstēšanas. Tas ietver:

- sabalansētu, ar kalciju un D vitamīnu bagātu uzturu;
- staigāšanu vai citas kaulus noslogojošas aktivitātes;
- nesmēķēšanu un nelietot pārāk daudz alkohola.

### 2. Kas Jums jāzina pirms Bonviva lietošanas

**Nelietojiet Bonviva šādos gadījumos:**

- Ja Jums ir alerģija pret ibandronskābi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir noteiktas barības vada slimības, piemēram, tā sašaurināšanās vai apgrūtināta rīšana.

- Ja Jūs nespējat vismaz vienu stundu (60 minūtes) nostāvēt vai nosēdēt vertikāli.
- **Ja Jums ir vai agrāk ir bijis zems kalcijs līmenis asinīs.** Lūdzam konsultēties ar ārstu.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ļoti retos gadījumos pacientiem, kuri osteoporozes ārstēšanai saņem Bonviva, pēcreģistrācijas uzraudzības laikā radusies blakusparādība, ko sauc par žokļa osteonekrozi (ŽON) (žokļa kaula bojājums). ŽON var rasties arī pēc ārstēšanas beigām.

ŽON ir svarīgi censties novērst, jo tā ir sāpīga blakusparādība, kas var būt grūti ārstējama. Žokļa osteonekrozes riska mazināšanai varat ievērot dažus piesardzības pasākumus.

Saņemti ziņojumi arī par netipiskiem garo kaulu, piemēram, apakšdelma kaula (elkoņa kaula) un stilba kaula (lielā lielakaula) lūzumiem pacientiem, kuri ilgstoši saņem ārstēšanu ar Ibandronate. Šie lūzumi rodas pēc minimālas traumas vai bez tās, un daži pacienti lūzuma zonā izjūt sāpes pirms lūzuma.

Pirms zāļu ievadīšanas pastāstiet ārstam/medmāsai (veselības aprūpes speciālistam):

- ja Jums ir kādi ar mutes dobumu vai zobiem saistīti traucējumi, piemēram, slikta zobu veselība, smaganu slimība vai plānota zoba izraušana (ekstrakcija);
- ja nesaņemat regulāru stomatoloģisku aprūpi vai Jums sen nav veikta zobu pārbaude;
- ja esat smēķētājs (jo tas var palielināt ar zobiem saistītu traucējumu risku);
- ja iepriekš esat ārstēts ar bisfosfonātu (zāles kaula slimību ārstēšanai vai profilaksei);
- ja lietojat zāles, ko sauc par kortikosteroīdiem (piemēram, prednizolonu vai deksametazonu);
- ja Jums ir vēzis.

Pirms Bonviva lietošanas sākšanas ārsts var ieteikt Jums veikt stomatoloģisku izmeklēšanu.

Bonviva lietošanas laikā Jums jānodrošina laba mutes dobuma higiēna (ieskaitot regulāru zobu tīrīšanu) un regulāri jāveic stomatoloģiskas pārbaudes. Ja Jums ir zobu protēzes, nodrošiniet, ka tās labi nostiprinās. Ja Jums tiek veikta stomatoloģiska procedūra vai ir paredzēta ķirurģiska stomatoloģiska procedūra (piemēram, zoba ekstrakcija), informējiet par to savu ārstu un pastāstiet zobārstam, ka saņemat ārstēšanu ar Bonviva.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu un zobārstu, ja Jums rodas ar mutes dobumu vai zobiem saistītas problēmas, piemēram, vaļīgi zobi, sāpes vai pietūkums, nedzīstošas čūlas vai izdalījumi, jo tie var liecināt par žokļa osteonekrozi.

Dažiem cilvēkiem Bonviva lietošanas laikā ir jābūt īpaši uzmanīgiem. Pirms Bonviva lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir minerālvielu vielmaiņas traucējumi (piemēram, D vitamīna deficīts);
- ja Jūsu nieres nedarbojas pilnvērtīgi;
- ja Jums ir kādi rīšanas vai gremošanas traucējumi.

Barības vada kairinājums, iekaisums vai čūla, bieži kopā ar tādiem simptomiem kā spēcīgas sāpes krūšu kurvī, spēcīgas sāpes pēc ēdiena un/vai dzēriena norīšanas, izteikti slikta dūša vai, iespējams, vemšana, īpaši tad, ja Jūs neizdzerat pilnu glāzi ūdens un/vai ja stundas laikā pēc Bonviva lietošanas atguļaties. Ja Jums attīstās šie simptomi, pārtrauciet Bonviva lietošanu un nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam (skatīt 3. sadaļu).

### **Bērni un pusaudži**

Nedodiet Bonviva bērniem vai pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem.

### **Citas zāles un Bonviva**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši šādos gadījumos:

- **ja Jūs lietojat kalciju, magniju, dzelzi vai alumīniju saturošus uztura bagātinātājus,** jo tie var ietekmēt Bonviva efektus.

- Acetilsalicilskābe un citi nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL) (tai skaitā ibuprofēns, diklofenaka nātrijs sāls un naproksēns) var kairināt kuņģi un zarnas. Arī Bonviva var kairināt kuņģi un zarnas. Tādēļ esiet īpaši piesardzīgs, ja vienlaikus ar Bonviva lietojat pretsāpju vai pretiekaisuma līdzekļus.

Pēc Bonviva tabletes ieņemšanas reizi mēnesī **citas zāles**, tostarp tabletes pret gremošanas traucējumiem, kalcija papildterapiju vai vitamīnus, **lietojiet tikai ar 1 stundas intervālu**.

#### **Bonviva kopā ar uzturu un dzērienu**

**Nelietojiet Bonviva kopā ar uzturu.** Lietojot kopā ar uzturu, Bonviva efektivitāte ir samazināta. **Jūs varat lietot ūdeni, bet ne citus dzērienus.**

Neēdiet un nelietojiet dzērienus 1 stundu pēc Bonviva lietošanas (skatīt 3.punktu „Kā lietot Bonviva”)

#### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Bonviva ir paredzēta tikai sievietēm pēcmenopauzes periodā. Šīs zāles nedrīkst lietot sievietes, kurām var iestāties grūtniecība.

Nelietojiet Bonviva, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

#### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Jūs varat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo uzskata, ka Bonviva nav vai ir neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **Bonviva satur laktozi.**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesība vai ka nespējat sašķelt dažus cukurus (piemēram, Jums ir galaktozes nepanesība, *Lapp* laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes uzsūkšanās traucējumi), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

### **3. Kā lietot Bonviva**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

**Bonviva ieteicamā deva ir viena tablete reizi mēnesī.**

#### **Mēneša tabletes lietošana**

Ir svarīgi rūpīgi ievērot šos norādījumus. Tie ir sniegti, lai nodrošinātu Bonviva tabletes ātru nokļūšanu kuņģī, pēc iespējas mazāk izraisot kairinājumu.

- **Lietojiet Bonviva 150 mg tableti reizi mēnesī.**
- **Izvēlieties vienu mēneša dienu**, ko būtu viegli atcerēties. Jūs varat izvēlēties vai nu vienu un to pašu datumu (piemēram, katra mēneša 1. datumu) vai vienu un to pašu dienu (piemēram, katra mēneša pirmo svētdienu) Bonviva tabletes lietošanai. Izvēlieties vispiemērotāko datumu.
- Lietojiet Bonviva tableti **vismaz 6 stundas pēc pēdējās ēdienreizes** vai šķidruma uzņemšanas (izņemot ūdeni).
- Lietojiet Bonviva tableti
  - **pēc piecelšanās no rīta** un
  - **pirms ēšanas vai dzeršanas** (tukšā dūšā).
- **Norijiet tableti, uzdzerot pilnu glāzi ūdens** (vismaz 180 ml).

**Nelietojiet** tableti, uzdzerot ūdeni ar lielu kalcija koncentrāciju, augļu sulu vai kādu citu dzērienu. Ja

Jums ir aizdomas, ka ūdensvada ūdenī, iespējams, ir augsts kalcijs līmenis (ciets ūdens), ieteicams izmantot dzeramo ūdeni pudelēs ar mazu minerālvielu saturu.

- **Norijiet tableti veselu** — nekošļājiet to, nesaspiediet un neļaujiet tai izšķīst mutē.
- **Nākamo stundu (60 minūtes) pēc tabletes ieņemšanas**
  - **neatgulieties**; jo, ja Jūs nesaglabāsiet vertikālu stāvokli (stāvus vai sēdus), zināma daļa zāļu var nokļūt atpakaļ barības vadā;



- **neko neēdiet**;



- **neko nedzeriet** (izņemot ūdeni, ja tas nepieciešams);
  - **nelietojiet citas zāles.**
- Kad ir pagājusi stunda, Jūs varat ieņemt pirmo dienas maltīti un dzert. Pēc ēšanas Jūs varat atgulties, ja vēlaties, un lietot citas nepieciešamās zāles.

### **Bonviva ilgstoša lietošana**

Ir svarīgi lietot Bonviva katru mēnesi tik ilgi, kamēr ārsts to iesaka. Ja Jūs lietojat Bonviva 5 vai vairāk gadus, konsultējieties ar savu ārstu par nepieciešamību turpināt šo zāļu lietošanu.

### **Ja esat lietojis Bonviva vairāk, nekā noteikts**

Ja kļūdas pēc esat lietojis vairāk nekā vienu tableti, **izdzeriet glāzi piena un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.**

**Neizraisiet vemšanu un neatgulieties** - tādējādi Bonviva var radīt barības vada bojājumu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Bonviva**

- Ja esat aizmirsis ieņemt tableti izvēlētajā dienas rītā, **nelietojiet tableti vēlāk dienas laikā**, bet pārbaudiet savā kalendārā un noskaidrojiet, kad Jums paredzēts lietot nākamo devu:
- **Ja esat aizmirsis lietot tableti izvēlētajā dienā un nākamā plānotā deva jālieto jau pēc 1 – 7 dienām...**

**Nekad nelietojiet divas Bonviva tabletes vienā nedēļā.** Nogaidiet līdz nākamajai reizei, kad ir plānota kārtējā deva, un tad lietojiet to kā parasti, pēc tam turpiniet lietot vienu tableti reizi mēnesī plānotajās dienās, kuras Jūs esat atzīmējis savā kalendārā.

- **Ja esat aizmirsis lietot tableti izvēlētajā dienā un nākamā plānotā deva jālieto vairāk nekā pēc 7 dienām...**  
Ieņemiet vienu tableti no rīta nākamajā dienā pēc tam, kad esat atcerējies par izlaisto tableti, pēc tam turpiniet lietot vienu tableti reizi mēnesī plānotajās dienās, kuras Jūs esat atzīmējis savā kalendārā.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Uzreiz pastāstiet medicīnas māsai vai ārstam, ja pamanāt kādu no turpmāk minētām nopietnām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana:**

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- stipras sāpes krūšu kurvī, stipras sāpes pēc pārtikas vai dzēriena norīšanas, izteikti slikta dūša vai vemšana, apgrūtināta rīšana. Iespējams, ka Jums ir smags barības vada iekaisums, iespējams ar čūlām vai saaugumiem barības vadā.

**Reti** (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- nieze, sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu;
- pastāvīgas acu sāpes un iekaisums;
- jaunas sāpes, vājums vai diskomforta sajūta augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū. Iespējams, ka Jums radušās augšstilba kaula iespējama netipiska lūzuma agrīnas pazīmes.

**Ļoti reti** (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- sāpes vai čūla mutes dobumā vai žoklī. Iespējams, ka Jums radušās smagu žokļa bojājumu (žokļa kaula nekroze (kaulaudu atmiršana)) agrīnas pazīmes;
- pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir sāpes ausīs, izdalījumi no auss un/vai ausu infekcija. Tās var būt pazīmes kaula bojājumam ausī;
- nopietna, iespējami, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija;
- nopietnas ādas blakusparādības.

### **Citas iespējamās blakusparādības**

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- grēmas, diskomforta sajūta rīšanas laikā, vēdera sāpes (var izraisīt kuņģa iekaisums), gremošanas traucējumi, slikta dūša, caureja,
- muskuļu krampji, locītavu vai ekstremitāšu stīvums;
- gripai līdzīgi simptomi, tai skaitā drudzis, drebuļi un trīce, slikta pašsajūta, kaulu sāpes un sāpīgi muskuļi un locītavas. Konsultējieties ar medmāsu vai ārstu, ja kāda no šīm izpausmēm kļūst nopietna vai ilgst vairāk nekā pāris dienas;
- izsitumi.

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- reibonis;
- meteorisms (vēdera gāzes, vēdera uzpūšanās);
- muguras sāpes;
- nogurums un nespēks;
- astmas lēkmes;
- simptomi zemam kalcija līmenim asinīs (hipokaliēmijai), tostarp muskuļu krampji vai spazmas un/vai tirpšanas sajūta pirkstos vai ap muti.

**Reti** (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- divpadsmitpirkstu zarnas (zarnas pirmais nodalījums) iekaisums, kas izraisa vēdersāpes,
- nātrene.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Bonviva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nav īpašu norādījumu par uzglabāšanu.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes aiz “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Bonviva satur

- Aktīvā viela ir ibandronskābe. Katra tablete satur 150 mg ibandronskābes (nātrija monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:

**tabletes kodols:** laktozes monohidrāts, povidons, mikrokristāliska celuloze, krospovidons, stearīnskābe, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds;

**tabletes apvalks:** hipromeloze, titāna dioksīds (E 171), talks, makrogols 6000.

### Bonviva ārējais izskats un iepakojums

Bonviva tabletes ir baltas vai gandrīz baltas iegarenas formas ar apzīmējumu “BNVA” vienā pusē un “150” otrā pusē. Tabletes ir iepakotas blisteros pa 1 vai 3 tabletēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

#### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

#### Ražotājs

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

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

### Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>

## **BONVIVA LIETOŠANAS PLĀNOŠANA**

Bonviva deva ir viena tablete reizi mēnesī. Izvēlieties vienu mēneša dienu, kuru būtu viegli atcerēties:

- vienu un to pašu datumu (piemēram, katra mēneša 1. datumu)
- vai vienu un to pašu dienu (piemēram, katra mēneša pirmo svētdienu).

Ir svarīgi turpināt lietot Bonviva katru mēnesi.



## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Bonviva 3 mg šķīdums injekcijām

Ibandronic acid

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Bonviva un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Bonviva ievadīšanas
3. Kā ievadīt Bonviva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Bonviva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Bonviva un kādam nolūkam to lieto

Bonviva injekcijas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par bisfosfonātiem. Tas satur aktīvo vielu ibandronskābi.

Bonviva var novērst kaulu masas zudumu, pārtraucot turpmāku kaulu masas zudumu un palielinot kaulu masu lielākajai daļai sieviešu, kas to lieto, pat ja viņas nevarēs redzēt vai sajūst atšķirību.

Bonviva var palīdzēt samazināt kaulu lūzumu risku. Novērota mugurkaula, bet ne gūžas kaula lūzumu riska samazināšanās.

**Bonviva injekcijas Jums ir parakstītas pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai, jo Jums ir palielināts kaulu lūzumu risks.** Osteoporozes gadījumā kauli kļūst plānāki un trauslāki. Osteoporoze bieži sastopama sievietēm pēc menopauzes. Menopauzes laikā sievietes olnīcas pārtrauc sintezēt sievišķo hormonu estrogēnu, kas nodrošina skeleta veselību. Jo agrāk sievietei iestājas menopauze, jo lielāks ir lūzumu risks osteoporozes gadījumā.

Citi faktori, kas var palielināt lūzumu risku, ir:

- nepietiekams kalcija un D vitamīna daudzums uzturā,
- cigarešu smēķēšana vai pārmērīga alkohola lietošana,
- nepietiekama staigāšana vai citas kaulus noslogojošas aktivitātes trūkums,
- osteoporoze ģimenes anamnēzē.

Arī **veselīgs dzīvesveids** palīdzēs Jums gūt maksimālu guvumu no ārstēšanas. Tas ietver:

- sabalansētu, ar kalciju un D vitamīnu bagātu uzturu,
- staigāšanu vai citas kaulus noslogojošas aktivitātes,
- nesmēķēšanu un nelietot pārāk daudz alkohola.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Bonviva ievadīšanas

**Neievadīt Bonviva šādos gadījumos:**

- ja Jums ir vai agrāk ir bijis zems kalcija līmenis asinīs. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums ir alerģija pret ibandronskābi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ļoti retos gadījumos pacientiem, kuri osteoporozes ārstēšanai saņem Bonviva, pēcreģistrācijas uzraudzības laikā radusies blakusparādība, ko sauc par žokļa osteonekrozi (ŽON) (žokļa kaula bojājums). ŽON var rasties arī pēc ārstēšanas beigām.

ŽON ir svarīgi censties novērst, jo tā ir sāpīga blakusparādība, kas var būt grūti ārstējama. Žokļa osteonekrozes riska mazināšanai varat ievērot dažus piesardzības pasākumus.

Saņemti ziņojumi arī par netipiskiem garo kaulu, piemēram, apakšdelma kaula (elkoņa kaula) un stilba kaula (lielā lielakaula) lūzumiem pacientiem, kuri ilgstoši saņem ārstēšanu ar Ibandronate. Šie lūzumi rodas pēc minimālas traumas vai bez tās, un daži pacienti lūzuma zonā izjūt sāpes pirms lūzuma.

Pirms zāļu ievadīšanas pastāstiet ārstam/medmāsai (veselības aprūpes speciālistam):

- ja Jums ir kādi ar mutes dobumu vai zobiem saistīti traucējumi, piemēram, slikta zobu veselība, smaganu slimība vai plānota zoba izraušana (ekstrakcija);
- ja nesaņemat regulāru stomatoloģisku aprūpi vai Jums sen nav veikta zobu pārbaude;
- ja esat smēķētājs (jo tas var palielināt ar zobiem saistītu traucējumu risku);
- ja iepriekš esat ārstēts ar bisfosfonātu (zāles kaula slimību ārstēšanai vai profilaksei);
- ja lietojat zāles, ko sauc par kortikosteroīdiem (piemēram, prednizolonu vai deksametazonu);
- ja Jums ir vēzis.

Pirms Bonviva lietošanas sākšanas ārsts var ieteikt Jums veikt stomatoloģisku izmeklēšanu.

Bonviva lietošanas laikā Jums jānodrošina laba mutes dobuma higiēna (ieskaitot regulāru zobu tīrīšanu) un regulāri jāveic stomatoloģiskas pārbaudes. Ja Jums ir zobu protēzes, nodrošiniet, ka tās labi nostiprinās. Ja Jums tiek veikta stomatoloģiska procedūra vai ir paredzēta ķirurģiska stomatoloģiska procedūra (piemēram, zoba ekstrakcija), informējiet par to savu ārstu un pastāstiet zobārstam, ka saņemat ārstēšanu ar Bonviva.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu un zobārstu, ja Jums rodas ar mutes dobumu vai zobiem saistītas problēmas, piemēram, vaļīgi zobi, sāpes vai pietūkums, nedzīstošas čūlas vai izdalījumi, jo tie var liecināt par žokļa osteonekrozi.

Dažiem pacientiem Bonviva lietošanas laikā ir jābūt īpaši uzmanīgiem. Pirms Bonviva lietošanas konsultējieties ar savu ārstu:

- ja Jums ir vai agrāk bijuši nieru darbības traucējumi, nieru mazspēja vai nepieciešama dialīze, vai Jums ir kāda cita slimība, kas var ietekmēt Jūsu nieres;
- ja Jums ir minerālvielu vielmaiņas traucējumi (piemēram, D vitamīna deficīts);
- Ārstēšanas laikā ar Bonviva Jums papildus jālieto kalcijs un D vitamīns. Ja Jūs to nevarat izdarīt, Jums ir jāpasaka ārstam;
- ja Jums ir sirds darbības traucējumi un ārsts ieteicis Jums ierobežot ikdienas šķidruma patēriņu.

Ar intravenozi ievadītu ibandronskābi ārstētiem pacientiem aprakstītas nopietnas alerģiskas reakcijas, dažkārt ar letālu iznākumu.

Ja Jums ir kāds no turpmāk minētajiem simptomiem, piemēram, elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, spiediena sajūta rīklē, mēles tūska, reibonis, gībšanas sajūta, sejas pietvīkums vai tūska, izsitumi uz ķermeņa, slikta dūša un vemšana, Jums par to nekavējoties jābrīdina savs ārsts vai medicīnas māsa (skatīt 4. punktu).

## **Bērni un pusaudži**

Bonviva nav atļauts lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

## **Citas zāles un Bonviva**

Pastāstiet ārstam, medicīnas mātai vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Bonviva ir paredzēta tikai sievietēm pēcmenopauzes periodā. Šīs zāles nedrīkst lietot sievietes, kurām var iestāties grūtniecība.

Nelietojiet Bonviva, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Jūs varat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo uzskata, ka Bonviva neietekmē vai nedaudz ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**Bonviva satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) devā (3 ml), t.i., tas praktiski “nesatur nātriju”.**

## **3. Kā ievadīt Bonviva**

Ieteicamā Bonviva intravenozo injekciju deva ir 3 mg (1 pilnšļirce) reizi trijos mēnešos.

Bonviva injekciju vēnā veic ārsts vai kvalificēts/apmācīts medicīnas darbinieks. Neievadiet Bonviva injekciju sev pati!

Bonviva šķīdumu injekcijām drīkst ievadīt tikai vēnā un nekur citur ķermenī.

### **Bonviva ilgstoša lietošana**

Lai šī ārstēšana būtu visiedarbīgākā, ir svarīgi saņemt injekcijas ik pēc 3 mēnešiem tik ilgi, kamēr ārsts to iesaka. Bonviva var ārstēt osteoporozi tikai tikmēr, kamēr Jūs turpināt ārstēšanu, pat ja Jūs nemanīsiet vai nejutīsiet nekādu atšķirību. Ja Jūs lietojat Bonviva 5 vai vairāk gadus, konsultējieties ar savu ārstu par nepieciešamību turpināt šo zāļu lietošanu.

Jums ir jālieto arī kalcija un D vitamīna preparāti, kā to ieteicis ārsts.

### **Ja esat lietojis Bonviva vairāk nekā noteikts:**

Jums var pazemināties kalcija, fosfora un magnija līmenis asinīs. Ārsts var rīkoties, lai novērstu šīs pārmaiņas, un ievadīt injekcijas, kas satur šīs minerālvielas.

### **Ja esat aizmirsis lietot Bonviva:**

Jums ir jāsarunā tikšanās, lai pēc iespējas ātrāk saņemtu nākamo injekciju. Pēc tam turpiniet saņemt injekcijas ik pēc 3 mēnešiem, rēķinot no pēdējās injekcijas saņemšanas datuma.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Uzreiz pastāstiet medicīnas māsai vai ārstam, ja pamanāt kādu no turpmāk minētām nopietnām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana:**

**Reti** (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- nieze, sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu;
- pastāvīgas acu sāpes un iekaisums (ja ilgstošs);
- jaunas sāpes, vājums vai diskomforta sajūta augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū. Iespējams, ka Jums radušās augšstilba kaula iespējama netipiska lūzuma agrīnas pazīmes.

**Ļoti reti** (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- sāpes vai čūla mutes dobumā vai žoklī. Iespējams, ka Jums radušās smagu žokļa bojājumu (žokļa kaula nekroze (kaulaudu atmiršana)) agrīnas pazīmes;

- pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir sāpes ausīs, izdalījumi no auss un/vai ausu infekcija. Tās var būt pazīmes kaula bojājumam ausī;
- nopietna, iespējami, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (skatīt 2. sadaļu);
- nopietnas ādas blakusparādības.

### Citas iespējamās blakusparādības

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- vēdera sāpes (piemēram, gastrīts), gremošanas traucējumi, slikta dūša, caureja vai aizcietējums;
- muskuļu, locītavu vai muguras sāpes;
- noguruma sajūta un izsīkums;
- gripai līdzīgi simptomi, tai skaitā drudzis, drebuļi un trīce, slikta pašsajūta, kaulu sāpes un sāpīgi muskuļi un locītavas. Konsultējieties ar medmāsu vai ārstu, ja kāda no šīm izpausmēm kļūst nopietna vai ilgst vairāk nekā pāris dienas;
- izsitumi.

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- vēnas iekaisums;
- sāpes vai savainojums injekcijas vietā;
- kaulu sāpes;
- vājuma sajūta;
- astmas lēkmes.
- simptomi zemam kalcija līmenim asinīs (hipokaliēmijai), tostarp muskuļu krampji vai spazmas un/vai tirpšanas sajūta pirkstos vai ap muti

**Reti** (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- nātrene.

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Bonviva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un šļirces etiķetes pēc “Derīgs līdz” /“EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Cilvēkam, kurš ievadījis injekciju, jāizmet neizlietotā šķīduma daļa, kā arī šļirce un adata jāievieto piemērotā atkritumu tvertnē.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Bonviva satur

- Aktīvā viela ir ibandronskābe (*Ibandronic acid*). Pilnšļircē ir 3 mg ibandronskābes 3 ml šķīduma (nātrija monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir nātrija hlorīds, etiķskābe, nātrija acetāta trihidrāts un ūdens injekcijām.

## **Bonviva ārējais izskats un iepakojums**

Bonviva 3 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums pilnšļircēs. Katra pilnšļirce satur 3 ml šķīduma. Bonviva ir pieejams iepakojumā pa 1 pilnšļircei un 1 adatai un 4 pilnšļircēm un 4 injekciju adatām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

## **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

## INFORMĀCIJA VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTIEM

**Vairāk informācijas, lūdzu, meklējiet zāļu aprakstā.**

### **Bonviva 3 mg šķīduma injekcijām pilnšļircē ievadīšana:**

Bonviva 3 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē jāievada intravenozi 15 – 30 sekundēs.

Šķīdums ir kairinošs, tāpēc svarīgi ir precīzi ievērot intravenozās ievadīšanas ceļu. Ja nejauši injicējat audos ap vēnu, pacients var sajust vietēju kairinājumu, sāpes un iekaisumu injekcijas vietā.

Bonviva 3 mg/3 ml šķīdumu injekcijām pilnšļircē **nedrīkst** samaisīt ar kalciju saturošiem šķīdumiem (piemēram, Ringera laktāta šķīdumu, heparīna kalcija sāli) vai citām intravenozi ievadāmām zālēm. Ja šīs zāles ievada jau ievietotā i.v. infūzijas sistēmā, i.v. infūzijas šķīdums drīkst būt tikai vai nu fizioloģiskais šķīdums, vai 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdums.

### **Aizmirsta deva:**

Ja ir aizmirsts ievadīt devu, injekcija jāveic, līdzko tas ir ērti. Pēc tam injekcijas jāieplāno ik pēc 3 mēnešiem, sākot no pēdējās injekcijas datuma.

### **Pārdozēšana:**

Nav pieejama specifiska informācija par Bonviva pārdozēšanas ārstēšanu.

Ņemot vērā zināšanas par šīs grupas savienojumiem, intravenoza pārdozēšana var izraisīt hipokalciēmiju, hipofosfatēmiju un hipomagniēmiju, kas var izraisīt parestēziju. Smagos gadījumos var būt nepieciešama i.v. kalcija glikonāta, kālija vai nātrija fosfāta un magnija sulfāta infūzija piemērotā devā.

### **Vispārēji ieteikumi:**

Bonviva 3 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē var izraisīt pārejošu kalcija raksturlielumu pazemināšanos serumā tāpat kā citi intravenozi ievadīti bisfosfonāti.

Hipokalciēmija un citi kaulu un minerālvielu vielmaiņas traucējumi jānovērtē un efektīvi jāārstē pirms Bonviva i.v. injekciju terapijas uzsākšanas. Visiem pacientiem noteikti jālieto kalcijns un D vitamīns pietiekamās devās. Visiem pacientiem papildus jāsaņem kalcijns un D vitamīns.

Pacienti ar blakusslimībām, vai kuri lieto zāles, kas var nelabvēlīgi ietekmēt nieres, ārstēšanas laikā regulāri jāpārbauda saskaņā ar labas ārstēšanas prakses ieteikumiem.

Neizlietotais šķīdums injekcijām, šļircē un adata jālikvidē atbilstoši vietējām prasībām.

**IV pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par ibandronskābes, nātrija ibandronāta periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā no spontāniem ziņojumiem pieejamos datus par hipokalciēmiju, tostarp par dažiem gadījumiem ar ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un to, ka hipokalciēmija ir identificēts ibandronskābes risks, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp ibandronskābi un hipokalciēmiju ir pierādīta. *PRAC* secināja, ka ir attiecīgi jāgroza ibandronskābi saturošu zāļu informācija (osteoporozes indikācija (Bonviva)).

Jāatjaunina zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts, lai pievienotu nevēlamo blakusparādību hipokalciēmiju ar sastopamības biežuma kategoriju “retāk”. Attiecīgi jāatjaunina lietošanas instrukcija tiek attiecīgi atjaunināta.

*CHMP* piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

### **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par ibandronskābi, nātrija ibandronātu, *CHMP* uzskata, ka ibandronskābi, nātrija ibandronātu saturošu zāļu ieguvumu un riska līdzsvars ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CHMP* iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.