

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bonviva 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog hidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Sadrži 154,6 mg bezvodne laktoze (što odgovara 162,75 mg laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Bijele do gotovo bijele filmom obložene tablete duguljastog oblika s utisnutim "BNVA" s jedne strane i "150" s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje osteoporozе u žena u postmenopauzi s povećanim rizikom od prijeloma (vidjeti dio 5.1). Dokazano je smanjenje rizika od prijeloma kralježaka, a djelotvornost u smanjenju prijeloma vrata bedrene kosti nije pokazana.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna filmom obložena tableta od 150 mg jedanput mjesečno. Najbolje je tabletu uzeti istog datuma svaki mjesec.

Lijek Bonviva treba uzeti nakon noćnog gladovanja (barem 6 sati) i 1 sat prije uzimanja prve hrane ili pića (osim obične vode) na početku dana (vidjeti dio 4.5) te drugih oralnih lijekova ili nadomjesnih preparata (uključujući kalcij).

Ako se preskoči jedna doza, bolesnici trebaju uzeti jednu Bonviva tabletu od 150 mg ujutro nakon što se toga prisjete, osim ako bi prema rasporedu sljedeću dozu trebali uzeti unutar narednih 7 dana. Bolesnici bi se potom trebali vratiti uzimanju svoje doze jedanput mjesečno prema prvotnom rasporedu.

Ako se sljedeća planirana doza treba uzeti unutar narednih sedam dana, bolesnici bi trebali pričekati do te doze i zatim nastaviti uzimati jednu tabletu mjesečno prema prvotnom rasporedu.

Ne smiju se uzeti dvije tablete u istom tjednu.

Ako unos prehranom nije dovoljan, bolesnici trebaju uzimati dodatne količine kalcija i/ili vitamina D (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

Optimalno trajanje terapije osteoporozе bisfosfonatima nije utvrđeno. Potreba za nastavkom terapije treba se periodično reevaluirati vodeći računa o korisnim učincima i potencijalnim rizicima lijeka Bonviva za svakog pojedinog bolesnika, pogotovo nakon 5 ili više godina primjene.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Bonviva se ne preporučuje bolesnicima čiji je klirens kreatinina manji od 30 ml/min zbog ograničenog kliničkog iskustva (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, čiji je klirens kreatinina jednak ili veći od 30 ml/min.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Starija populacija (>65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bonviva nije bila značajno primjenjivana u djece mlađe od 18 godina pa nije ispitivana u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

- Tablete treba progutati cijele uz čašu vode (180 do 240 ml) dok bolesnik stoji ili sjedi u uspravnom položaju. Ne smije se koristiti voda s visokom koncentracijom kalcija. U slučaju zabrinutosti zbog potencijalno visoke razine kalcija u pitkoj vodi (tvrda voda) preporučuje se koristiti flaširanu vodu s niskim udjelom minerala.
- Nakon uzimanja lijeka Bonviva bolesnik ne smije leći sljedećih sat vremena.
- Voda je jedino piće s kojim se Bonviva smije uzimati.
- Bolesnici ne smiju žvakati ili sisati tablete zbog mogućeg nastanka ulceracije u ustima i ždrijelu.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na ibandronatnu kiselinu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- hipokalcijemija
- nepravilnosti jednjaka koje dovode do zastoja u pražnjenju jednjaka kao što su strikture ili ahalazija
- nemogućnost stajanja ili uspravnog sjedenja barem 60 minuta

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipokalcijemija

Postojeća hipokalcijemija se mora korigirati prije početka terapije lijekom Bonviva. Ostali poremećaji koštanog i mineralnog metabolizma trebaju se također učinkovito liječiti. Odgovarajući unos kalcija i vitamina D je važan u svih bolesnika.

Gastrointestinalna iritacija

Peroralno primijenjeni bisfosfonati mogu uzrokovati lokalnu iritaciju sluznice gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta. Zbog moguće pojave ovih učinaka iritacije i mogućnosti pogoršanja osnovne bolesti, potreban je oprez kada se Bonviva propisuje bolesnicima s problemima gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (npr. Barrettov jednjak, disfagija, druge bolesti jednjaka, gastritis, duodenitis ili ulkusi).

U bolesnika koji peroralno uzimaju bisfosfonate prijavljene su nuspojave kao što su ezofagitis, ulkusi jednjaka i erozije jednjaka, koji su u nekim slučajevima bili teški i zahtijevali su bolničko liječenje, rijetko s krvarenjem ili praćeni strikturom jednjaka ili perforacijom. Rizik od teških štetnih događaja na jednjaku čini se veći u bolesnika koji se ne pridržavaju uputa o doziranju i/ili koji nastavljaju peroralno primjenjivati bisfosfonate nakon pojave simptoma koji upućuju na iritaciju jednjaka. Bolesnici trebaju obratiti posebnu pozornost i pridržavati se uputa o doziranju (vidjeti dio 4.2).

Liječnici trebaju pomno pratiti pojavu bilo kojeg znaka ili simptoma koji upućuje na moguću reakciju jednjaka, a bolesnici trebaju biti upućeni da prestanu uzimati lijek Bonviva i potraže liječničku pomoć ako se pojavi disfagija, odinofagija, retrosternalna bol, žgaravica ili dođe do pogoršanja žgaravice. Dok u kliničkim ispitivanjima nije primijećen povećani rizik, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su kod peroralne primjene bisfosfonata ulkusi želuca i dvanaesnika, od kojih su neki bili teški i s komplikacijama.

Budući da su i nesteroidni protuupalni lijekovi i bisfosfonati povezani s iritacijom probavnog sustava, potreban je oprez tijekom njihove istodobne primjene.

Osteonekroza čeljusti

U bolesnika koji su nakon njegova stavljanja u promet primali lijek Bonviva za liječenje osteoporoze, vrlo je rijetko prijavljena osteonekroza čeljusti (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je odgoditi početak liječenja ili novi ciklus liječenja u bolesnika s nezacjeljenim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima.

U bolesnika s istodobno prisutnim faktorima rizika preporučuje se prije liječenja lijekom Bonviva provesti pregled zuba i preventivne stomatološke zahvate te ocijeniti omjer koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Pri ocjenjivanju bolesnikova rizika za razvoj osteonekroze čeljusti potrebno je razmotriti sljedeće faktore rizika:

- potentnost lijeka koji inhibira koštanu resorpciju (veći rizik kod primjene visoko potentnih spojeva), put primjene (veći rizik kod parenteralne primjene) i kumulativnu dozu inhibitora koštane resorpcije
- rak, popratna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje
- istodobno primijenjene terapije: kortikosteroidi, kemoterapija, inhibitori angiogeneze, radioterapija glave i vrata
- loša oralna higijena, periodontalna bolest, loše postavljena zubna proteza, zubna bolest u anamnezi, invazivni stomatološki zahvati, npr. vađenje zuba

Sve bolesnike treba potaknuti da tijekom liječenja lijekom Bonviva održavaju dobru oralnu higijenu, redovito odlaze na kontrolne stomatološke preglede i odmah prijave sve oralne simptome poput pomicanja zuba, boli ili oticanja, rana koje ne cijele ili iscjetka. Tijekom liječenja, invazivne stomatološke zahvate treba provoditi tek nakon pažljivog razmatranja, a izbjegavati ih u razdoblju blizu vremena primjene lijeka Bonviva.

Plan liječenja bolesnika u kojih se razvije osteonekroza čeljusti mora izraditi nadležni liječnik u bliskoj suradnji sa stomatologom ili oralnim kirurgom s iskustvom u liječenju osteonekroze čeljusti. Ako je moguće, treba razmotriti privremen prekid liječenja lijekom Bonviva dok se ovo stanje ne povuče i ublaže faktori rizika koji su pridonijeli njegovu razvoju.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala prijavljena je s bisfosfonatima, uglavnom povezana s dugoročnom terapijom. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida i kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući kronične infekcije uha.

Atipični prijelomi bedrene kosti

Atipične suptrahanteričke dijafizealne frakture femura zabilježene su kod liječenja bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji su dugotrajno primali lijekove protiv osteoporoze. Ti poprečni i kratki kosi prijelomi mogući su bilo gdje na bedrenoj kosti, odmah ispod maloga trohantera pa sve do iznad suprakondilarnog područja. Ovi prijelomi nastaju uslijed nezatne traume ili bez traume, i neki bolesnici su osjećali bol u bedrima ili preponama, koja je često bila povezana s nalazom stres-fraktura na snimkama, tjednima, pa i mjesecima prije kliničke slike potpunoga prijeloma bedrene kosti.

Prijelomi su često bilateralni; stoga u bolesnika koji primaju bisfosfonate i koji su imali prijelom trupa bedrene kosti treba pregledati i bedrenu kost na suprotnoj nozi. Također je zabilježeno slabo zarastanje ovih prijeloma. U bolesnika kod kojih se sumnja na atipičan prijelom bedrene kosti treba razmotriti obustavljanje liječenja bisfosfonatima prema procjeni stanja bolesnika i na temelju ocjene omjera koristi i rizika za svakoga pojedinog bolesnika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima, bolesnike treba uputiti da prijave bol u bedru, kuku ili preponi te svakoga bolesnika s ovim simptomima treba pregledati ne bi li se otkrio nepotpuni lom bedrene kosti (vidjeti dio 4.8).

Atipični lomovi ostalih dugih kostiju

Atipična fraktura ostalih dugih kostiju, kao što su lakatna kost i goljenična kost, zabilježeni su u bolesnika koji su dugotrajno primali terapiju. Kao i kod atipičnih prijeloma bedrene kosti, ovi se lomovi javljaju uslijed neznatne traume ili bez traume, dok su neki bolesnici prije kliničke slike potpunog prijeloma osjetili prodromalnu bol. U slučaju prijeloma lakatne kosti, to se može povezati s ponavljajućim stresnim opterećenjem zbog korištenja pomagala za hodanje (vidjeti dio 4.8)..

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog ograničenog kliničkog iskustva, Bonviva se ne preporučuje u bolesnika čiji je klirens kreatinina ispod 30 ml/min (vidjeti dio 5.2).

Nepodnošenje galaktoze

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcija lijek-hrana

Bioraspoloživost peroralno uzete ibandronatne kiseline općenito je smanjena u prisutnosti hrane. Osobito proizvodi koji sadrže kalcij, uključujući mlijeko, i ostale multivalentne katione (kao što su aluminij, magnezij i željezo) često mogu utjecati na apsorpciju lijeka Bonviva, što je u skladu s podacima iz ispitivanja provedenih u životinja. Bolesnici bi stoga lijek Bonviva trebali uzimati nakon noćnog gladovanja (barem 6 sati) i trebali bi gladovati još 1 sat nakon uzimanja lijeka Bonviva (vidjeti dio 4.2).

Interakcije s drugim lijekovima

Smatra se da metaboličke interakcije s lijekovima nisu vjerojatne s obzirom na to da ibandronatna kiselina ne inhibira glavne jetrene izoenzime P450 u ljudi i ne inducira jetreni P450 citokromski sustav u štakora (vidjeti dio 5.2). Ibandronatna kiselina eliminira se isključivo renalnom sekrecijom i nije podložna nikakvom obliku biotransformacije.

Suplementi kalcija, antacidi i neki peroralni lijekovi koji sadrže multivalentne katione

Suplementi kalcija, antacidi i neki peroralni lijekovi koji sadrže multivalentne katione (kao što su aluminij, magnezij i željezo) mogu utjecati na apsorpciju lijeka Bonviva. Bolesnici stoga ne bi smjeli uzimati druge peroralne lijekove barem 6 sati prije niti 1 sat nakon uzimanja lijeka Bonviva.

Acetilsalicilatna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi

Budući da se acetilsalicilatna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi i bisfosfonati povezuju s gastrointestinalnom iritacijom, potreban je oprez pri njihovoj istodobnoj primjeni (vidjeti dio 4.4).

Blokatori H₂ receptora ili inhibitori protonske pumpe

14% od više od 1500 bolesnika uključenih u ispitivanje BM 16549 u kojem su se uspoređivali mjesečni i dnevni režimi doziranja ibandronatne kiseline nakon jedne godine koristilo je histaminske (H₂) blokatore ili inhibitore protonske pumpe, odnosno 18% nakon dvije godine. Među ovim bolesnicima, incidencija nuspojava u obliku poremećaja gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta u bolesnika koji su primali lijek Bonviva 150 mg jedanput mjesečno bila je slična onoj u bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno.

U zdravih muških ispitanika i žena u postmenopauzi, intravenska primjena ranitidina uzrokovala je povećanje bioraspoloživosti ibandronatne kiseline za otprilike 20%, vjerojatno kao rezultat smanjene kiselosti želuca. Međutim, budući da je to povećanje u okviru normalne varijabilnosti bioraspoloživosti ibandronatne kiseline, prilagodba doze nije potrebna kada se Bonviva primjenjuje s H₂-antagonistima ili drugim lijekovima koji povećavaju pH želučane kiseline.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bonviva je namijenjena isključivo za žene u postmenopauzi i ne smiju je uzimati žene reproduktivne dobi.

Nema odgovarajućih podataka o primjeni ibandronatne kiseline u trudnica. Ispitivanja u štakora pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Bonviva se ne smije koristiti u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ibandronatna kiselina u majčino mlijeko. Ispitivanja provedena u štakora u laktaciji pokazala su niske razine ibandronatne kiseline u mlijeku nakon intravenske primjene. Bonviva se ne smije koristiti za vrijeme dojenja.

Plodnost

Nema saznanja o djelovanju ibandronatne kiseline kod ljudi. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne primjene na štakorima, ibandronatna kiselina je smanjila njihovu plodnost. U ispitivanjima na štakorima koji su lijek primali intravenski, ibandronatna je kiselina smanjila plodnost pri visokim dnevnim dozama (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

S obzirom na farmakodinamički i farmakokinetički profil lijeka i prijavljene nuspojave, očekuje se da Bonviva ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije prijavljene nuspojave su anafilaktička reakcija/šok, atipični prijelomi bedrene kosti, osteonekroza čeljusti, gastrointestinalna iritacija i upala oka (vidjeti odlomak „Opis odabranih nuspojava“ i dio 4.4).

Najčešće prijavljivane nuspojave su artralgijska i simptomi slični gripi. Ti simptomi tipično su povezani s prvom dozom, općenito su kratkog trajanja, srednjeg ili umjerenog intenziteta i uglavnom prolaze tijekom kontinuiranog liječenja bez potrebe za mjerama ublažavanja (vidjeti odlomak „Bolest slična gripi“).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 prikazan je popis svih poznatih nuspojava. Sigurnost peroralne primjene ibandronatne kiseline 2,5 mg jedanput dnevno ispitana je u 1251 bolesnika u četiri placebo kontrolirana klinička ispitivanja, od kojih je većina bolesnika bila prethodno uključena u pivotalno trogodišnje kliničko ispitivanje o prijelomima (MF 4411).

Dvogodišnje ispitivanje provedeno u žena s osteoporozom u postmenopauzi (BM 16549) pokazalo je sličnu sveukupnu sigurnost primjene lijeka Bonviva 150 mg jednom mjesečno i ibandronatne kiseline 2,5 mg jednom dnevno. Sveukupni udio bolesnika koji su imali nuspojave, iznosio je 22,7% odnosno 25% za lijek Bonviva 150 mg jedanput mjesečno nakon jedne odnosno dvije godine. U većini slučajeva nisu dovele do prekida terapije.

Nuspojave su popisane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može

se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave koje se pojavljuju u žena u postmenopauzi koje primaju Bonviva 150 mg tablete jedanput mjesečno ili 2,5 mg ibandronatne kiseline jedanput dnevno u ispitivanjima faze III BM16549 i MF4411 i u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava		egzacerbacija astme	reakcija preosjetljivosti	anafilaktička reakcija/šok*†	
Poremećaji metabolizma i prehrane		hipokalcemija†			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica			
Poremećaji oka			upala oka*†		
Poremećaji probavnog sustava*	ezofagitis, gastritis, gastroezofagealni refluks, dispepsija, proljev, bol u abdomenu, mučnina	ezofagitis uključujući ulceracije ili strikture jednjaka i disfagiju, povraćanje, flatulencija	duodenitis		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip		angioedem, edem lica, urtikarija	Stevens-Johnsonov sindrom†, multiformni eritem†, bulozni dermatitis†	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u zglobovima, bol u mišićima, bol u mišićima i kostima, grčevi u mišićima, muskuloskeletalna ukočenost	bol u leđima	atipične suptrahanteričke i dijafizealne frakture femura†	osteonekroza čeljusti *†, osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava skupine bisfosfonata)†	Atipični prijelomi dugih kostiju, osim femura
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bolest slična gripi *	umor			

*za daljnje informacije vidjeti nastavak teksta

† zabilježeno nakon stavljanja lijeka na tržište

Opis odabranih nuspojava

Gastrointestinalne nuspojave

Bolesnici koji su imali gastrointestinalne bolesti u anamnezi, uključujući bolesnike s peptičkim ulkusom u kojih nije došlo do nedavnog krvarenja ili hospitalizacije te bolesnike s dispepsijom ili refluksom koji je kontroliran lijekovima, uključeni su u ispitivanje primjene mjesečne doze. U tih bolesnika nije uočena razlika u incidenciji nuspojava vezanih uz gornji dio gastrointestinalnog trakta primjenom 150 mg jedanput mjesečno u usporedbi s primjenom 2,5 mg jedanput dnevno.

Bolest slična gripi

Bolest slična gripi uključuje događaje prijavljene kao reakcija akutne faze ili simptome koji uključuju bol u mišićima, bol u zglobovima, vrućicu, zimicu, umor, mučninu, gubitak teka ili bol u kostima.

Osteonekroza čeljusti

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti, pretežno u bolesnika oboljelih od raka liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, kao što je ibandronatna kiselina (vidjeti dio 4.4). Slučajevi osteonekroze čeljusti prijavljeni su kod primjene ibandronatne kiseline nakon njezina stavljanja u promet.

Atipični subtrohanterni i dijafizni prijelomi bedrene kosti

Iako patofiziologija nije sigurna, dokazi epidemioloških studija upućuju na povećani rizik od atipičnih subtrohanternih i dijafiznih prijeloma bedrene kosti s dugotrajnim liječenjem osteoporoze u postmenopauzi bisfosfonatima, i to više od tri do pet godina upotrebe. Apsolutni rizik od atipičnih subtrohanternih i dijafiznih prijeloma dugih kostiju (nuspojava klase bisfosfonata) i dalje je vrlo nizak.

Upala oka

Događaji povezani s upalom oka poput uveitisa, episkleritisa i skleritisa zabilježeni su uz primjenu ibandronatne kiseline. U nekim slučajevima, ovi simptomi nisu prestali sve dok nije prestala primjena ibandronatne kiseline.

Anafilaktička reakcija/šok

Slučajevi anafilaktičke reakcije/šoka, uključujući događaje sa smrtnim ishodom, prijavljeni su u bolesnika liječenih intravenski primijenjenom ibandronatnom kiselinom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nisu dostupne specifične informacije o liječenju u slučajevima predoziranja lijekom Bonviva. Na temelju poznavanja ove skupine spojeva, predoziranje peroralnim putem može rezultirati nuspojavama gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (primjerice iritacijom želuca, dispepsijom, ezofagitisom, gastritisom ili ulkusom) ili hipokalcijemijom. Potrebno je uzeti mlijeko ili antacide kako bi se Bonviva vezala, a nuspojave treba liječiti simptomatski. Zbog opasnosti od iritacije jednjaka ne smije se izazivati povraćanje, a bolesnik mora cijelo vrijeme ostati u uspravnom položaju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati, ATK oznaka: M05B A06

Mehanizam djelovanja

Ibandronatna kiselina je visoko potentan bisfosfonat iz skupine bisfosfonata koji sadrže dušik, koji selektivno djeluje na koštano tkivo i ciljano inhibira aktivnost osteoklasta bez izravnog učinka na formiranje kosti. Ne interferira s aktivacijom osteoklasta. U postmenopauzalnih žena ibandronatna kiselina dovodi do progresivnog neto povećanja koštane mase i smanjuje incidenciju prijeloma smanjujući povećanu koštanu pregradnju na premenopauzalne vrijednosti.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinak ibandronatne kiseline je inhibicija resorpcije kosti. *In vivo*, ibandronatna kiselina sprječava eksperimentalno induciranu razgradnju kosti uzrokovanu zaustavljanjem gonadne funkcije, retinoidima, tumorima ili ekstraktima tumora. U mladih (brzorastućih) štakora također je inhibirana endogena resorpcija kosti, što dovodi do povećanja normalne koštane mase u usporedbi s neliječenim životinjama.

Životinjski modeli potvrđuju da je ibandronatna kiselina visoko potentan inhibitor osteoklastične aktivnosti. Za štakore u rastu ne postoje dokazi o oštećenoj mineralizaciji, čak i pri dozama 5000 puta većima od doze potrebne za liječenje osteoporoze.

Dnevna kao i intermitentna (uz produljene intervale bez doze) dugotrajna primjena u štakora, pasa i majmuna povezana je sa stvaranjem nove kosti normalne kvalitete i zadržanom ili povećanom mehaničkom čvrstoćom, čak i pri dozama unutar toksičnog raspona. U ljudi je djelotvornost dnevne i intermitentne primjene s intervalom od 9 do 10 tjedana bez primanja doze ibandronatne kiseline potvrđena kliničkim ispitivanjem (MF 4411), u kojemu je ibandronatna kiselina pokazala djelotvornost u sprečavanju prijeloma.

Ibandronatna kiselina u životinjskim modelima uzrokuje biokemijske promjene povezane s inhibicijom resorpcije kosti ovisnom o dozi, uključujući supresiju biokemijskih biljega razgradnje koštanog kolagena (kao što je deoksimiridinolin i poprečno vezani N-telopeptidi kolagena tipa I (NTX)) u urinu.

U fazi I ispitivanja bioekvivalencije provedenog u 72 postmenopauzalne žene koje su primale 150 mg peroralno svakih 28 dana do ukupno četiri doze, inhibicija serumskog CTX nakon prve doze uočena je već 24 sata nakon primanja doze (medijan inhibicije 28%), dok je medijan najviše inhibicije (69%) uočen 6 dana kasnije. Nakon treće i četvrte doze medijan najviše inhibicije šestog dana nakon primanja doze iznosio je 74%, sa smanjenjem medijana inhibicije na 56% 28-og dana nakon primanja četvrte doze. Bez daljnjeg doziranja dolazi do gubitka supresije biokemijskih biljega razgradnje kosti.

Klinička djelotvornost

Neovisni faktori rizika, na primjer, niska mineralna gustoća kosti, dob, prethodni prijelomi, prijelomi u obitelji, brza koštana pregradnja i nizak indeks tjelesne mase, moraju se uzeti u obzir prilikom prepoznavanja žena s povećanim rizikom od prijeloma uzrokovanih osteoporozom.

Bonviva 150 mg jedanput mjesečno

Mineralna gustoća kosti (BMD - Bone mineral density)

Dvogodišnje, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje (BM 16549) u žena s postmenopauzalnom osteoporozom (početna T-vrijednost BMD lumbalne kralježnice manja od -2,5 SD) pokazala je da je Bonviva 150 mg jedanput mjesečno barem jednako djelotvorna u povećanju BMD kao ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno. To je dokazano primarnom analizom nakon jedne godine i potvrdnom analizom nakon dvije godine (tablica 3).

Tablica 2: Srednja relativna vrijednost promjene od početne vrijednosti BMD lumbalne kralježnice, cijelog kuka, vrata bedrene kosti i trohantera nakon jedne godine (primarna analiza) i dvije godine liječenja (populacija po protokolu) u ispitivanju BM 16549.

	Podaci iz ispitivanja BM 16549 nakon jedne godine		Podaci iz ispitivanja BM 16549 nakon dvije godine	
	Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno (n=318)	Bonviva 150 mg jedanput mjesečno (n=320)	Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno (n=294)	Bonviva 150 mg jedanput mjesečno (n=291)
Srednja relativna vrijednost promjene od početne vrijednosti % [95% CI]				
BMD lumbalne kralježnice (L2-L4)	3,9 [3,4; 4,3]	4,9 [4,4; 5,3]	5,0 [4,4; 5,5]	6,6 [6,0; 7,1]
BMD cijelog kuka	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]
BMD vrata bedrene kosti	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
BMD trohantera	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

Nadalje, Bonviva 150 mg jedanput mjesečno dokazano je bolja od ibandronatne kiseline 2,5 mg jedanput dnevno u povećavanju BMD lumbalne kralježnice u prospektivno planiranoj analizi nakon jedne godine, $p=0,002$, i nakon dvije godine, $p<0,001$.

Nakon jedne godine (primarna analiza) u 91,3% ($p=0,005$) bolesnika koji su primali lijek Bonviva 150 mg jedanput mjesečno došlo je do povećanja BMD lumbalne kralježnice više ili jednako početnoj vrijednosti (BMD responderi) u usporedbi s 84% bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno. Nakon dvije godine odgovorilo je 93,5% ($p=0,004$) bolesnika koji su primali lijek Bonviva 150 mg jedanput mjesečno, odnosno 86,4% onih koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno.

Što se tiče vrijednosti BMD kuka, nakon jedne godine je u 90% ($p<0,001$) bolesnika koji su primali lijek Bonviva 150 mg jedanput mjesečno odnosno 76,7% bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno, došlo je do povećanja BMD cijelog kuka više ili jednako početnoj vrijednosti. Nakon dvije godine je u 93,4% ($p<0,001$) bolesnika koji su primali lijek Bonviva 150 mg jedanput mjesečno odnosno 78,4% bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno došlo do povećanja BMD cijelog kuka više ili jednako početnoj razini.

Prema strožem kriteriju gdje se uzima u obzir BMD lumbalne kralježnice i cijelog kuka, nakon jedne godine odgovorilo je 83,9% ($p<0,001$) bolesnika koji su primali lijek Bonviva 150 mg jedanput mjesečno odnosno 65,7% bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno. Nakon dvije godine taj je kriterij zadovoljilo 87,1% ($p<0,001$) bolesnika u skupini 150 mg jedanput mjesečno odnosno 70,5% bolesnika u skupini 2,5 mg jedanput dnevno.

Biokemijski biljezi koštane pregradnje

Klinički značajna smanjenja razina serumskog CTX primijećena su pri mjerenjima u svim vremenskim razdobljima, tj. nakon 3, 6, 12 i 24 mjeseca. Nakon jedne godine (primarna analiza) medijan relativne vrijednosti promjene u odnosu na početne vrijednosti iznosio je -76% za lijek Bonviva 150 mg jedanput mjesečno odnosno -67% za ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno. Nakon dvije godine medijan relativne vrijednosti promjene iznosio je -68% za lijek Bonviva 150 mg jedanput mjesečno odnosno -62% za lijek Bonviva 2,5 mg jedanput dnevno.

Nakon jedne godine odgovorilo je 83,5% ($p=0,006$) bolesnika koji su primali lijek Bonviva 150 mg jedanput mjesečno odnosno 73,9% bolesnika koji su primali ibandronatnu kiselinu 2,5 mg jedanput dnevno (definirano kao smanjenje od $\geq 50\%$ od početne vrijednosti). Nakon dvije godine odgovorilo je

78,7% (p=0,002) bolesnika koji su primali lijek Bonviva 150 mg jedanput mjesečno odnosno 65,6% bolesnika koji su primali lijek Bonviva 2,5 mg jedanput dnevno.

Na temelju rezultata studije BM 16549 očekuje se da će Bonviva 150 mg jedanput mjesečno biti barem jednako djelotvorna u sprječavanju prijeloma kao ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno.

Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno

U inicijalnom trogodišnjem randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju prijeloma (MF 4411) dokazano je da postoji statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje pojave novih prijeloma kralježaka utvrđenih rendgenski, morfometrički i klinički (tablica 3). U ovom ispitivanju ibandronatna kiselina je ispitivana u oralnoj dozi od 2,5 mg jedanput dnevno i u intermitentnoj dozi od 20 mg kao eksplorativni režim primjene. Ibandronatna kiselina se uzimala 60 minuta prije uzimanja prvog obroka ili pića (razdoblje gladovanja nakon doze). U ispitivanju su bile uključene žene od 55 do 80 godina koje su bile u postmenopauzi najmanje pet godina i u kojih je BMD lumbalne kralježnice iznosio od 2 do 5 SD manje od premenopauzalne srednje vrijednosti (T-vrijednost) na barem jednom kralješku [L1-L4], a koje su imale od jednog do četiri postojeća prijeloma kralježaka. Sve su bolesnice primale 500 mg kalcija i 400 IU vitamina D dnevno. Djelotvornost je procjenjivana u 2928 bolesnika. Ibandronatna kiselina 2,5 mg primijenjena dnevno pokazala je statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje pojave novih prijeloma kralježaka. Takvo je liječenje smanjilo pojavu novih rendgenskih vidljivih prijeloma kralježaka za 62% (p=0,0001) u razdoblju od tri godine, koliko je trajalo ispitivanje. Primijećeno je i smanjenje relativnog rizika od 61% nakon dvije godine (p=0,0006). Nije otkrivena statistički značajna razlika nakon jedne godine liječenja (p=0,056). Učinak na sprječavanje prijeloma bio je nepromijenjen za vrijeme trajanja ispitivanja. Nije bilo pokazatelja smanjenja tog učinka tijekom vremena. Incidencija kliničkih prijeloma kralježaka također je znatno smanjena i to za 49% (p=0,011). Značajan učinak na prijelome kralježaka dodatno ukazuje i statistički značajno smanjenje gubitka visine u usporedbi s placebom (p<0,0001).

Tablica 3: Rezultati trogodišnjeg ispitivanja prijeloma iz studije MF 4411 (% , 95 % CI)

	Placebo (n=974)	Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno (n=977)
Smanjenje relativnog rizika Novi prijelomi kralježaka, utvrđeni morfometrički		62% (40,9; 75,1)
Incidencija novih prijeloma kralježaka, utvrđeni morfometrički	9,56% (7,5; 11,7)	4,68% (3,2; 6,2)
Smanjenje relativnog rizika za kliničke prijelome kralježaka		49% (14,03; 69,49)
Incidencija kliničkih prijeloma kralježaka	5,33% (3,73; 6,92)	2,75% (1,61; 3,89)
BMD – srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti za lumbalnu kralježnicu nakon 3 godine	1,26% (0,8; 1,7)	6,54% (6,1; 7,0)
BMD – srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti za cijeli kuk nakon 3 godine	-0,69% (-1,0; -0,4)	3,36% (3,0; 3,7)

Učinak liječenja ibandronatnom kiselinom dodatno je procijenjen analizom populacijske podskupine bolesnika čija je početna T-vrijednost BMD lumbalne kralježnice bila manja od -2,5. Smanjenje rizika prijeloma kralježaka odgovalo je smanjenju zamijećenom u ukupnoj populaciji.

Tablica 4: Rezultati trogodišnjeg ispitivanja prijeloma iz ispitivanja MF 4411 (%; 95% CI) za bolesnike čija je početna T-vrijednost BMD lumbalne kralježnice bila manja od -2,5

	Placebo (n=587)	Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno (n=575)
Smanjenje relativnog rizika Novi prijelomi kralježaka, utvrđeni morfometrički		59% (34,5; 74,3)
Incidencija novih prijeloma kralježaka, utvrđeni morfometrički	12,54% (9,53; 15,55)	5,36% (3,31; 7,41)
Smanjenje relativnog rizika za kliničke prijelome kralježaka		50% (9,49; 71,91)
Incidencija kliničkih prijeloma kralježaka	6,97% (4,67; 9,27)	3,57% (1,89; 5,24)
BMD – srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti za lumbalnu kralježnicu nakon 3 godine	1,13% (0,6; 1,7)	7,01% (6,5; 7,6)
BMD – srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti za cijeli kuk nakon 3 godine	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

U ukupnoj populaciji bolesnika ispitivanja MF4411 nije uočeno smanjenje broja nevertebralnih prijeloma, no čini se da je dnevna doza ibandronata djelotvorna u visokorizičnoj populacijskoj podskupini (T-vrijednost BMD za vrat bedrene kosti < -3,0), u kojoj je primijećeno smanjenje rizika od nevertebralnih prijeloma za 69%.

Liječenje s 2,5 mg dnevno dovelo je do progresivnih povećanja BMD kralježaka i ostalih dijelova skeleta.

Nakon tri godine uočeno je povećanje BMD lumbalne kralježnice u usporedbi s placebom od 5,3% i 6,5% naspram početnih vrijednosti. Povećanja mineralne gustoće kosti kuka u usporedbi s početnim vrijednostima iznosila su 2,8% za vrat bedrene kosti, 3,4% za cijeli kuk i 5,5% za trohanter.

Biokemijski biljezi koštane pregradnje (kao što je CTX u urinu i serumski osteokalcin) pokazali su očekivani obrazac snižavanja do premenopausalnih razina te su dosegli najviše sniženje tijekom 3 do 6 mjeseci.

Klinički značajno smanjenje biokemijskih biljega koštane resorpcije od 50% primijećeno je već mjesec dana nakon početka liječenja ibandronatnom kiselinom u dozi od 2,5 mg.

Nakon prekida liječenja došlo je do vraćanja na patološke vrijednosti povećane resorpcije kosti koje su postojale prije liječenja, koje su povezane s osteoporozom u postmenopauzi.

Histološka analiza biopsije kostiju nakon dvije i tri godine liječenja žena u postmenopauzi pokazala je da je kost normalne kvalitete i bez znakova poremećaja mineralizacije.

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2)

Bonviva nije ispitivana na pedijatrijskoj populaciji, stoga nisu dostupni podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene u ovoj skupini bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Primarni farmakološki učinci ibandronatne kiseline na kost nisu izravno vezani uz stvarne koncentracije u plazmi, kao što su to pokazala razna ispitivanja u životinja i ljudi.

Apsorpcija

Apsorpcija ibandronatne kiseline u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta vrlo brza je nakon peroralne primjene, dok se koncentracija u plazmi povećava proporcionalno dozi sve do peroralne primjene 50 mg, a pri većim dozama zamijećeno je povećanje veće od onog proporcionalnog dozi. Maksimalne zabilježene koncentracije u plazmi postignute su u vremenu od 0,5 do 2 sata (medijan 1

sat) nakon uzimanja lijeka natašte, a apsolutna bioraspoloživost bila je oko 0,6%. Stopa apsorpcije je smanjena ako se lijek uzima s hranom ili pićem (osim s vodom). Bioraspoloživost je smanjena za otprilike 90% kada se ibandronatna kiselina primjenjuje uz standardni doručak, u usporedbi s bioraspoloživosti opaženom u ispitanika koji su je primijenili natašte. Ako se ibandronatna kiselina uzima 60 minuta prije prvog obroka u danu, nema znatnijeg smanjenja bioraspoloživosti. Bioraspoloživost i povećanje BMD smanjuju se ako se hrana ili piće uzimaju prije nego prođe 60 minuta od primjene ibandronatne kiseline.

Distribucija

Nakon početne sistemske izloženosti, ibandronatna kiselina se vrlo brzo veže uz kost ili se izlučuje u urin. U ljudi prividni terminalni volumen distribucije iznosi najmanje 90 l, dok se količina doze koja dopijeva do kosti procjenjuje na 40-50% cirkulirajuće doze. Vežanje na proteine plazme iznosi otprilike 85% do 87 % (određeno *in vitro* pri terapijskim koncentracijama lijeka) i stoga je mala vjerojatnost interakcije s drugim lijekovima zbog istiskivanja.

Biotransformacija

Nema dokaza da se ibandronatna kiselina metabolizira u životinja ili ljudi.

Eliminacija

Apsorbirani udio ibandronatne kiseline uklanja se iz cirkulacije koštanom apsorpcijom (procijenjeno na 40-50% u žena u postmenopauzi), a ostatak se nepromijenjen eliminira putem bubrega.

Neapsorbirani udio ibandronatne kiseline eliminira se nepromijenjen stolicom.

Raspon prividnog poluvijeka je širok, a prividni terminalni poluvijek u načelu ima raspon od 10 do 72 sata. S obzirom da izračunate vrijednosti u velikoj mjeri ovise o trajanju ispitivanja, primijenjenoj dozi te osjetljivosti metode, stvarni terminalni poluvijek vjerojatno je znatno dulji, slično drugim bisfosfonatima. Početne vrijednosti u plazmi brzo padaju, dostižući 10% vršnih vrijednosti u vremenu od 3 do 8 sati nakon intravenske odnosno peroralne primjene.

Ukupni klirens ibandronatne kiseline je nizak, s prosječnim vrijednostima u rasponu od 84 do 160 ml/min. Bubrežni klirens (oko 60 ml/min u zdravih žena u postmenopauzi) doprinosi s 50-60% ukupnom klirensu i povezan je s klirensom kreatinina. Smatra se da razlika između prividnog ukupnog i bubrežnog klirensa odražava nakupljanje u kostima.

Čini se da put izlučivanja putem bubrega ne obuhvaća poznate kisele ni bazne transportne sustave uključene u izlučivanje drugih djelatnih tvari. Osim toga, ibandronatna kiselina ne inhibira glavne izoenzime citokroma P450 u ljudskoj jetri i ne inducira jetreni P450 citokromski sustav u štakora.

Farmakokinetika posebnih skupina

Spol

Bioraspoloživost i farmakokinetička svojstva ibandronatne kiseline slični su u žena i muškaraca.

Rasa

Nisu dokazane klinički značajne međuetničke razlike između Azijata i pripadnika bjelačke rase prilikom izloženosti ibandronatnoj kiselini. Vrlo je malo podataka dostupno za bolesnike afričkog podrijetla.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Bubrežni klirens ibandronatne kiseline u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega linearno je povezan s klirensom kreatinina.

Nisu potrebne prilagodbe doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr jednak ili veći od 30 ml/min), kao što pokazuje studija BM 16549, u kojoj je većina bolesnika imala blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega.

Ispitanici s teškim zatajenjem bubrega (CLcr manji od 30 ml/min) koji su peroralno uzimali 10 mg ibandronatne kiseline svakodnevno u razdoblju od 21 dan, imali su 2 do 3 puta više koncentracije u plazmi od ispitanika s normalnom funkcijom bubrega, dok je ukupni klirens ibandronatne kiseline iznosio 44 ml/min. Nakon intravenske primjene 0,5 mg u bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije

bubrega, ukupni, bubrežni i nebubrežni klirens smanjili su se za 67%, 77% odnosno 50%. Unatoč tome nije došlo do smanjenja podnošljivosti uslijed povećane izloženosti. Bonviva se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog ograničenih kliničkih iskustava (vidjeti dijelove 4.2 i dio 4.4). Farmakokinetička svojstva ibandronatne kiseline nisu određivana u bolesnika u terminalnom stadiju bolesti bubrega koji nisu na hemodijalizi. Nisu poznata farmakokinetička svojstva ibandronatne kiseline u ovih bolesnika te se ibandronatna kiselina ne bi smjela koristiti u takvim slučajevima.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2)

Ne postoje farmakokinetički podaci za ibandronatnu kiselinu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Jetra nema bitnu ulogu u klirensu ibandronatne kiseline, koja se ne metabolizira nego se uklanja putem renalne ekskrecije i unosom u kosti. Stoga nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem jetre.

Starije osobe (vidjeti dio 4.2)

U multivarijantnoj analizi nije ustanovljeno da je dob neovisni faktor za bilo koji od ispitivanih farmakokinetičkih parametara. Kako se bubrežna funkcija smanjuje s godinama, to je jedini faktor koji treba uzeti u obzir (vidjeti dio vezan uz oštećenje funkcije bubrega).

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1)

Ne postoje podaci o primjeni lijeka Bonviva u tim dobnim skupinama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksični učinci, npr. znakovi oštećenja bubrega, zamijećeni su u pasa samo pri izloženosti dozama koje se smatraju znatno višima od maksimalno dopuštenih kod ljudi, što upućuje na malu važnost za kliničku primjenu.

Mutagenost/karcinogenost:

Nisu zamijećeni znakovi moguće karcinogenosti. U testovima genotoksičnosti nije bilo dokaza genetske aktivnosti ibandronatne kiseline.

Reproduktivna toksičnost:

Nije bilo dokaza izravne toksičnosti za plod ili teratogenog učinka u štakora i zečeva kojima je ibandronatna kiselina primijenjena peroralno niti je bilo nuspojava vezanih uz razvoj u F₁ potomstva štakora pri izloženosti dozi dobivenoj ekstrapolacijom barem 35 puta većoj od maksimalno dopuštene izloženosti u ljudi. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne primjene na štakorima, djelovanje na plodnost obuhvaćalo je povećane preimplantacijske gubitke pri razinama doza od 1 mg/kg na dan i višim. U reproduktivnim ispitivanjima na štakorima koji su lijek primali intravenskim putem, ibandronatna kiselina je smanjila broj spermija pri dozama od 0,3 i 1 mg/kg na dan te smanjila plodnost u mužjaka pri dozi od 1 mg/kg na dan, a u ženki pri dozi od 1,2 mg/kg na dan. Nuspojave ibandronatne kiseline opažene u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora jednake su očekivanima za bisfosfonate kao skupinu lijekova. Uključuju smanjeni broj mjesta implantacije, poremećaje prirodnog poroda (distocija) i povećanje visceralnih varijacija (sindrom bubrega, zdjelice i mokraćovoda).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat

povidon

celuloza, mikrokristalična

krospovidon

stearatna kiselina

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica tablete

hipromeloza

titanijev dioksid (E 171)

talk

makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bonviva 150 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima (PVC/PVDC, prekriveno aluminijskom folijom) koja sadrže 1 ili 3 tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišten lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima. Odlaganje lijekova u okoliš treba svesti na najmanju moguću mjeru.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/265/003

EU/1/03/265/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. veljače 2004.

Datum posljednje obnove: 18. prosinca 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV LIJEKA

Bonviva 3 mg otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka s 3 ml otopine sadržava 3 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog hidrata).

Koncentracija ibandronatne kiseline u otopini za injekciju je 1 mg u ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje osteoporoze u žena u postmenopauzi s povećanim rizikom od prijeloma (vidjeti dio 5.1). Dokazano je smanjenje rizika od prijeloma kralježaka, a djelotvornost u smanjenju prijeloma vrata bedrene kosti nije pokazana.

4.2 Doziranje i način primjene

Bolesnici koji se liječe lijekom Bonviva moraju dobiti uputu o lijeku i karticu s podsjetnikom za bolesnike.

Doziranje

Preporučena doza ibandronatne kiseline iznosi 3 mg, primijenjena putem intravenske injekcije u trajanju od 15 do 30 sekundi svaka tri mjeseca.

Bolesnici moraju primiti dodatne količine kalcija i vitamina D (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

U slučaju kad je doza propuštena, injekciju treba primijeniti što je prije moguće. Nakon toga injekcije treba primjenjivati svaka tri mjeseca, brojeći od dana posljednje primljene injekcije.

Optimalno trajanje terapije osteoporoze bisfosfonatima nije utvrđeno. Potreba za nastavkom terapije treba se periodično reevaluirati vodeći računa o korisnim učincima i potencijalnim rizicima lijeka Bonviva za svakog pojedinog bolesnika, pogotovo nakon 5 ili više godina primjene.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Bonviva injekcija ne preporučuje se za primjenu u bolesnika u kojih je kreatinin u serumu veći od 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ili u kojih je klirens kreatinina (mjereno ili procijenjeno) manji od 30 ml/min jer su dostupni ograničeni klinički podaci dobiveni u ispitivanjima takvih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega u kojih je kreatinin u serumu jednak ili manji od 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ili u kojih je klirens kreatinina (mjereno ili procijenjeno) jednak ili veći od 30 ml/min.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre
Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Starija populacija (>65 godina)
Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Bonviva nije bila značajno primjenjivana u djece mlađe od 18 godina pa nije ispitivana u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene
Za intravensku primjenu tijekom 15 – 30 sekundi, svaka tri mjeseca.

Obavezan je intravenski put primjene (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na ibandronatnu kiselinu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- hipokalcijemija

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Greške prilikom primjene
Potreban je oprez pri primjeni kako se injekcija lijeka Bonviva ne bi primijenila intraarterijski ili paravenski, što može dovesti do oštećenja tkiva.

Hipokalcijemija
Bonviva, poput ostalih bisfosfonata koji se primjenjuju intravenski, može izazvati kratkotrajno smanjenje razine kalcija u serumu.
Postojeća hipokalcijemija se mora korigirati prije početka liječenja injekcijama lijeka Bonviva . Ostale poremećaje metabolizma kostiju i minerala također se mora učinkovito liječiti prije početka liječenja injekcijama lijeka Bonviva .

Svi bolesnici moraju primiti odgovarajuće dodatne količine kalcija i vitamina D.

Anafilaktička reakcija/šok
Slučajevi anafilaktičke reakcije/šoka, uključujući događaje sa smrtnim ishodom, prijavljeni su u bolesnika liječenih intravenski primijenjenom ibandronatnom kiselinom.
Prilikom primjene intravenske injekcije lijeka Bonviva moraju biti dostupne odgovarajuća medicinska podrška i mjere nadzora. U slučaju pojave anafilaktičke ili neke druge teške reakcije preosjetljivosti/alergijske reakcije, odmah prekinite injekciju i započnite s odgovarajućim liječenjem.

Oštećenje funkcije bubrega
Bolesnike s pratećim bolestima ili one koji uzimaju lijekove koji mogu imati štetne učinke na bubrege potrebno je tijekom liječenja redovito kontrolirati u skladu s načelima dobre medicinske prakse.

Zbog ograničenih kliničkih iskustava injekcija lijeka Bonviva ne preporučuje se bolesnicima čija je razina kreatinina u serumu veća od 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ili je klirens kreatinina manji od 30 ml/min (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem srca
Treba izbjegavati prekomjernu hidraciju u bolesnika u kojih postoji opasnost od zatajenja srca.

Osteonekroza čeljusti
U bolesnika koji su nakon njegova stavljanja u promet primali lijek Bonviva za liječenje osteoporoze, vrlo je rijetko prijavljena osteonekroza čeljusti (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je odgoditi početak liječenja ili novi ciklus liječenja u bolesnika s nezacijeljenim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima.

U bolesnika s istodobno prisutnim faktorima rizika preporučuje se prije liječenja lijekom Bonviva provesti pregled zuba i preventivne stomatološke zahvate te ocijeniti omjer koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Pri ocjenjivanju bolesnikova rizika za razvoj osteonekroze čeljusti potrebno je razmotriti sljedeće faktore rizika:

- potentnost lijeka koji inhibira koštanu resorpciju (veći rizik kod primjene visoko potentnih spojeva), put primjene (veći rizik kod parenteralne primjene) i kumulativnu dozu inhibitora koštane resorpcije
- rak, popratna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje
- istodobno primijenjene terapije: kortikosteroidi, kemoterapija, inhibitori angiogeneze, radioterapija glave i vrata
- loša oralna higijena, periodontalna bolest, loše postavljena zubna proteza, zubna bolest u anamnezi, invazivni stomatološki zahvati, npr. vađenje zuba

Sve bolesnike treba potaknuti da tijekom liječenja lijekom Bonviva održavaju dobru oralnu higijenu, redovito odlaze na kontrolne stomatološke preglede i odmah prijave sve oralne simptome poput pomicanja zuba, boli ili oticanja, rana koje ne cijele ili iscjotka. Tijekom liječenja, invazivne stomatološke zahvate treba provoditi tek nakon pažljivog razmatranja, a izbjegavati ih u razdoblju blizu vremena primjene lijeka Bonviva.

Plan liječenja bolesnika u kojih se razvije osteonekroza čeljusti mora izraditi nadležni liječnik u bliskoj suradnji sa stomatologom ili oralnim kirurgom s iskustvom u liječenju osteonekroze čeljusti. Ako je moguće, treba razmotriti privremen prekid liječenja lijekom Bonviva dok se ovo stanje ne povuče i ublaže faktori rizika koji su pridonijeli njegovu razvoju.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala prijavljena je s bisfosfonatima, uglavnom povezana s dugoročnom terapijom. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida i kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući kronične infekcije uha.

Atipični prijelomi bedrene kosti

Atipične subtrohanteričke dijafizealne frakture femura zabilježene su kod liječenja bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji su dugotrajno primali lijekove protiv osteoporoze. Ti poprečni i kratki kosi prijelomi mogući su bilo gdje na bedrenoj kosti, odmah ispod maloga trohantera pa sve do iznad suprakondilarnog područja. Ovi prijelomi nastaju uslijed nezatne traume ili bez traume i neki su bolesnici osjećali bol u bedrima ili preponama, koja je često bila povezana s nalazom stres-fraktura na snimkama, tjednima, pa i mjesecima prije kliničke slike potpunoga prijeloma bedrene kosti. Prijelomi su često bilateralni; stoga u bolesnika koji primaju bisfosfonate i koji su imali prijelom trupa bedrene kosti treba pregledati i bedrenu kost na suprotnoj nozi. Također je zabilježeno slabo zarastanje ovih prijeloma. U bolesnika kod kojih se sumnja na atipičan prijelom bedrene kosti treba razmotriti obustavljanje liječenja bisfosfonatima nakon procjeni stanja bolesnika i na temelju ocjene omjera koristi i rizika za svakoga pojedinog bolesnika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima, bolesnike treba uputiti da prijave bol u bedrima, kukovima ili preponama te svakoga bolesnika s ovim simptomima treba pregledati ne bi li se otkrio nepotpuni lom bedrene kosti (vidjeti dio 4.8).

Atipični lomovi ostalih dugih kostiju

Atipična fraktura ostalih dugih kostiju, kao što su lakatna kost i goljениčna kost, zabilježeni su u bolesnika koji su dugotrajno primali terapiju. Kao i kod atipičnih prijeloma bedrene kosti, ovi se lomovi javljaju uslijed nezatne traume ili bez traume, dok su neki bolesnici prije kliničke slike potpunog prijeloma osjetili prodromalnu bol. U slučaju prijeloma lakatne kosti, to se može povezati s ponavljajućim stresnim opterećenjem zbog korištenja pomagala za hodanje (vidjeti dio 4.8)..

Bonviva sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pojava metaboličkih interakcija nije vjerojatna jer ibandronatna kiselina ne inhibira glavne humane jetrene izoenzime P450 i ne inducira jetreni citokromatski P450 sustav u štakora (vidjeti dio 5.2). Ibandronatna kiselina eliminira se isključivo bubrežnom ekskrecijom i ne prolazi biotransformaciju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bonviva je namijenjena isključivo za žene u postmenopauzi i ne smiju je primjenjivati žene reproduktivne dobi.

Nema odgovarajućih podataka o primjeni ibandronatne kiseline u trudnica. Ispitivanja na štakorima pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Bonviva se ne smije koristiti u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ibandronatna kiselina u majčino mlijeko. Ispitivanja provedena u štakora u laktaciji pokazala su niske razine ibandronatne kiseline u mlijeku nakon intravenske primjene. Bonviva se ne smije koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Nema saznanja o djelovanju ibandronatne kiseline u ljudi. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne primjene na štakorima, ibandronatna kiselina je smanjila njihovu plodnost. U ispitivanjima na štakorima koji su lijek primali intravenski, ibandronatna je kiselina smanjila plodnost pri visokim dnevnim dozama (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

S obzirom na farmakodinamički i farmakokinetički profil lijeka i prijavljene nuspojave, očekuje se da Bonviva ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije prijavljene nuspojave su anafilaktička reakcija/šok, atipični prijelomi bedrene kosti, osteonekroza čeljusti i upala oka (vidjeti odlomak „Opis odabranih nuspojava“ i dio 4.4).

Najčešće prijavljivane nuspojave su artralgiya i simptomi nalik gripi. Ti simptomi tipično su povezani s prvom dozom, općenito su kratkog trajanja, srednjeg ili umjerenog intenziteta i uglavnom prolaze tijekom kontinuiranog liječenja bez potrebe za mjerama ublažavanja (vidjeti odlomak „Bolest slična gripi“).

Tablica nuspojava

U Tablici 1 prikazan je popis svih poznatih nuspojava.

Sigurnost peroralne primjene ibandronatne kiseline 2,5 mg jedanput dnevno ispitana je na 1251 bolesnika u četiri placebo kontrolirana klinička ispitivanja, od kojih je većina bolesnika bila prethodno uključena u pivotalno trogodišnje kliničko ispitivanje o prijelomima (MF 4411).

Dvogodišnje pivotalno ispitivanje provedeno u žena s osteoporozom u postmenopauzi (BM 16550) pokazalo je sličnu sveukupnu sigurnost primjene intravenske injekcije lijeka Bonviva 3 mg svaka tri mjeseca i peroralno primijenjene ibandronatne kiseline 2,5 mg jedanput dnevno. Ukupan udio bolesnika koji su imali nuspojave iznosio je 26,0% i 28,6% za Bonviva 3 mg injekciju primijenjenu svaka tri mjeseca nakon jedne, odnosno dvije godine. U većini slučajeva nisu uzrokovale prekid liječenja.

Nuspojave su popisane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave koje se pojavljuju u žena u postmenopauzi koje primaju Bonviva 3mg injekcije svaka 3 mjeseca ili 2,5 mg ibandronatne kiseline jedanput dnevno u ispitivanjima faze III BM 16550 i MF 4411 i nakon stavljanja lijeka na tržište.

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava		egzacerbacija astme	reakcija preosjetljivosti	anafilaktička reakcija/šok*†	
Poremećaji metabolizma i prehrane		hipokalcemija†			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja				
Poremećaji oka			upala oka*†		
Krvožilni poremećaji		flebitis/tromboflebitis			
Poremećaji probavnog sustava*	gastritis, dispepsija, proljev, bol u abdomenu, mučnina, opstipacija				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip		angioedem, edem lica, urtikarija	Stevens-Johnsonov sindrom†, multiformni eritem†, bulozni dermatitis†	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u zglobovima, bol u mišićima, bol u mišićima i kostima, bol u leđima	bol u kostima	atipične suptrahanteričke i dijafizealne frakture femura†	osteonekroza čeljusti *†, osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava skupine bisfosfonata) †	Atipični prijelomi dugih kostiju, osim femura
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bolest slična gripi *, umor	reakcija na mjestu uboda, astenija			

*Za daljnje informacije vidjeti nastavak teksta

† Zabilježeno nakon stavljanja lijeka na tržište

Opis odabranih nuspojava

Bolest slična gripi

Bolest slična gripi obuhvaća nuspojave prijavljene kao akutna reakcija ili simptomi kao što su bolovi u mišićima i zglobovima, groznica, zimica, umor, mučnina, gubitak apetita, i bolovi u kostima.

Osteonekroza čeljusti

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti, pretežno u bolesnika oboljelih od raka liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, kao što je ibandronatna kiselina (vidjeti dio 4.4). Slučajevi osteonekroze čeljusti prijavljeni su kod primjene ibandronatne kiseline nakon njezina stavljanja u promet.

Atipični subtrohanterni i dijafizni prijelomi bedrene kosti

Iako patofiziologija nije sigurna, dokazi epidemioloških studija upućuju na povećani rizik od atipičnih subtrohanternih i dijafaznih prijeloma bedrene kosti s dugotrajnim liječenjem osteoporoze u postmenopauzi bisfosfonatima, i to više od tri do pet godina upotrebe. Apsolutni rizik od atipičnih subtrohanternih i dijafaznih prijeloma dugih kostiju (nuspojava klase bisfosfonata) i dalje je vrlo nizak.

Upala oka

Događaji povezani s upalom oka poput uveitisa, episkleritisa i skleritisa zabilježeni su uz primjenu ibandronatne kiseline. U nekim slučajevima, ovi simptomi se nisu povukli sve do prekida primjene ibandronatne kiseline.

Anafilaktička reakcija/šok

Slučajevi anafilaktičke reakcije/šoka, uključujući događaje sa smrtnim ishodom, prijavljeni su u bolesnika liječenih intravenski primijenjenom ibandronatnom kiselinom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu dostupne specifične informacije o liječenju u slučajevima predoziranja lijekom Bonviva.

Na temelju poznavanja ove skupine spojeva, intravensko predoziranje može uzrokovati hipokalcijemiju, hipofosfatemiju i hipomagnezijemiju. Klinički značajno smanjene razina kalcija, fosfora i magnezija u serumu potrebno je liječiti intravenskom primjenom kalcijeva glukonata, kalijeva ili natrijeva fosfata te magnezijeva sulfata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati, ATK oznaka: M05BA06

Mehanizam djelovanja

Ibandronatna kiselina je visoko potentan bisfosfonat iz skupine bisfosfonata koji sadrže dušik, koji selektivno djeluje na koštano tkivo i ciljano inhibira aktivnost osteoklasta bez izravnog učinka na formiranje kosti. Ne interferiraju s aktivacijom osteoklasta. U postmenopauzalnih žena ibandronatna kiselina dovodi do progresivnog neto povećanja koštane mase i smanjuje incidenciju prijeloma smanjujući povećanu koštanu pregradnju na premenopauzalne vrijednosti.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinak ibandronatne kiseline je inhibicija resorpcije kosti. *In vivo*, ibandronatna kiselina sprječava eksperimentalno induciranu razgradnju kosti uzrokovanu zaustavljanjem gonadne funkcije, retinoidima, tumorima ili ekstraktima tumora. U mladih (brzorastućih) štakora također je inhibirana endogena resorpcija kosti, što dovodi do povećanja normalne koštane mase u usporedbi s neliječenim životinjama.

Životinjski modeli potvrđuju da je ibandronatna kiselina visoko potentan inhibitor osteoklastične aktivnosti. Za štakore u rastu ne postoje dokazi o oštećenoj mineralizaciji, čak i pri dozama 5000 puta većima od doze potrebne za liječenje osteoporoze.

I dnevna i intermitentna (uz produljene intervale bez doze) dugotrajna primjena u štakora, pasa i majmuna povezana je sa stvaranjem nove kosti normalne kvalitete i zadržanom ili povećanom mehaničkom čvrstoćom, čak i pri dozama unutar toksičnog raspona. U ljudi je djelotvornost dnevne i intermitentne primjene s intervalom od 9 do 10 tjedana bez primanja doze ibandronatne kiseline potvrđena kliničkim ispitivanjem (MF 4411) u kojemu je ibandronatna kiselina pokazala djelotvornost u sprečavanju prijeloma.

Ibandronatna kiselina u životinjskim modelima uzrokuje biokemijske promjene povezane s inhibicijom resorpcije kosti ovisnom o dozi, uključujući supresiju biokemijskih biljega razgradnje koštanog kolagena (kao što je deoksimiridinolin i poprečno vezani N-telopeptidi kolagena tipa I (NTX)) u urinu.

Dnevne kao i intermitentne peroralne doze (uz intervale od 9 do 10 tjedana po tromjesečju bez doze) kao i intravenske doze ibandronatne kiseline u žena u postmenopauzi proizvele su biokemijske promjene koje ukazuju na inhibiciju razgradnje kosti ovisnu o dozi.

Intravenska injekcija lijeka Bonviva smanjuje razinu C-telopeptida alfa-lanca kolagena tipa I (CTX) u serumu tijekom 3 do 7 dana od početka liječenja te razinu osteokalcina unutar 3 mjeseca.

Nakon završetka liječenja ponovno su se pojavile patološke vrijednosti povišene razgradnje kostiju koje su postojale prije liječenja, povezane s osteoporozom u postmenopauzi.

Histološka analiza biopsije kosti nakon dvije i tri godine liječenja žena u postmenopauzi dnevnim oralnim dozama ibandronatne kiseline od 2,5 mg i intermitentnim intravenskim dozama do 1 mg svaka tri mjeseca pokazala je da je kost normalne kvalitete i bez znakova poremećaja mineralizacije. Nakon dvije godine liječenja injekcijom lijeka Bonviva od 3 mg primijećeno je očekivano smanjenje koštanog metabolizma, normalna kvaliteta kosti bez znakova poremećaja mineralizacije.

Klinička djelotvornost

Neovisni faktori rizika, na primjer, niska mineralna gustoća kosti, dob, prethodni prijelomi, prijelomi u obitelji, brza koštana pregradnja i nizak indeks tjelesne mase, moraju se uzeti u obzir prilikom prepoznavanja žena s povećanim rizikom od prijeloma uzrokovanih osteoporozom.

Injekcija lijeka Bonviva od 3 mg svaka tri mjeseca

Mineralna gustoća kosti (BMD – Bone mineral density)

Dvogodišnje, randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, ispitivanje neinferiornosti (BM 16550) u žena s osteoporozom (početna T-vrijednost mineralne gustoće kosti lumbalne kralježnice manja od -2,5 SD) i u postmenopauzi (1386 žena od 55 do 80 godina) pokazalo je da intravenska injekcija lijeka Bonviva od 3 mg koja se primjenjuje svaka tri mjeseca barem jednako djelotvorna kao peroralno primijenjena ibandronatna kiselina od 2,5 mg koja se uzima jedanput dnevno. To je dokazano primarnom analizom nakon jedne godine i potvrdnom analizom nakon dvije godine (tablica 2).

Primarna analiza podataka iz ispitivanja BM 16550 nakon jedne godine i potvrdna analiza nakon dvije godine pokazale su da režim primjene injekcije od 3 mg svaka tri mjeseca nije inferioran peroralnoj

primjeni od 2,5 mg dnevno, u pogledu prosječnog povećanja BMD lumbalne kralježnice, cijelog kuka, vrata bedrene kosti i trohantera (tablica 2).

Tablica 2: Srednja relativna vrijednost promjene od početne vrijednosti BMD lumbalne kralježnice, cijelog kuka, vrata bedrene kosti i trohantera nakon jedne godine (primarna analiza) i dvije godine liječenja (populacija po protokolu) u ispitivanju BM 16550

	Podaci iz ispitivanja BM 16550 nakon jedne godine		Podaci iz ispitivanja BM 16550 nakon dvije godine	
Srednja relativna vrijednost promjena od početne vrijednosti % [95% CI]	Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno (N=377)	Injekcija lijeka Bonviva 3 mg svaka 3 mjeseca (N=365)	Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno (N=334)	Injekcija lijeka Bonviva 3 mg svaka 3 mjeseca (N=334)
BMD lumbalne kralježnice (L2-L4)	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
BMD cijelog kuka	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]
BMD vrata bedrene kosti	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
BMD trohantera	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

Nadalje, injekcija lijeka Bonviva od 3 mg svaka tri mjeseca dokazano je učinkovitija od peroralno primijenjene ibandronatne kiseline od 2,5 mg jedanput dnevno u povećanju BMD lumbalne kralježnice u prospektivno planiranoj analizi nakon jedne godine ($p < 0,001$) i nakon dvije godine ($p < 0,001$).

BMD lumbalne kralježnice u 92,1% bolesnika koji primaju injekciju od 3 mg svaka tri mjeseca povećala se ili ostala ista nakon jednogodišnjeg liječenja (bolesnici koji su odgovorili na liječenje) u usporedbi s 84,9% bolesnika koji su peroralno primali 2,5 mg jedanput dnevno ($p = 0,002$). Nakon dvogodišnjeg liječenja 92,8% bolesnika koji su primali injekcije od 3 mg te 84,7% bolesnika koji su primali peroralno liječenje od 2,5 mg imalo je povećanu ili nepromijenjenu BMD lumbalne kralježnice ($p = 0,001$).

Što se tiče vrijednosti BMD cijelog kuka, 82,3% bolesnika koji su primali injekciju od 3 mg svaka tri mjeseca, odgovorili su na liječenje nakon jedne godine, u usporedbi s 75,1% bolesnika koji su primali peroralnu dozu od 2,5 mg jedanput dnevno ($p = 0,02$). Nakon dvogodišnjeg liječenja 85,6% bolesnika koji su primali injekcije od 3 mg i 77,0% bolesnika koji su primali peroralno liječenje od 2,5 mg imalo je povećanu ili nepromijenjenu BMD cijelog kuka ($p = 0,004$).

Udio bolesnika koji je imao povećanu ili nepromijenjenu BMD lumbalne kralježnice i cijelog kuka nakon jedne godine iznosio je 76,2% u bolesnika koji su primali injekciju od 3 mg svaka tri mjeseca te 67,2% u bolesnika koji su primali peroralno liječenje od 2,5 mg jedanput dnevno ($p = 0,007$). Nakon dvije godine taj je kriterij zadovoljilo 80,1% bolesnika koji su primali injekciju lijeka Bonviva od 3 mg svaka tri mjeseca odnosno 68,8% bolesnika koji su peroralno primali lijek Bonviva od 2,5 mg jedanput dnevno ($p = 0,001$).

Biokemijski biljezi koštane pregradnje

Klinički značajna smanjenja razine CTX u serumu primijećena su u svim vremenskim razdobljima mjerenja. Nakon 12. mjeseca medijan relativne vrijednosti promjena u odnosu na početne vrijednosti iznosio je -58,6% za liječenje intravenskom injekcijom od 3 mg svaka tri mjeseca i -62,6% za peroralno liječenje dozom od 2,5 mg jedanput dnevno. Osim toga, na liječenje je odgovorilo 64,8% bolesnika koji su primali injekciju od 3 mg svaka tri mjeseca (definirano kao smanjenje od $\geq 50\%$ od početne vrijednosti), u usporedbi s 64,9% bolesnika koji su peroralno primali dozu od 2,5 mg jedanput

dnevno. Smanjenje razine CTX-a u serumu održalo se dvije godine u više od polovice bolesnika koji su odgovorili na liječenje u obje liječene skupine.

Na temelju rezultata ispitivanja BM 16550 procjenjuje se da će intravenska injekcija lijeka Bonviva od 3 mg koja se daje svaka tri mjeseca biti barem jednako djelotvorna u sprječavanju prijeloma kao peroralna doza ibandronatne kiseline od 2,5 mg koja se uzima jedanput dnevno.

Ibandronatna kiselina 2,5 mg tablete jedanput dnevno

U inicijalnom trogodišnjem randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju prijeloma (MF 4411) dokazano je da postoji statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje pojave novih prijeloma kralježaka utvrđenih rendgenski, morfometrički i klinički (tablica 3). U ovom ispitivanju ibandronatna kiselina je ispitivana u oralnoj dozi od 2,5 mg jedanput dnevno i u intermitentnoj dozi od 20 mg kao eksplorativni režim primjene. Ibandronatna kiselina se uzimala 60 minuta prije uzimanja prvog obroka ili pića (razdoblje gladovanja nakon doze). U ispitivanju su bile uključene žene od 55 do 80 godina koje su bile u postmenopauzi najmanje pet godina i u kojih je BMD lumbalne kralježnice iznosio od -2 do -5 SD manje od premenopausalne srednje vrijednosti (T vrijednost) na barem jednom kralješku [L1-L4], a koje su imale od jednog do četiri postojeća prijeloma kralježaka. Sve su bolesnice primale 500 mg kalcija i 400 IU vitamina D dnevno. Djelotvornost je procjenjivana u 2928 bolesnika. Ibandronatna kiselina 2,5 mg primijenjena dnevno pokazala je statistički značajno i medicinski relevantno smanjenje pojave novih prijeloma kralježaka. Takvo je liječenje smanjilo pojavu novih rendgenski vidljivih prijeloma kralježaka za 62% ($p=0,0001$) u razdoblju od tri godine, koliko je trajalo ispitivanje. Primijećeno je i smanjenje relativnog rizika od 61% nakon dvije godine ($p=0,0006$). Nije otkrivena statistički značajna razlika nakon jedne godine liječenja ($p=0,056$). Učinak na sprječavanje prijeloma bio je nepromjenjen za vrijeme trajanja ispitivanja. Nije bilo pokazatelja smanjenja tog učinka tijekom vremena.

Incidencija kliničkih prijeloma kralježaka također je znatno smanjena i to za 49% nakon 3 godine ($p=0,011$). Značajan učinak na prijelome kralježaka dodatno ukazuje i statistički značajno smanjenje gubitka visine u usporedbi s placebom ($p<0,0001$).

Tablica 3: Rezultati trogodišnjeg ispitivanja prijeloma iz studije MF 4411 (% , 95% CI)

	Placebo (n=974)	Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno (n=977)
Smanjenje relativnog rizika Novi prijelomi kralježaka, utvrđeni morfometrički		62% (40,9; 75,1)
Incidencija novih prijeloma kralježaka, utvrđeni morfometrički	9,56% (7,5; 11,7)	4,68% (3,2; 6,2)
Smanjenje relativnog rizika za kliničke prijelome kralježaka		49% (14,03; 69,49)
Incidencija kliničkih prijeloma kralježaka	5,33% (3,73; 6,92)	2,75% (1,61; 3,89)
BMD – srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti za lumbalnu kralježnicu nakon 3 godine	1,26% (0,8; 1,7)	6,54% (6,1; 7,0)
BMD – srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti za cijeli kuk nakon 3 godine	-0,69% (-1,0; -0,4)	3,36% (3,0; 3,7)

Učinak liječenja ibandronatne kiseline dodatno je procijenjen analizom populacijske podskupine bolesnika čija je početna T-vrijednost BMD lumbalne kralježnice bila manja od -2,5 (tablica 4). Smanjenje rizika prijeloma kralježaka odgovaralo je smanjenju zamijećenom u ukupnoj populaciji.

Tablica 4: Rezultati trogodišnjeg ispitivanja prijeloma iz ispitivanja MF 4411 (% , 95% CI) za bolesnike čija je početna T-vrijednost BMD lumbalne kralježnice bila manja od -2,5

	Placebo (n=587)	Ibandronatna kiselina 2,5 mg jedanput dnevno (n=575)
Smanjenje relativnog rizika Novi prijelomi kralježaka, utvrđeni morfometrički		59% (34,5; 74,3)
Incidencija novih prijeloma kralježaka, utvrđeni morfometrički	12,54% (9,53; 15,55)	5,36% (3,31; 7,41)
Smanjenje relativnog rizika za kliničke prijelome kralježaka		50% (9,49; 71,91)
Incidencija kliničkih prijeloma kralježaka	6,97% (4,67; 9,27)	3,57% (1,89; 5,24)
BMD – srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti za lumbalnu kralježnicu nakon 3 godine	1,13% (0,6; 1,7)	7,01% (6,5; 7,6)
BMD – srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti za cijeli kuk nakon 3 godine	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

U ukupnoj populaciji bolesnika u ispitivanju MF4411 nije uočeno smanjenje broja ne-vertebralnih prijeloma, no čini se da je dnevna doza ibandronata djelotvorna u visokorizičnoj populacijskoj podskupini (T-vrijednost BMD za vrat bedrene kosti < -3,0), u kojoj je primijećeno smanjenje rizika od ne-vertebralnih prijeloma za 69%.

Peroralno liječenje ibandronatnom kiselinom 2,5 mg tabletama jedanput dnevno dovelo je do progresivnih povećanja BMD kralježaka i ostalih dijelova skeleta.

Nakon tri godine uočeno je povećanje BMD lumbalne kralježnice u usporedbi s placebom od 5,3% i 6,5% naspram početnih vrijednosti. Povećanja mineralne gustoće kosti kuka u usporedbi s početnim vrijednostima iznosila su 2,8% za vrat bedrene kosti, 3,4% za cijeli kuk i 5,5% za trohanter.

Biokemijski biljezi koštane pregradnje (kao što je CTX u urinu i serumski osteokalcin) pokazali su očekivani obrazac snižavanja do premenopausalnih razina te su dosegli najviše sniženje tijekom 3 do 6 mjeseci primjenom 2,5 mg ibandronatne kiseline dnevno.

Klinički značajno smanjenje biokemijskih biljega koštane resorpcije od 50% primijećeno je već mjesec dana nakon početka liječenja ibandronatnom kiselinom u dozi od 2,5 mg.

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2)

Bonviva nije ispitivana na pedijatrijskoj populaciji, stoga nisu dostupni podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene u ovoj skupini bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Primarni farmakološki učinci ibandronatne kiseline na kost nisu izravno vezani uz stvarne koncentracije u plazmi, kao što su to pokazala razna ispitivanja u životinja i ljudi.

Koncentracija ibandronatne kiseline u plazmi povećava se proporcionalno dozi nakon intravenske primjene od 0,5 mg do 6 mg.

Apsorpcija

Nije primjenjivo.

Distribucija

Nakon početne sistemske izloženosti, ibandronatna kiselina se vrlo brzo veže uz kost ili se izlučuje u urin. U ljudi prividni terminalni volumen distribucije iznosi najmanje 90 l, dok se količina doze koja dopijeva do kosti procjenjuje na 40-50% cirkulirajuće doze. Vežanje na proteine plazme iznosi otprilike 85% do 87 % (određeno *in vitro* pri terapijskim koncentracijama lijeka) i stoga je mala vjerojatnost interakcije s drugim lijekovima zbog istiskivanja.

Biotransformacija

Nema dokaza da se ibandronatna kiselina metabolizira u životinja ili ljudi.

Eliminacija

Apsorbirani udio ibandronatne kiseline uklanja se iz cirkulacije koštanom apsorpcijom (što je procijenjeno na 40-50% u žena u postmenopauzi), a ostatak se nepromijenjen eliminira putem bubrega.

Raspon prividnog poluvijeka je širok, a prividni terminalni poluvijek u načelu ima raspon od 10 do 72 sata. S obzirom da izračunate vrijednosti u velikoj mjeri ovise o trajanju ispitivanja, primijenjenoj dozi te osjetljivosti metode, stvarni terminalni poluvijek vjerojatno je znatno dulji, slično drugim bisfosfonatima. Početne vrijednosti u plazmi brzo padaju, dostižući 10% vršnih vrijednosti u vremenu od 3 do 8 sati nakon intravenske odnosno peroralne primjene.

Ukupni klirens ibandronatne kiseline je nizak, s prosječnim vrijednostima u rasponu od 84 do 160 ml/min. Bubrežni klirens (oko 60 ml/min u zdravih žena u postmenopauzi) doprinosi s 50-60% ukupnom klirensu i povezan je s klirensom kreatinina. Smatra se da razlika između prividnog ukupnog i bubrežnog klirensa odražava nakupljanje u kostima.

Čini se da put izlučivanja putem bubrega ne obuhvaća poznate kisele ni bazne transportne sustave uključene u izlučivanje drugih djelatnih tvari (vidjeti dio 4.5). Osim toga, ibandronatna kiselina ne inhibira glavne izoenzime citokroma P450 u ljudskoj jetri i ne inducira jetreni P450 citokromski sustav u štakora.

Farmakokinetika posebnih skupina

Spol

Farmakokinetička svojstva ibandronatne kiseline slična su u žena i muškaraca.

Rasa

Nisu dokazane klinički značajne međuetničke razlike između Azijata i pripadnika bjelačke rase prilikom izloženosti ibandronatnoj kiselini. Vrlo je malo podataka dostupno za bolesnike afričkog podrijetla.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Bubrežni klirens ibandronatne kiseline u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega linearno je povezan s klirensom kreatinina.

Nisu potrebne prilagodbe doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina jednak ili veći od 30 ml/min).

Ispitanici s teškim zatajenjem bubrega (CL_{Cr} manji od 30 ml/min) koji su peroralno uzimali 10 mg ibandronatne kiseline svakodnevno u razdoblju od 21 dan, imali su 2 do 3 puta više koncentracije u plazmi od ispitanika s normalnom funkcijom bubrega, dok je ukupni klirens ibandronatne kiseline iznosio 44 ml/min. Nakon intravenske primjene 0,5 mg ibandronatne kiseline u bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, ukupni, bubrežni i nebubrežni klirens smanjili su se za 67%, 77% odnosno 50%. Unatoč tome nije došlo do smanjenja podnošljivosti uslijed povećane izloženosti.

Bonviva se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog ograničenih kliničkih iskustava (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Farmakokinetika ibandronatne kiseline u bolesnika s terminalnom bolešću bubrega bila je određena samo u malog broja bolesnika na hemodijalizi, a farmakokinetika ibandronatne kiseline u bolesnika koji nisu na hemodijalizi nije poznata. Zbog dostupnih ograničenih podataka ibandronatnu kiselinu ne bi trebalo primjenjivati u bolesnika s terminalnom bolešću bubrega.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2)

Ne postoje farmakokinetički podaci za ibandronatnu kiselinu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Jetra nema bitnu ulogu u klirensu ibandronatne kiseline, koja se ne metabolizira nego se uklanja putem renalne ekskrecije i unosom u kosti. Stoga nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem jetre.

Starije osobe (vidjeti dio 4.2)

U multivarijantnoj analizi nije ustanovljeno da je dob neovisni faktor za bilo koji od ispitivanih farmakokinetičkih parametara. Kako se bubrežna funkcija smanjuje s godinama, to je jedini faktor koji treba uzeti u obzir (vidjeti dio vezan uz oštećenje funkcije bubrega).

Pedijatrijska populacija (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1)

Ne postoje podaci o primjeni lijeka Bonviva u tim dobnim skupinama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksični učinci, npr. Znakovi oštećenja bubrega, zamijećeni su u pasa samo pri izloženosti dozama koje se smatraju znatno višima od maksimalno dopuštenih kod ljudi, što upućuje na malu važnost za kliničku primjenu.

Mutagenost/karcinogenost:

Nisu zamijećeni znakovi moguće karcinogenosti. U testovima genotoksičnosti nije bilo dokaza genetske aktivnosti ibandronatne kiseline.

Reproduktivna toksičnost:

Nisu provedena specifična ispitivanja za tromjesečnu primjenu. U ispitivanjima primjene svakodnevne intravenske doze nije bilo dokaza izravne toksičnosti za plod ili teratogenih učinaka ibandronatne kiseline u zečeva i štakora. Smanjeni porast tjelesne težine primijećen je u F₁ potomstvu štakora. U reproduktivnim ispitivanjima peroralne primjene na štakorima, djelovanje na plodnost obuhvaćalo je povećane preimplantacijske gubitke pri dozama od 1 mg/kg na dan i višim. U reproduktivnim ispitivanjima na štakorima koji su lijek primali intravenski, ibandronat je smanjio broj spermija pri dozama od 0,3 i 1 mg/kg na dan te smanjio plodnost u mužjaka pri dozi od 1 mg/kg na dan, a u ženki pri dozi od 1,2 mg/kg na dan. Ostale nuspojave ibandronatne kiseline opažene u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora jednake su očekivanima za bisfosfonate kao skupinu lijekova. Uključuju smanjeni broj mjesta implantacije, poremećaje prirodnog poroda (distocija) i povećanje visceralnih varijacija (sindrom bubrega, zdjelice i mokraćovoda).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
acetatna kiselina, ledena
natrijev acetat trihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Bonviva otopina za injekciju ne smije se miješati s otopinama koje sadrže kalcij kao ni s drugim lijekovima za intravensku primjenu.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka (5 ml) napravljena od bezbojnog stakla tipa I, sa sivim gumenim čepom klipa i zatvaračem vrha izrađenima od butilne gume presvučene fluororesinom, sadrži 3 ml otopine za injekciju.

Pakiranje sadrži 1 napunjenu štrcaljku i 1 injekcijsku iglu ili 4 napunjene štrcaljke i 4 injekcijske igle.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Kad se lijek primjenjuje u postojeći intravenski infuzijski put, infuzijska otopina mora biti ograničena na izotoničnu otopinu natrijeva klorida ili 50 mg/ml (5%) otopinu glukoze. To se odnosi i na otopine koje se koriste za ispiranje leptira i drugog infuzijskog pribora.

Neiskorištenu otopinu za injekciju, injekcijsku štrcaljku i iglu potrebno je odložiti u skladu s lokalnim propisima. Odlaganje lijekova u okoliš treba svesti na najmanju moguću mjeru.

Strogo je potrebno pridržavati se sljedećih naputaka vezano za korištenje i odlaganje štrcaljki i ostalog oštrog medicinskog pribora:

- Igle i štrcaljke ne smiju se ponovo upotrijebiti ni u kojem slučaju.
- Sve upotrijebljene igle i štrcaljke odložite u spremnik za odlaganje oštrih predmeta (spremnik za odlaganje koji se ne može probiti ubodima).
- Takav spremnik držite dalje od dohvata djece.
- Odlaganje spremnika s oštrim predmetima u kućni otpad treba izbjegavati.
- Puni spremnik valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima ili po naputku zdravstvenih radnika.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/265/005

EU/1/03/265/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. veljače 2004.

Datum posljednje obnove: 18. prosinca 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Filmom obložene tablete:

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

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

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki:

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.(c) stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove

- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja osigurat će implementaciju kartice s podsjetnikom za bolesnike o osteonekrozi čeljusti.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

4. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Bonviva 150 mg filmom obložene tablete
ibandronatna kiselina

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Tablete također sadrže laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za daljnje informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
1 filmom obložena tableta
3 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte sisati, žvakati niti drobiti tablete
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Jedna tableta mjesečno
Za primjenu kroz usta

Mjesec 1/ / / 3 filmom obložene tablete
Mjesec 2/ / / 3 filmom obložene tablete
Mjesec 3/ / / 3 filmom obložene tablete
Zabilježite datum kada uzimate tabletu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Bonviva 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Folija blistera

4. NAZIV LIJEKA

Bonviva 150 mg filmom obložene tablete
ibandronatna kiselina

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Bonviva 3 mg otopina za injekciju
ibandronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna napunjena štrcaljka s 3 ml otopine sadrži 3 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijeva hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži natrijev klorid, ledenu acetatnu kiselinu, natrijev acetat trihidrat, vodu za injekcije.
Vidjeti uputu o lijeku za daljnje informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 napunjena štrcaljka + 1 injekcijska igla
4 napunjene štrcaljke + 4 injekcijske igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Isključivo za intravensku primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/265/005 1 napunjena štrcaljka
EU/1/03/265/006 4 napunjene štrcaljke

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

[Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Bonviva 3 mg otopina za injekciju
ibandronatna kiselina
Samo za i.v. primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe vidjeti uputu o lijeku

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3mg/3ml

6. DRUGO

4. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Bonviva

150 mg filmom obložene tablete
ibandronatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Bonviva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Bonviva
3. Kako uzimati lijek Bonviva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Bonviva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Bonviva i za što se koristi

Bonviva pripada skupini lijekova koji se nazivaju bisfosfonati. Sadrži djelatnu tvar ibandronatnu kiselinu. Bonviva može zaustaviti gubitak kosti sprečavajući veći gubitak kosti i povećavajući masu kosti u većine žena koje je primjenjuju, čak i ako ne vide ili ne osjećaju razliku. Bonviva može smanjiti rizik za prijelom kostiju (fraktura). Dokazano je smanjenje rizika od prijeloma kralježaka, a djelotvornost u smanjenju prijeloma kuka nije pokazana.

Bonviva Vam je propisana za liječenje postmenopauzalne osteoporoze, jer imate povećani rizik od prijeloma. Osteoporoza je bolest koja dovodi do stanjenja i slabljenja kosti, a uobičajena je u žena u postmenopauzi. Nakon menopauze ženini jajnici prestaju proizvoditi ženski hormon, estrogen, koji pomaže očuvanju zdravog skeleta.

Što žena ranije uđe u menopauzu, rizik od osteoporoze je veći.

Ostali faktori koji mogu povećati rizik od osteoporoze su:

- nedovoljno kalcija i vitamina D u prehrani
- pušenje ili prekomjerno konzumiranje alkohola
- nedovoljno šetnji ili drugih fizičkih aktivnosti
- oboljeli od osteoporoze u obitelji.

Zdrav način života pomaže Vam da imate maksimalnu korist od liječenja. Takav način obuhvaća:

- uravnoteženu prehranu bogatu kalcijem i vitaminom D
- šetnje i druge fizičke aktivnosti
- nepušenje i nekonsumiranje prekomjernih količina alkohola.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Bonviva

Nemojte uzimati lijek Bonviva

- ako ste alergični na ibandronatnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6

- ako imate probleme s jednjakom/cijevi koja povezuje usta sa želucem (ezofagusom), kao što su suženje ili teškoće prilikom gutanja
- ako ne možete stajati ili uspravno sjediti neprekidno barem jedan sat (60 minuta)
- **ako imate ili ste imali u prošlosti nisku razinu kalcija u krvi.** Posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Upozorenja i mjere opreza

U bolesnika koji su primali lijek Bonviva za liječenje osteoporoze nakon njegova stavljanja na tržište, vrlo je rijetko prijavljena nuspojava koja se zove osteonekroza čeljusti (oštećenje kosti u čeljusti). Osteonekroza čeljusti može se razviti i nakon prestanka liječenja.

Važno je pokušati spriječiti razvoj osteonekroze čeljusti jer se radi o bolnom stanju koje može biti teško liječiti. Da biste smanjili rizik od razvoja osteonekroze čeljusti, morate poduzeti neke mjere opreza.

Atipični prijelomi dugih kostiju kao što je lakatna kost (lat. ulna) ili goljenična kost (lat. tibia) zabilježeni su i u bolesnika koji su dugotrajno primali terapiju Ibandronatom. Ti se prijelomi javljaju uslijed neznatne traume ili bez traume, a neki bolesnici prije potpunog prijeloma bedrene kosti osjećaju bol u području frakture.

Prije nego započnete liječenje obavijestite svog liječnika/medicinsku sestru (zdravstvenog radnika):

- ako imate bilo kakvih tegoba s ustima ili zubima, poput lošeg zdravlja zubi ili bolesti desni, ili ako planirate vaditi zub
- ako nemate osiguranu redovitu stomatološku skrb i već dugo niste bili na kontrolnom stomatološkom pregledu
- ako ste pušač (to može povećati rizik od problema sa zubima)
- ako ste se prethodno liječili bisfosfonatom (koji se koristi za liječenje ili sprječavanje koštanih poremećaja)
- ako uzimate lijekove koji se zovu kortikosteroidi (poput prednizolona ili deksametazona)
- ako bolujete od raka.

Vaš liječnik može tražiti da prije početka liječenja lijekom Bonviva obavite stomatološki pregled.

Tijekom liječenja morate održavati dobru higijenu usne šupljine (što uključuje redovito pranje zuba) i redovito odlaziti na kontrolne stomatološke preglede. Ako nosite zubnu protezu, pripazite da je pravilno namještena. Ako ste podvrgnuti liječenju zuba ili se morate podvrgnuti stomatološkom kirurškom zahvatu (npr. Vađenju zuba), obavijestite svog liječnika o liječenju zuba i recite svom stomatologu da se liječite lijekom Bonviva.

Odmah se obratite svom liječniku i stomatologu ako primijetite bilo kakve tegobe s ustima ili zubima, poput rasklimanih zuba, boli ili oticanja, ranica koje ne cijele ili iscjotka, jer bi to mogli biti znakovi osteonekroze čeljusti.

Neki ljudi trebaju biti osobito oprezni pri uzimanju lijeka Bonviva. Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Bonviva:

- ako imate poremećaj metabolizma minerala (kao što je nedostatak vitamina D)
- ako Vam bubrezi ne rade normalno
- ako imate problema s gutanjem ili probavom.

Mogu se javiti iritacija, upala ili vrijed jednjaka/cijevi koja povezuje usta sa želucem (ezofagus), često sa simptomima jake boli u prsima, jake boli nakon gutanja hrane i/ili pića, jake mučnine ili povraćanja, osobito ako ne popijete punu čašu vode i/ili ako legnete unutar jednog sata nakon uzimanja lijeka Bonviva. Ako se ovi simptomi pojave, prekinite uzimati lijek Bonviva i odmah se obratite svom liječniku (vidjeti dio 3).

Djeca i adolescenti

Nemojte davati lijek Bonviva djeci ni adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i Bonviva

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, osobito:

- **dotatke koji sadrže kalcij, magnezij, željezo ili aluminij** jer mogu utjecati na učinke lijeka Bonviva.
- acetilsalicilatnu kiselinu i druge nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID) (uključujući ibuprofen, diklofenaknatrij i naproksen) koji mogu nadražiti želudac i crijeva. Bonviva može dovesti do jednake reakcije. Stoga budite osobito oprezni ako tijekom uzimanja lijeka Bonviva uzimate i lijekove protiv bolova ili upale.

Kada progutate svoju mjesečnu tabletu Bonviva, **pričekajte jedan sat prije uzimanja bilo kojeg drugog lijeka**, uključujući tablete za probavne smetnje te preparate koji sadrže kalcij, ili vitamine.

Bonviva s hranom i pićem

Ne uzimajte lijek Bonviva s hranom. Bonviva je manje učinkovita ako se uzme s hranom. **Možete piti samo vodu, ali ne druge vrste pića.**

Nakon što uzmete lijek Bonviva, pričekajte 1 sat prije prvoga obroka i daljnjih pića (vidjeti dio 3. Kako uzimati lijek Bonviva)

Trudnoća i dojenje

Bonviva je namijenjena samo za žene u postmenopauzi i ne smiju je uzimati žene koje još mogu imati djecu.

Ne uzimajte lijek Bonviva ako ste trudni ili dojite.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete upravljati vozilima i strojevima jer se očekuje da Bonviva ne utječe ili zanemarivo utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Bonviva sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite ili ne možete probaviti neke šećere (npr. Ako patite od nepodnošenja galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili imate problema s apsorpcijom glukoze i galaktoze), posavjetujte se sa svojim liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati lijek Bonviva

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uobičajena doza je jedna tableta lijeka Bonviva mjesečno.

Uzimanje mjesečne tablete

Važno je pažljivo se pridržavati sljedećih uputa. One Vam pomažu u pravilnom uzimanju Bonviva tableta i njihovu brzom dolasku u želudac čime je smanjena mogućnost pojave nadražaja.

- **Uzimajte jednu tabletu Bonviva 150 mg jedanput mjesečno.**
- **Odaberite jedan dan u mjesecu** koji ćete lako zapamtiti. Odaberite ili isti datum (npr. 1. u mjesecu) ili isti dan (npr. Prva nedjelja u mjesecu) na koji ćete uzimati tabletu Bonviva. Odaberite datum koji će najbolje odgovarati Vašim uobičajenim navikama.
- Uzmite tabletu Bonviva **najmanje 6 sati nakon** zadnjeg jela ili pića, osim vode.

- Tabletu Bonviva uzmite
 - **nakon ustajanja ujutro**
 - **prije nego pojedete ili popijete nešto** (na prazan želudac)
- **Progutajte tabletu uz punu čašu vode** (najmanje 180 ml).

Ne uzimajte tabletu s vodom koja ima visoku koncentraciju kalcija, voćnim sokom ili bilo kojim drugim pićem. Ako postoji sumnja povezana s potencijalno visokim razinama kalcija u pitkoj vodi (tvrda voda), preporučuje se koristiti flaširanu vodu s niskim udjelom minerala.

- **Tabletu progutajte cijelu** — nemojte je žvakati, drobiti ili otapati u ustima.
- **Sljedeći sat (60 minuta) nakon uzimanja tablete**
 - **nemojte leći**; ukoliko ne ostanete u uspravnom položaju (stajati ili uspravno sjediti), dio lijeka može se vratiti u jednjak



- **nemojte ništa jesti**



- **nemojte ništa piti** (osim vode, ako trebate)
- **nemojte uzimati druge lijekove.**
- Nakon jednog sata, možete konzumirati svoje prvo jelo ili piće toga dana. Ako želite, nakon jela možete leći ili uzeti druge lijekove koje morate uzeti.

Nastavljanje uzimanja lijeka Bonviva

Važno je uzimati lijek Bonviva svaki mjesec, dok god Vam to propisuje Vaš liječnik. Nakon 5 godina primjene lijeka Bonviva posavjetujte se sa svojim liječnikom o tome trebate li ga nastaviti uzimati.

Ako uzmete više lijeka Bonviva nego što ste trebali

Ako ste greškom uzeli više od jedne tablete, **popijte cijelu čašu mlijeka i odmah konzultirajte svog liječnika.**

Nemojte izazivati povraćanje i nemojte leći jer bi Bonviva mogla nadražiti jednjak.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Bonviva

- Ako zaboravite uzeti tabletu ujutro na odabrani dan, **nemojte je uzimati kasnije toga istog dana.** Umjesto toga, provjerite svoj kalendar i utvrdite kada Vam je sljedeća doza na rasporedu:

- **Ako ste zaboravili uzeti tabletu na odabran dan, a sljedeću dozu trebate uzeti za samo 1 do 7 dana...**

Nikada ne smijete uzeti dvije tablete lijeka Bonviva u istome tjednu. Pričekajte do datuma uzimanja sljedeće doze označene u Vašem kalendaru i uzmite je kao i obično; zatim ponovno počnite uzimati jednu tabletu jednom mjesečno na onaj dan u mjesecu koji ste označili u kalendaru.

- **Ako ste zaboravili uzeti tabletu na odabran dan, a sljedeću dozu trebate uzeti za više od 7 dana...**
Uzmite jednu tabletu prvo sljedeće jutro nakon što ste se sjetili da ste zaboravili uzeti propisanu dozu; zatim ponovno počnite uzimati jednu tabletu mjesečno na onaj dan u mjesecu koji ste označili u kalendaru.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite medicinskoj sestri ili liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda će Vam biti potrebno hitno liječenje:

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- jaka bol u prsima, jaka bol nakon gutanja hrane ili pića, jaka mučnina ili povraćanje, otežano gutanje. Možda imate jaku upalu jednjaka/cijevi koja povezuje usta sa želucem, možda s ranama i suženjem jednjaka/cijevi koja povezuje usta sa želucem.

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- svrbež, oticanje lica, usana, jezika i grla, uz otežano disanje
- bol u oku ili upala oka koji ne prestaju
- novonastala bol, slabost ili nelagoda u bedru, kuku ili preponama. To mogu biti rani znakovi mogućeg neuobičajenog prijeloma bedrene kosti.

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)

- bol ili rana u ustima ili čeljusti. To mogu biti rani znakovi teških problema čeljusne kosti (nekroze, tj. Odumiranja koštanog tkiva)
- obratite se liječniku ako imate bol u uhu, iscjedak iz uha i/ili infekciju uha. To mogu biti znakovi oštećenja kosti u uhu
- ozbiljna alergijska reakcija koja može biti opasna po život
- teške kožne nuspojave.

Ostale moguće nuspojave

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- žgaravica, nelagoda pri gutanju, bol u trbuhu (može biti posljedica upale želuca), probavne smetnje, mučnina, proljev (osjetljiva crijeva)
- grčevi mišića, ukočenost zglobova ili udova
- simptomi nalik gripi, uključujući vrućicu, tresavicu i drhtanje, osjećaj nelagode, bol u kostima, mišićima i zglobovima. Obratite se medicinskoj sestri ili liječniku ako se neki od tih simptoma pojača ili traje dulje od nekoliko dana
- osip.

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- omaglica
- nadutost (vjetровi, osjećaj nadimanja)

- bol u leđima
- osjećaj umora i iscrpljenosti
- napadaji astme
- simptomi niske razine kalcija u krvi (hipokalcemija) uključujući grčeve u mišićima ili spazme i/ili osjećaj trnaca u prstima ili oko usta.

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- upala dvanaesnika (prvog dijela crijeva), koja uzrokuje bol u želucu
- koprivnjača.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Bonviva

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Nema posebnih uvjeta čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Bonviva sadrži

- Djelatna tvar je ibandronatna kiselina. Jedna tableta sadrži 150 mg ibandronatne kiseline (u obliku natrijevog hidrata).
- Drugi sastojci su:

jezgra tablete: laktoza hidrat, povidon, celuloza mikrokristalična, krosповidon, pročišćena stearatna kiselina, bezvodni koloidni silicijev dioksid

ovojnica tablete: hipromeloza, titanijev dioksid (E 171), talk, makrogol 6000

Kako Bonviva izgleda i sadržaj pakiranja

Bonviva tablete su bijele do gotovo bijele boje, duguljastog oblika i s utisnutim “BNVA” s jedne strane i brojkom “150” s druge strane. Tablete su dostupne u blister pakiranjima s 1 ili 3 tablete. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja

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

Danska

Proizvođač

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

PLANIRANJE VREMENA UZIMANJA LIJEKA BONVIVA

Doza koju trebate uzimati je jedna tableta Bonviva mjesečno. Odaberite dan u mjesecu koji ćete lako zapamtiti:

- isti datum (na primjer prvi dan u mjesecu)
- ili isti dan (na primjer prvu nedjelju u mjesecu).

Vrlo je važno da lijek Bonviva uzimate svakog mjeseca.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Bonviva 3 mg otopina za injekciju ibandronatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Bonviva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Bonviva
3. Kako ćete primati lijek Bonviva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Bonviva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Bonviva i za što se koristi

Bonviva pripada skupini lijekova koji se nazivaju bisfosfonati. Sadrži djelatnu tvar ibandronatnu kiselinu.

Bonviva može zaustaviti gubitak kosti sprečavajući veći gubitak kosti i povećavajući masu kosti u većine žena koje je primjenjuju, čak i ako ne vide ili osjećaju razliku. Bonviva može smanjiti rizik prijeloma kostiju (fraktura). Dokazano je smanjenje rizika od prijeloma kralježaka, a djelotvornost u smanjenju prijeloma kuka nije pokazana.

Bonviva Vam je propisana za liječenje postmenopauzalne osteoporoze, jer imate povećani rizik od prijeloma kostiju. Osteoporoza je bolest koja dovodi do stanjenja i slabljenja kosti, a uobičajena je u žena u postmenopauzi. Nakon menopauze ženini jajnici prestaju proizvoditi ženski hormon, estrogen, koji pomaže očuvanju zdravog skeleta. Što žena ranije uđe u menopauzu, rizik od osteoporoze je veći.

Ostali faktori koji mogu povećati rizik od osteoporoze su:

- nedovoljno kalcija i vitamina D u prehrani
- pušenje ili prekomjerno konzumiranje alkohola
- nedovoljno šetnji ili drugih fizičkih aktivnosti
- oboljeli od osteoporoze u obitelji.

Zdrav način života pomaže Vam da imate maksimalnu korist od liječenja. Takav način obuhvaća:

- uravnoteženu prehranu bogatu kalcijem i vitaminom D
- šetnje i druge fizičke aktivnosti
- nepušenje i nekonsumiranje prekomjernih količina alkohola.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Bonviva

Nemojte primiti lijek Bonviva

- **ako imate ili ste imali u prošlosti nisku razinu kalcija u krvi.** Posavjetujte se s liječnikom
- ako ste alergični na ibandronatnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6.

Upozorenja i mjere opreza

U bolesnika koji su primali lijek Bonviva za liječenje osteoporoze nakon njegova stavljanja na tržište, vrlo je rijetko prijavljena nuspojava koja se zove osteonekroza čeljusti (oštećenje kosti u čeljusti). Osteonekroza čeljusti može se razviti i nakon prestanka liječenja.

Važno je pokušati spriječiti razvoj osteonekroze čeljusti jer se radi o bolnom stanju koje može biti teško liječiti. Da biste smanjili rizik od razvoja osteonekroze čeljusti, morate poduzeti neke mjere opreza.

Atipični prijelomi dugih kostiju kao što je lakatna kost (lat. ulna) ili goljenična kost (lat. tibia) zabilježeni su i u bolesnika koji su dugotrajno primali terapiju Ibandronatom. Ti se prijelomi javljaju uslijed neznatne traume ili bez traume, a neki bolesnici prije potpunog prijeloma bedrene kosti osjećaju bol u području frakture.

Prije nego započnete liječenje, obavijestite svog liječnika/medicinsku sestru (zdravstvenog radnika):

- ako imate bilo kakvih tegoba s ustima ili zubima, poput lošeg zdravlja zubi ili bolesti desni, ili ako planirate vaditi zub
- ako nemate osiguranu redovitu stomatološku skrb i već dugo niste bili na kontrolnom stomatološkom pregledu
- ako ste pušač (to može povećati rizik od problema sa zubima)
- ako ste se prethodno liječili bisfosfonatom (koji se koristi za liječenje ili sprječavanje koštanih poremećaja)
- ako uzimate lijekove koji se zovu kortikosteroidi (poput prednizolona ili deksametazona)
- ako bolujete od raka.

Vaš liječnik može tražiti da prije početka liječenja lijekom Bonviva obavite stomatološki pregled.

Tijekom liječenja morate održavati dobru higijenu usne šupljine (što uključuje redovito pranje zuba) i redovito odlaziti na kontrolne stomatološke preglede. Ako nosite zubnu protezu, pripazite da je pravilno namještena. Ako ste podvrgnuti liječenju zuba ili se morate podvrgnuti stomatološkom kirurškom zahvatu (npr. vađenju zuba), obavijestite svog liječnika o liječenju zuba i recite svom stomatologu da se liječite lijekom Bonviva.

Odmah se obratite svom liječniku i stomatologu ako primijetite bilo kakve tegobe s ustima ili zubima, poput rasklimanih zuba, boli ili oticanja, ranica koje ne cijele ili iscjetka, jer bi to mogli biti znakovi osteonekroze čeljusti.

Neki bolesnici trebaju biti osobito oprezni kod primjene lijeka Bonviva. Obratite se svom liječniku prije nego primite lijek Bonviva:

- ako imate ili ste ikada imali problema s bubrezima, zatajenjem bubrega, ili ako ste išli na dijalizu te ako imate bilo koju drugu bolest koja može utjecati na bubrege
- ako imate poremećaj metabolizma minerala (kao što je nedostatak vitamina D)
- za vrijeme liječenja lijekom Bonviva neophodno je uzimati preparate s kalcijem i vitaminom D. Obavijestite liječnika ako to ne možete učiniti.
- ako imate problema sa srcem i liječnik Vam je preporučio da ograničite dnevni unos tekućine.

U bolesnika koji primaju ibandronatnu kiselinu intravenski prijavljeni su slučajevi ozbiljnih alergijskih reakcija, ponekad sa smrtnim ishodom. Ako se pojavi neki od sljedećih simptoma: nedostatak zraka/otežano disanje, osjećaj stezanja u grlu, oticanje jezika, omaglica, osjećaj da ćete izgubiti svijest, crvenilo ili oticanje lica, osip po tijelu, mučnina i povraćanje, morate na to odmah upozoriti svog liječnika ili medicinsku sestru (vidjeti dio 4.).

Djeca i adolescenti

Bonviva se ne smije davati djeci ni adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i Bonviva

Obavijestite svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Bonviva je namijenjena samo za žene u postmenopauzi i ne smiju je uzimati žene koje još mogu imati djecu.

Ne smijete primjenjivati lijek Bonviva ako ste trudni ili dojite.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete upravljati vozilima i strojevima jer se očekuje da Bonviva ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Bonviva sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi (3 ml), odnosno zanemarive količine natrija.

3. Kako ćete primiti lijek Bonviva

Preporučena doza lijeka Bonviva za intravensku injekciju (injekciju u venu) iznosi 3 mg (1 napunjena štrcaljka) jedanput svaka tri mjeseca.

Injekciju u venu mora dati liječnik ili kvalificiran zdravstveni radnik. Nemojte sami sebi davati injekciju.

Otopina za injekciju mora se dati isključivo u venu i niti na jedno drugo mjesto na tijelu.

Nastavljanje primjene lijeka Bonviva

Da biste imali koristi od liječenja, važno je da nastavite primiti injekcije svaka tri mjeseca sve dok Vam ih liječnik propisuje. Bonviva liječi osteoporozu onoliko dugo koliko primete liječenje, iako sami nećete moći vidjeti ni osjetiti razliku. Nakon 5 godina primjene lijeka Bonviva posavjetujte se sa svojim liječnikom o tome trebate li ga nastaviti primiti.

Za vrijeme liječenja neophodno je uzimati preparate s kalcijem i vitaminom D koje Vam je preporučio liječnik.

Ako primijenite više lijeka Bonviva nego što ste trebali

Može se smanjiti razina kalcija, fosfora ili magnezija u krvi. Vaš liječnik može poduzeti potrebne mjere za rješavanje tih poremećaja i može Vam dati injekciju s tim mineralima.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Bonviva

Morate se javiti liječniku i primiti sljedeću injekciju što je prije moguće. Nakon toga vratite se režimu primanja injekcije svaka tri mjeseca, brojeći od datuma posljednje primljene injekcije.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite medicinskoj sestri ili liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda će Vam biti potrebno hitno liječenje:

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- svrbež, oticanje lica, usana, jezika i grla, uz otežano disanje
- bol u oku ili upala oka koji ne prestaju (ako traju dulje)

- novonastala bol, slabost ili nelagoda u bedru, kuku ili preponama. To mogu biti rani znakovi mogućeg neuobičajenog prijeloma bedrene kosti

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)

- bol ili rana u ustima ili čeljusti. To mogu biti rani znakovi teških problema čeljusne kosti (nekroze, tj. odumiranja koštanog tkiva)
- obratite se liječniku ako imate bol u uhu, iscjedak iz uha i/ili infekciju uha. To mogu biti znakovi oštećenja kosti u uhu
- ozbiljna alergijska reakcija koja može biti opasna po život (vidjeti dio 2.)
- teške kožne nuspojave.

Ostale moguće nuspojave

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- bol u želucu (poput gastritisa) ili bol u trbuhu, probavne smetnje, mučnina, proljev (osjetljiva crijeva) ili zatvor
- bol u mišićima, zglobovima ili leđima
- osjećaj umora i iscrpljenosti
- simptomi nalik gripi, uključujući vrućicu, tresavicu i drhtanje, osjećaj nelagode, bol u kostima, mišićima i zglobovima. Obratite se medicinskoj sestri ili liječniku ako se neki od tih simptoma pojača ili traje dulje od nekoliko dana
- osip.

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- upala vene
- bol ili ozljeda na mjestu injekcije
- bol u kostima
- osjećaj slabosti
- napadaji astme
- simptomi niske razine kalcija u krvi (hipokalcemija) uključujući grčeve u mišićima ili spazme i/ili osjećaj trnaca u prstima ili oko usta.

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- koprivnjača.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Bonviva

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i štrcaljki iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Osoba koja primjenjuje injekciju treba baciti neiskorištenu otopinu i staviti korištenu štrcaljku i iglu u odgovarajući spremnik za otpad.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Bonviva sadrži

- Djelatna tvar je ibandronatna kiselina. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 3 mg ibandronatne kiseline u 3 ml otopine (u obliku natrijevog hidrata).
- Drugi sastojci su natrijev klorid, acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat i voda za injekcije.

Kako Bonviva izgleda i sadržaj pakiranja

Bonviva 3 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki bistra je i bezbojna otopina. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 3 ml otopine. Bonviva je dostupna u pakiranju od 1 napunjene štrcaljke i 1 injekcijske igle ili 4 napunjene štrcaljke i 4 injekcijske igle.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Dodatne informacije potražite u Sažetku opisa svojstava lijeka.

Primjena Bonviva 3 mg otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki:

Bonviva 3 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki injicira se intravenski u trajanju od 15 do 30 sekundi.

Otopina je nadražujuća pa je potrebno strogo se pridržavati isključivo intravenskog puta primjene. Ako nehotice injicirate otopinu u tkivo oko vene, bolesnik može osjetiti lokalnu iritaciju, bol i upalu na mjestu primjene injekcije.

Bonviva 3 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki **ne smije** se miješati s otopinama koje sadrže kalcij (kao što je Ringerova otopina s laktatom i heparinkalcij) kao ni s drugim lijekovima koji se primjenjuju intravenski. Kada se Bonviva primjenjuje putem postojećeg intravenskog infuzijskog puta, infuzijska otopina mora biti ograničena na izotoničnu otopinu natrijeva klorida ili 50 mg/ml (5%) otopinu glukoze.

Propuštena doza:

Ako je doza propuštena, injekcija se mora primijeniti što je prije moguće. Nakon toga injekciju treba dati svaka tri mjeseca, brojeći od dana posljednje primljene injekcije.

Predoziranje:

Nisu dostupni specifični podaci o liječenju u slučajevima predoziranja lijekom Bonviva.

Na temelju poznavanja ove skupine spojeva, intravensko predoziranje može izazvati hipokalcijemiju, hipofosfatemiju i hipomagnezijemiju, što može uzrokovati paresteziju. U teškim slučajevima može biti potrebna intravenska infuzija odgovarajućih doza kalcijeva glukonata, kalijeva ili natrijeva fosfata te magnezijeva sulfata.

Općeniti savjet:

Bonviva 3 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki može, poput ostalih bisfosfonata koji se primjenjuju intravenski, izazvati prolazno smanjenje vrijednosti kalcija u serumu.

Hipokalcijemiju i ostale poremećaje metabolizma kostiju i minerala potrebno je procijeniti i učinkovito liječiti prije početka terapije injekcijama lijeka Bonviva. Za sve bolesnike važno je da uzimaju odgovarajuće količine kalcija i vitamina D. Svi bolesnici moraju primiti dodatne količine kalcija i vitamina D.

Bolesnike s pratećim bolestima ili one koji koriste lijekove koji mogu imati štetne učinke na bubrege, potrebno je tijekom liječenja redovito kontrolirati u skladu s načelima dobre kliničke prakse.

Neiskorištenu otopinu za injekciju kao i korištenu štrcaljku i iglu potrebno je odložiti u skladu s lokalnim propisima.

Prilog IV.
Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za ibandronatnu kiselinu, natrijev ibandronat, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o hipokalcemiji iz spontanijh prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, pozitivan *dechallenge* i činjenicu da je hipokalcemija identificirani rizik za ibandronatnu kiselinu, PRAC smatra da je uzročna povezanost između ibandronatne kiseline i hipokalcemije utvrđena. PRAC je zaključio da je informacije o lijeku za lijekove koji sadrže ibandronatnu kiselinu (indikacija za osteoporozu (Bonviva)) potrebno u skladu s tim izmijeniti.

Potrebno je ažurirati odlomak 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka radi dodavanja hipokalcemije kao nuspojave s učestalošću "manje često". Uputu o lijeku potrebno je ažurirati u skladu s tim.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC-a.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za ibandronatnu kiselinu, natrijev ibandronat, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) ibandronatnu kiselinu, natrijev ibandronat nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.