

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bonviva 150 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg ibandrono rūgšties (natrio druskos monohidrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:
sudėtyje yra 154,6 mg bevandenės laktozės (atitinka 162,75 mg laktozės monohidrato).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Baltos arba labai šviesios, pailgos tabletės, vienoje pusėje pažymėtos ženklų „BNVA“, kitoje pusėje - „150“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Moterų po menopauzės, kurioms padidėjusi kaulų lūžių rizika (žr. 5.1 skyrių), osteoporozės gydymas. Įrodytas efektyvumas mažinant stuburo slankstelių lūžių riziką, efektyvumas mažinant šlaunikaulio kaklelio lūžių riziką nenustatytas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra viena 150 mg plėvele dengta tabletė per mėnesį. Rekomenduojama tabletę išgerti tą pačią kiekvieno mėnesio dieną.

Bonviva tabletes vartoti ryte nevalgius (bent 6 valandas), o išgėrus tabletę, nevalgyti ir negerti (išskyrus vandenį), taip pat nevertoti kitų medicininių produktų ir papildų (pavyzdžiui, kalcio) bent 1 valandą (žr. 4.5 skyrių):

Praleidę vaisto dozę pacientai turėtų išgerti vieną Bonviva 150 mg tabletę kitos dienos ryte po to, kai prisiminė, išskyrus tuos atvejus, kai iki kitos dozės pagal planą liko mažiau nei 7 dienos. Tada pacientai turėtų toliau vartoti vaistą vieną kartą per mėnesį, tomis dienomis, kurios buvo numatytos iš pradžių.

Jeigu iki kitos dozės pagal planą liko mažiau nei 7 dienos, pacientai turėtų palaukti iki ateis laikas kitai dozei ir toliau vartoti po vieną tabletę kas mėnesį, taip, kaip buvo numatyta iš pradžių.

Negalima vartoti dviejų tablečių per vieną savaitę.

Pacientams, kurie negauna pakankamai kalcio ir (ar) vitamino D su maistu, šių medžiagų skirti papildomai (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Optimali osteoporozės gydymo bisfosfonatais trukmė nėra nustatyta. Gydymo pratęsimo būtinybę, remiantis Bonviva gydymo nauda ir galima rizika konkrečiam pacientui, reikia vertinti periodiškai, ypač praėjus 5 ar daugiau gydymo metų.

Specialios pacientų grupės

Pacientams, kuriems yra inkstų sutrikimas

Pacientams, kurių kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min, Bonviva skirti nerekomenduojama, nes klinikinės patirties nepakanka (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Dozės nereikia koreguoti pacientams, kuriems yra nedidelis ar vidutinis inkstų sutrikimas, kai kreatinino klirensas 30 ml/min ar didesnis.

Pacientams, kuriems yra kepenų sutrikimas

Manoma, kad dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Senyviems pacientams (vyresniems nei 65 metų)

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Bonviva nėra skirtas jaunesniems kaip 18 metų vaikams, o Bonviva tyrimai šioje populiacijoje neatlikti (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

- Tabletę reikia nuryti nepažeistą, užgerti stikline vandens (nuo 180 ml iki 240 ml) stovint arba tiesiai sėdint. Negalima užgerti vandeniu, kuriame yra didelė kalcio koncentracija. Jeigu manote, kad vandentiekio vandenyje gali būti didelė kalcio koncentracija (kietas vanduo), tuomet patartina vartoti mažos mineralizacijos buteliuose išpilstytą vandenį.
- Išgėrus Bonviva, negalima atsigulti 1 valandą.
- Bonviva galima užgerti tik vandeniu.
- Pacientams negalima tablečių kramtyti ar čiulpti, nes gali išopėti burna bei ryklė.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas ibandrono rūgščiai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai
- Hipokalcemija
- Stemplės ištuštėjimo trukmę ilginantys stemplės sutrikimai, tokie kaip striktūra ar achalazija.
- Negalėjimas bent 60 minučių išbūti vertikaloje padėtyje stovint ar sėdint.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hipokalcemija

Jei yra hipokalcemija, ją reikia koreguoti prieš pradedant gydymą Bonviva. Kiti kaulų ir mineralų metabolizmo sutrikimai turi būti veiksmingai gydomi. Svarbu, kad visi pacientai vartotų tinkamą kalcio ir vitamino D kiekį.

Virškinimo trakto sudirginimas

Geriamieji bisfosfonatai gali vietiškai dirginti viršutinės virškinimo trakto dalies gleivinę. Dėl šio galimo dirginančio poveikio ir galimo gretutinių ligų pablogėjimo reikia būti atsargiems Bonviva skiriant pacientams, sergantiems viršutinės virškinimo trakto dalies ligomis, pvz., patvirtinta *Barrett'o* stemple, disfagija, kitomis stemplės ligomis, gastritu, duodenitu ar opomis.

Geriamaisiais bisfosfonatais gydytiems pacientams buvo pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, tokios kaip ezofagitas, stemplės opos ar erozijos, kurie kai kuriais atvejais buvo sunkūs ir reikalaujantys hospitalizacijos, retais atvejais pasireiškė kraujavimu arba sąlygojo stemplės susiaurėjimą ar prakiurimą. Nustatyta, kad sunkių stemplės nepageidaujamų reakcijų pavojus yra didesnis pacientams, kurie nesilaiko dozavimo rekomendacijų ir (arba), pasireiškus simptomams, verčiantiems galvoti apie stemplės sudirginimą, geriamuosius bisfosfonatus toliau vartoja. Pacientai turi kreipti ypatingą dėmesį į dozavimą ir būti pajėgūs laikytis ten pateiktų nurodymų (žr. 4.2 skyrių).

Gydytojai turi budriai reaguoti į visus požymius ar simptomus, rodančius galimą stemplės reakciją į gydymą, o pacientai turi žinoti, kad atsiradus rijimo sutrikimams, skausmui ryjant, skausmui už

krūtinkaulio, paūmėjus ar pirmą kartą atsiradus rėmeniui, nutrauktą Bonviva vartojimą ir kreiptųsi į medikus.

Nors ir kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu padidėjusio pavojaus nenustatyta, tačiau vartojusiems geriamuosius bisfosfonatus jiems jau esant rinkoje pastebėtos skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opos, kai kuriais atvejais sunkios ir su komplikacijomis.

Bisfosfonatai ir nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo dirgina virškinimo traktą, todėl kartu juos vartoti atsargiai.

Žandikaulio osteonekrozė

Vaistui jau esant rinkoje yra pastebėta labai retų žandikaulio osteonekrozės (ŽON) atvejų pacientams, kurie Bonviva buvo gydomi nuo osteoporozės (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kurių burnoje yra neužgijusių atvirų minkštųjų audinių pažeidimų, gydymo ar naujo gydymo kurso pradžią reikia atidėti.

Prieš gydymą Bonviva rekomenduojama iširti lydinčių rizikos veiksnių turinčių pacientų dantų būklę ir taikyti profilaktinį gydymą, remiantis individualiu naudos ir rizikos įvertinimu.

Rizikos veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti vertinant paciento riziką susirgti ŽON, yra šie:

- stiprumas kaulų rezorbciją slopinančio vaisto (didesnę riziką kelia labai stiprūs junginiai), vartojimo būdas (didesnė rizika kyla vartojant parenteraliai) ir kaulų rezorbcijos terapijos sukauptoji dozė;
- vėžio liga, lydinčios patologinės būklės (pvz., anemija, koaguliacijos sutrikimai, infekcija), rūkymas;
- gretutinis gydymas kortikosteroidais, chemoterapija, angiogenezės inhibitoriais, galvos ir kaklo radioterapija;
- prasta burnos higiena, periodonto ligos, blogai pritaikyti protezai, buvusios dantų ligos, invazinės odontologinės procedūros, pvz., danties traukimas.

Gydymo Bonviva metu visi pacientai turi būti skatinami palaikyti gerą burnos higieną, reguliariai tikrintis dantis ir iš karto pranešti apie visus burnos simptomus, tokius kaip dantų išklėbimas, skausmas ar patinimas, negyjančios opos ar išskyros. Gydymo metu invazines dantų gydymo procedūras galima atlikti nuodugniai apsvarsčius ir kuo toliau nuo Bonviva vartojimo vietos.

Pacientų, kuriems atsirado ŽON, gydymo planas turi būti parengtas glaudžiai bendradarbiaujant gydančiam gydytojui ir gydytojui odontologui ar burnos chirurgui, turinčiam ŽON gydymo patirties. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų gydymo Bonviva laikinai nutraukti, jeigu įmanoma, kol būklė pagerės ar susiję rizikos veiksniai bus sušvelninti.

Išorinio klausomojo kanalo osteonekrozė

Gydant bisfosfonatais yra pastebėta išorinio klausomojo kanalo osteonekrozės atvejų, daugiausia susijusių su ilgalaikiu gydymu. Galimi išorinio klausomojo kanalo osteonekrozės rizikos veiksniai yra steroidų vartojimas, chemoterapija ir (arba) vietiniai rizikos veiksniai, tokie kaip infekcija ar trauma. Bisfosfonatais gydomiems pacientams, kuriems pasireiškia ausų simptomų, įskaitant lėtines ausų infekcijas, turi būti apsvarstyta išorinio klausomojo kanalo osteonekrozės galimybė.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

Gydant bisfosfonatais buvo pastebėti atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ar diafizės lūžiai, visų pirma ilgai nuo osteoporozės gydytiems pacientams. Šie skersiniai ar trumpi įstrižiniai lūžiai gali pasireikšti bet kurioje šlaunikaulio vietoje – nuo pat mažojo gūbrio iki pat virškrumplinės keteros. Šie lūžiai įvyksta po mažos traumos arba ne dėl jos, o kai kurie pacientai kelias savaites ar mėnesius iki pilno šlaunikaulio lūžio jaučia šlaunies ar kirkšnies skausmą, dažnai susijusį su stresinių lūžių radiologiniais požymiais. Lūžiai dažnai būna abipusiai, todėl reikia iširti bisfosfonatais gydomų pacientų, kuriems yra lūžęs šlaunikaulio kūnas, priešingos pusės šlaunikaulį. Be to, buvo pastebėtas blogas tokių lūžių gijimas. Reikia apsvarstyti, ar pacientams, kuriems įtariamas atipinis šlaunikaulio lūžis, gydymo bisfosfonatais nevertėtų nutraukti, kol jam individualiai bus įvertintas naudos ir rizikos santykis.

Pacientams reikia patarti, kad bisfosfonatų vartojimo metu praneštų apie bet koki šlaunies, klubo ar kirkšnies skausmą, o visus pacientus, kuriems pasireiškia tokie simptomai, reikia ištirti, ar jie nepatyrė nepilno šlaunikaulio lūžio (žr. 4.8 skyrių).

Atipiniai kitų ilgųjų kaulų lūžiai

Ilgai gydomiems pacientams taip pat buvo pastebėta atipinių kitų ilgųjų kaulų, pavyzdžiui, alkūnkaulio ir blauzdikaulio, lūžių. Kaip ir atipiniai šlaunikaulio lūžiai, šie lūžiai įvyksta po mažos traumos arba ne dėl jos, o kai kurie pacientai jaučia prodrominį skausmą prieš įvykstant pilnam lūžiui. Kai lūžta alkūnkaulis, tai gali būti susiję su pasikartojančia stresine apkrova dėl ilgalaikio pagalbinių vaikščiojimo priemonių naudojimo (žr. 4.8 skyrių).

Inkstų sutrikimas

Kadangi klinikinės patirties yra nedaug, Bonviva nerekomenduojama pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis už 30 ml/min (žr. 5.2 skyrių).

Galaktozės netoleravimas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Pacientams, kuriems yra retų paveldimų sutrikimų: galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės trūkumas ar gliukozės-galaktozės malabsorbcija, šio vaistinio preparato vartoti negalima.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinio preparato sąveika su maistu

Maistas dažniausiai sumažina biologinį geriamosios ibandrono rūgšties prieinamumą. Panašu, kad produktai, kuriuose yra kalcio ir kitų daugiavalenčių katijonų (aliuminio, magnio, geležies), tarp jų ir pienas, blogina Bonviva absorbciją. Tai patvirtina tyrimų su gyvūnais duomenys. Todėl pacientai turi gerti Bonviva ryte nevalgę (bent 6 valandas), o išgėrę vaisto dozę, nevalgyti dar 1 valandą (žr. 4.2 skyrių).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Manoma, kad metabolinės sąveikos neturėtų būti, kadangi ibandrono rūgštis neslopina pagrindinių žmogaus kepenų P450 izofermentų ir nesužadina žiurkių kepenų citochromo P450 sistemos fermentų (žr. 5.2 skyrių). Ibandrono rūgštis pašalinama tik ekskrecijos per inkstus būdu, jos biotransformacija nevyksta.

Kalcio papildai, antacidiniai vaistai ir kai kurie geriamieji vaistiniai preparatai, kuriuose yra daugiavalenčių katijonų

Panašu, kad kalcio papildai, antacidiniai vaistai ir kai kurie geriamieji medicininiai produktai, kuriuose yra daugiavalenčių katijonų (aliuminio, magnio, geležies), blogina Bonviva absorbciją. Todėl pacientai neturėtų vartoti kitų geriamųjų medicininių produktų bent 6 valandas iki Bonviva vartojimo ir dar 1 valandą pavartojus Bonviva.

Acetilsalicilo rūgštis ir NVNU

Kadangi acetilsalicilo rūgštis, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ir bisfosfonatai susiję su virškinimo trakto dirginimu, reikia imtis atsargumo priemonių juos vartojant kartu (žr. 4.4 skyrių).

H2 receptorių blokatoriai ar protonų siurblio inhibitoriai

Iš 1500 pacienčių, dalyvavusių BM 16549 tyrime, kurio metu buvo lyginamas ibandrono rūgšties dozavimas kartą per mėnesį ir kartą per parą, 14 % ir 18 % vartojo histamino (H2) blokatorius ar protonų siurblio inhibitorius atitinkamai po vienerių ir dvejų metų. Šioms pacientėms viršutinio virškinimo trakto aukšto sutrikimų dažnis buvo panašus tarp tų, kurios vartojo Bonviva 150 mg kartą per mėnesį, ir tų, kurios ibandrono rūgšties 2,5 mg vartojo kartą per parą.

Sušvirkštus ranitidino į veną sveikiems savanoriams vyrams ir moterims po menopauzės, biologinis ibandrono rūgšties prieinamumas padidėjo maždaug 20 %, tikriausiai dėl sumažėjusio skrandžio sulčių rūgštingumo. Tačiau, šis padidėjimas patenka į normalių biologinio ibandrono rūgšties prieinamumo

reikšmių amplitudę, todėl Bonviva skiriant kartu su H₂ antagonistais ar su kitais skrandžio pH didinančiais vaistais, dozės koreguoti nereikia.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Bonviva yra skirtas tik moterims po menopauzės gydyti ir neturi būti skiriamas vaisingo amžiaus moterims.

Dar nepakanka duomenų apie ibandrono rūgšties skyrimą nėščioms moterims. Tiriant žiurkes nustatytas toksinis poveikis reprodukciniai sistemai (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmogui nežinoma. Bonviva nėščioms moterims vartoti negalima.

Žindymas

Nežinoma, ar ibandrono rūgšties patenka į moters pieną. Tiriant nustatyta, kad, vaisto sušvirkštus į veną, žindančių žiurkių piene buvo nedaug ibandrono rūgšties.

Bonviva žindyvėms vartoti negalima.

Vaisingumas

Duomenų apie ibandrono rūgšties poveikius žmonėms nėra. Poveikio žiurkių reprodukcijai tyrimų metu geriamoji ibandrono rūgštis vaisingumą sumažino. Tyrimų su žiurkėmis metu suleistos į veną didelės ibandrono rūgšties paros dozės vaisingumą sumažino (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Remiantis farmakodinamika ir farmakokinetika bei pastebėtomis nepageidaujamomis reakcijomis manoma, kad Bonviva gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo pobūdžio santrauka

Sunkiausias nepageidaujamos reakcijos yra anafilaksinė reakcija ar šokas, atipiniai šlaunikaulio lūžiai, žandikaulio osteonekrozė, virškinimo trakto dirginimas, akių uždegimas (žiūrėkite paragrafą „Atrinktu nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ ir 4.4 skyrių).

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra sąnarių skausmas bei į gripą panašūs simptomai. Šie simptomai paprastai būna susiję su pirmąja doze, trunka neilgai, yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo, toliau vartojant preparatą paprastai praeina savaime be gydymo vaistais (žiūrėkite paragrafą „Į gripą panaši liga“).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Visas žinomų nepageidaujamų reakcijų sąrašas yra pateiktas 1-oje lentelėje. Geriamosios ibandrono rūgšties 2,5 mg per parą saugumas buvo vertintas pagal 1251 pacientės, vartojusios preparatą keturių placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu, duomenis; dauguma pacienčių buvo dalyvavusios pagrindiniame trejų metų trukmės lūžių tyrime (MF 4411).

Dvejų metų trukmės osteoporozė sergančių moterų po menopauzės tyrimo (BM 16549) metu bendrieji Bonviva 150 mg kartą per mėnesį ir ibandrono rūgšties 2,5 mg per parą saugumo duomenys buvo panašūs. Bonviva 150 mg vieną kartą per mėnesį vartojusių pacienčių bendroji dalis, kurioms pasireiškė nepageidaujama reakcija, po vienerių metų, buvo 22,7 %, o po dvejų metų - 25,0 %. Daugeliu atvejų gydymo nutraukti nereikėjo.

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Dažnio kategorijos apibrėžiamos naudojant šį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išdėstytos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasitaikiusios III fazės BM16549 ir MF4411 tyrimų metu ir vaistui esant rinkoje po menopauzės moterims, kurios vartojo Bonviva po 150 mg kartą per mėnesį arba gėrė ibandrono rūgštį po 2,5 mg kasdien.

Organų sistemų klasės	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai		Astmos paūmėjimas	Padidėjusio jautrumo reakcija	Anafilaksinė reakcija ar šokas*†	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Galvos sukimasis			
Akių sutrikimai			Akių uždegimas*†		
Virškinimo trakto sutrikimai*	Ezofagitas, gastritas, gastroezofaginio reflukso liga, dispepsija, viduriavimas, pilvo skausmas, pykinimas	Ezofagitas, įskaitant stemplės opėjimą arba striktūras ir rijimo sutrikimą, vėmimas, dujų kaupimasis virškinimo trakte	Duodenitas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Bėrimas		Angioedema, veido edema, dilgėlinė	<i>Stevens-Johnson</i> sindromas †, daugiaformė raudonė (eritema) †, pūslelinis dermatitas †	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hipokalcemija			
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija, mialgija, skeleto raumenų skausmas, mėšlungis, skeleto raumenų sustingimas	Nugaros skausmas	Atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ir diafizės lūžiai†	Žandikaulio osteonekrozė *† Išorinio klausomojo kanalo osteonekrozė (bisfosfonatų klasės nepageidaujama reakcija)†	Atipiniai ilgųjų kaulų, išskyrus šlaunikaulį, lūžiai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Į gripą panaši liga *	Nuovargis			

*Žiūrėti informaciją žemiau

†Nustatyta vaistui esant rinkoje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos

Kartą per mėnesį dozavimo tyrime dalyvavo anksčiau sirgusios virškinimo trakto ligomis pacientės, tai pat ir sirgusios pepsine opa, iš kurios nekraujavo, ar dėl kurios nereikėjo gydytis lignoninėje, taip pat pacientės, kurioms buvo vaistais išgydyta dispepsija ar refluksas. Šioms pacientėms viršutinės

virškinimo trakto dalies sutrikimų dažnis buvo vienodas vartojant 150 mg kartą per mėnesį ar po 2,5 mg per parą.

I gripą panaši liga

I gripą panaši liga pasireiškia kaip ūminės fazės reakcija arba tokiais simptomais kaip raumenų, sąnarių skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, nuovargis, pykinimas, apetito sumažėjimas ar kaulų skausmas.

Žandikaulio osteonekrozė

Yra pastebėta žandikaulio osteonekrozės atvejų, dauguma jų registruota vėžiu sirgusiems pacientams, gydytiems kaulų rezorbciją slopinančiais vaistinėmis preparatais, tokiais kaip ibandrono rūgštis (žr. 4.4 skyrių). ŽON atvejų yra pastebėta ibandrono rūgšties preparatams jau esant rinkoje.

Atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ir diafizės lūžiai

Nors patofiziologija neaiški, epidemiologinių tyrimų duomenys rodo, kad ilgalaikio osteoporozės po menopauzės gydymo bisfosfonatais atveju, ypač vartojant ilgiau nei trejus–penkerius metus, padidėja atipinių šlaunikaulio pogūbrinių ir diafizės lūžių rizika. Absoliuti atipinių ilgųjų kaulų pogūbrinių ir diafizės lūžių (bisfosfonatų klasės nepageidaujamos reakcijos) rizika išlieka labai maža.

Akių uždegimas

Vartojusiesiems ibandrono rūgštį buvo pastebėti akių uždegimo reiškiniai, tokie kaip uveitas, episkleritas ir skleritas. Kai kuriais atvejais šie reiškiniai išnykdavo tik nutraukus ibandrono rūgšties vartojimą.

Anafilaksinė reakcija ar šokas

Ibandrono rūgštimi į veną gydytiems pacientams buvo pastebėti anafilaksinės reakcijos ar šoko atvejai, įskaitant mirtį nulėmusius atvejus.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Specifinės informacijos apie Bonviva perdozavimo reiškinį gydymą nėra.

Tačiau, remiantis duomenimis apie šios klasės junginius, geriamosios vaisto formos perdozavimas gali sukelti nepageidaujamą viršutinės virškinimo trakto dalies reakcijas (pavyzdžiui, virškinimo sutrikimą, rėmenį, ezofagitą, gastritą ar opą) arba hipokalcemiją. Bonviva neutralizuoti duodama pieno ar antacidinių preparatų, bet kokios nepageidaujamos reakcijos gydomos simptomiškai. Kadangi yra stemplės sudirginimo rizika, pacientui negalima sukelti vėmimo, jis turi būti vertikaliaje padėtyje.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: vaistiniai preparatai kaulų ligų gydymui, bisfosfonatai, ATC kodas: M05-BA06

Veikimo mechanizmas

Ibandrono rūgštis yra stipriai veikiantis bisfosfonatas, priklausantis azoto molekulę turinčiai bisfosfonatų grupei, kuri selektyviai veikia kaulinį audinį ir specifiskai slopina osteoklastų aktyvumą, tiesiogiai neveikdama kaulų formavimosi. Ji neslopina osteoklastų proliferacijos. Ibandrono rūgštis laipsniškai didina kaulų masę ir mažina lūžių dažnį, slopindama moterų po menopauzės suaktyvėjusią kaulų apykaitą iki to lygio, kuris buvo prieš menopauzę.

Farmakodinaminis poveikis

Farmakodinaminis ibandrono rūgšties poveikis yra kaulų rezorbcijos slopinimas. *In vivo* ibandrono rūgštis stabdo eksperimentiškai sužadintą kaulų destrukciją, sukeltą slopinamos lytinių liaukų funkcijos, retinoidų, navikų ar navikų ekstraktų. Jaunoms (greitai augančioms) žiurkėms taip pat slopinama endogeninė kaulų rezorbcija, dėl to padidėja normali kaulų masė lyginant su gyvūnų, negavusių preparato.

Gyvūnų modeliai patvirtino, kad ibandrono rūgštis stipriai slopina osteoklastų aktyvumą. Jokie duomenys nerodo, kad augančioms žiurkėms būtų slopinama mineralizacija, net kai vartojama 5000 kartų didesnė negu osteoporozėi gydyti dozė.

Ilgai kasdien ar su pertraukomis (ilgi intervalai tarp dozių) preparatą gavusioms žiurkėms, šunims ir beždžionėms formavosi naujas, normalus kaulinis audinys, kurio mechaninis atsparumas išliko toks pat arba padidėjo net skiriant toksines dozes. Žmonėms ibandrono rūgšties efektyvumas, jos vartojant kasdien ar su pertraukomis, kai intervalas tarp dozių yra 9-10 savaitių, įrodytas klinikiniam tyrime (MF 4411), šio tyrimo metu buvo patvirtintas ibandrono rūgšties efektyvumas lūžių prevencijai.

Modeliuose su gyvūnais ibandrono rūgštis sukėlė biocheminių rodiklių pokyčius, kurie rodė nuo dozės priklausomą kaulų rezorbcijos slopinimą, iš jų ir sumažėjusį biocheminių kolageno irimo žymenų (pavyzdžiui deokspiridinolino ir kryžminių I tipo kolageno N-telopeptidų (NTX)) kiekį šlapime.

I fazės bioekvivalentiškumo tyrime dalyvavo 72 moterys po menopauzės, kurios gėrė po 150 mg kas 28 dienas, viso keturias dozes, CTX slopinimas serume po pirmosios dozės nustatytas po 24 valandų (vidutinis slopinimas 28 %), vidutinis didžiausias slopinimas (69 %) nustatytas po 6 dienų. Praėjus 6 dienoms po trečiosios ir ketvirtosios dozių, didžiausio slopinimo mediana buvo 74 %, praėjus 28 dienoms po ketvirtosios dozės slopinimo mediana sumažėjo iki 56 %. Jeigu vėliau vaisto nebevartojama, biocheminiai kaulų rezorbcijos žymenys nebeslopinami.

Klinikinis efektyvumas

Norint nustatyti, kurioms moterims kaulų lūžių dėl osteoporozės rizika yra padidėjusi, reikia atsižvelgti į nepriklausomus rizikos veiksnius, pvz., mažą KMT, amžių, anksčiau buvusius kaulų lūžius, kaulų lūžius šeimos anamnezėje, greitą kaulų apykaitą ir mažą kūno masės indeksą.

Bonviva 150 mg kartą per mėnesį

Kaulų mineralų tankis (KMT)

Dvejų metų trukmės dvigubai aklo daugiacentrio BM 16549 tyrimo, kuriame dalyvavo osteoporozė sergančios moterys po menopauzės (pradinis juosmeninių slankstelių KMT T lygmuo mažesnis nei -2,5 SD), metu įrodyta, kad Bonviva 150 mg kartą per mėnesį yra bent jau tokia pat efektyvi didinant KMT kaip ibandrono rūgštis 2,5 mg per parą. Tai parodė ir pirminė analizė po vienerių metų, ir patvirtinančioji tikslų analizė po dvejų metų (2 lentelė).

2 lentelė: Vidutinis santykinis juosmeninių slankstelių, bendro klubo kaulų, šlaunikaulio kaklelio ir gumburo srities KMT pokytis lyginant su pradine verte po vienerių (pirminė analizė) ir po dvejų (protokolo populiacijos) BM 16549 tyrimo metų.

	Po vienerių metų gauti BM 16549 tyrimo duomenys		Po dvejų metų gauti BM 16549 tyrimo duomenys	
Vidutinis santykinis pokytis lyginant su pradine verte % [95 % PI]	Ibandrono rūgštis 2,5 mg kartą per parą (N=318)	Bonviva 150 mg kartą per mėnesį (N=320)	Ibandrono rūgštis 2,5 mg kartą per parą (N=294)	Bonviva 150 mg kartą per mėnesį (N=291)
Juosmeninių slankstelių L2-L4 KMT	3,9 [3,4; 4,3]	4,9 [4,4; 5,3]	5,0 [4,4; 5,5]	6,6 [6,0; 7,1]
Bendras klubo kaulų KMT	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]

	Po vienerių metų gauti BM 16549 tyrimo duomenys		Po dvejų metų gauti BM 16549 tyrimo duomenys	
Šlaunikaulio kaklelio KMT	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
Gumburo srities KMT	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

Dar daugiau, perspektyvinės analizės metu įrodyta, kad Bonviva 150 mg kartą per mėnesį poveikis didinant juosmeninių slankstelių KMT buvo stipresnis už ibandrono rūgšties 2,5 mg kartą per parą po vienerių metų ($p=0,002$) ir po dvejų metų, $p < 0,001$.

Po vienerių metų (pirminė analizė) juosmeninių slankstelių KMT padidėjo ar nepakito lyginant su pradine reikšme (gautas KMT atsakas) 91,3 % ($p=0,005$) pacienčių, vartojusių Bonviva 150 mg kartą per mėnesį, lyginant su 84 % pacienčių, vartojusių ibandrono rūgšties 2,5 mg kartą per parą. Po dvejų metų atsakas gautas atitinkamai 93,5 % ($p=0,004$) and 86,4 % pacienčių vartojusių Bonviva 150 mg kartą per mėnesį ar ibandrono rūgšties 2,5 mg kartą per parą.

Po vienerių metų bendras klubo kaulų KMT padidėjo ar nepakito lyginant su pradine reikšme 90,0 % pacienčių, vartojusių Bonviva 150 mg kartą per mėnesį, lyginant su 76,7 % pacienčių, vartojusių ibandrono rūgšties 2,5 mg kartą per parą ($p < 0,001$). Po dvejų metų bendras klubo kaulų KMT padidėjo ar nepakito lyginant su pradine reikšme 93,4 % ($p < 0,001$) pacienčių, vartojusių Bonviva 150 mg kartą per mėnesį ir 78,4 % pacienčių, vartojusių ibandrono rūgšties 2,5 mg per parą.

Taikant griežtesnius kriterijus bei atsižvelgiant ir į juosmeninių slankstelių, ir į bendrą klubo kaulų KMT, per vienerius metus atsakas buvo gautas 83,9 % pacienčių, vartojusių Bonviva 150 mg kartą per mėnesį, lyginant su 65,7 % pacienčių, vartojusių ibandrono rūgšties 2,5 mg kartą per parą ($p < 0,001$). Po dvejų metų ši kriterijų atitiko 87,1 % ir 70,5 % pacienčių atitinkamai 150 mg kartą per mėnesį ir 2,5 mg kartą per parą grupėse ($p < 0,001$).

Biocheminiai kaulų apykaitos žymenys

Kliniškai reikšmingas CTX kiekio sumažėjimas serume stebėtas kaskart, kai jis buvo tiriamas, t.y. 3-ą, 6-ą, 12-ą ir 24 mėnesį. Po vienerių metų (pirminė analizė) vidutinis reliatyvus pokytis lyginant su pradine reikšme buvo -76 % tais atvejais, kai buvo vartojama po Bonviva 150 mg kartą per mėnesį, ir -67 %, kai buvo vartojama ibandrono rūgšties 2,5 mg per parą. Po dvejų metų vidutinis reliatyvus pokytis buvo -68 % ir -62 % atitinkamai 150 mg kartą per mėnesį ir 2,5 mg kartą per parą grupėse.

Po vienerių metų buvo manoma, kad atsakas (registruotas, kai paradinė reikšmė sumažėjo ≥ 50 %) buvo gautas 83,5 % Bonviva 150 mg per mėnesį vartojusių pacienčių, lyginant su 73,9 % ibandrono rūgšties 2,5 mg per parą vartojusiųjų ($p=0,006$). Po dvejų metų atsakas buvo gautas 78,7 % ir 65,6 % pacienčių, vartojusių atitinkamai 150 mg kartą per mėnesį ir 2,5 mg kartą per parą ($p = 0,002$).

Remiantis BM 16549 tyrimo duomenimis, manoma, kad Bonviva 150 mg kartą per mėnesį yra bent jau tokia pat efektyvi lūžių profilaktikai kaip ir ibandrono rūgšties 2,5 mg per parą.

Ibandrono rūgštis 2,5 mg per parą

Pradinio trejų metų trukmės randomizuoto, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo kaulų lūžių tyrimo (MF 4411) metu statistiškai patikimai ir kliniškai reikšmingai sumažėjo naujų radiografinių morfometrinių ir simptominių stuburo slankstelių lūžių dažnis (3 lentelė). Šio tyrimo metu ibandrono rūgšties buvo geriama po 2,5 mg per parą kasdien arba po 20 mg su pertraukomis (tiriamasis dozavimas). Ibandrono rūgšties pacientės gėrė ryte nevalgiusios, išgėrusios vaistą nevalgė ir negėrė dar 60 minučių (badavimo laikas išgėrus dozę). Tyrime dalyvavo moterys nuo 55 metų iki 80 metų, kurioms menopauzė prasidėjo mažiausiai prieš 5 metus, kurių juosmeninių slankstelių KMT bent viename slankstelyje [L1-L4] buvo nuo 2 iki 5 SN mažesnis už vidurkį prieš menopauzė (T lygmuo) ir kurioms buvo nuo vieno iki keturių slankstelinų lūžių. Visos pacientės gavo po 500 mg kalcio ir

400 TV vitamino D per parą. Efektyvumas buvo vertinamas tiriant 2928 pacientes. Vartojant po 2,5 mg ibandrono rūgšties kasdien, statistiškai patikimai ir kliniškai reikšmingai sumažėjo naujų slankstelių lūžių dažnis. Per trejus tyrimo metus gydant 62 % (p=0,0001) sumažėjo naujų radiografinių slankstelių lūžių dažnis. Po 2 metų reliatyvi rizika sumažėjo 61 % (p=0,0006). Po vienerių gydymo metų statistiškai patikimo skirtumo nebuvo nustatyta (p=0,056). Lūžių dažnį mažinantis poveikis nekito per visą tyrimą, ilgainiui nesumažėjo ir efektyvumas. Simptominių stuburo slankstelių lūžių dažnis taip pat sumažėjo reikšmingai – 49 % (p=0,011). Stiprų vaisto poveikį slankstelių lūžiams atspindi ir statistiškai patikimai sulėtėjęs ūgio mažėjimas pacientėms lyginant su placebo gavusiųjų grupe (p<0,0001).

3 lentelė: Trejų metų trukmės lūžių tyrimo MF 4411 rezultatai (% , 95 % PI)

	Placebo (n=974)	Ibandrono rūgštis 2,5 mg per parą (n=977)
Sumažėjusi santykinė rizika Nauji morfometrinių slankstelių lūžiai		62 % (40,9; 75,1)
Naujų morfometrinių slankstelių lūžių dažnis	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Sumažėjusi simptominių slankstelių lūžių santykinė rizika		49 % (14,03; 69,49)
Simptominių slankstelių lūžių dažnis	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
KMT – vidutinis juosmeninių slankstelių pokytis per 3 metus lyginant su pradine verte	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
KMT – vidutinis bendras klubo kaulų pokytis per 3 metus lyginant su pradine verte	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Toliau gydymo ibandrono rūgštimi efektas buvo vertinamas analizuojant pogrupį pacienčių, kurių pradinis juosmeninių slankstelių KMT T lygmuo buvo mažesnis kaip -2,5. Slankstelių lūžių rizikos sumažėjimas buvo panašus į visos grupės vertę.

4 lentelė: Trejų metų trukmės lūžių tyrimo MF 4411 rezultatai (% , 95 % PI) pacienčių, kurių pradinis juosmeninių slankstelių KMT T lygmuo buvo mažesnis kaip -2.5

	Placebo (n=587)	Ibandrono rūgštis 2,5 mg per parą (n=575)
Sumažėjusi santykinė rizika Nauji morfometrinių slankstelių lūžiai		59 % (34,5; 74,3)
Naujų morfometrinių slankstelių lūžių dažnis	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Sumažėjusi simptominių slankstelių lūžių santykinė rizika		50 % (9,49; 71,91)
Simptominių slankstelių lūžių dažnis	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
KMT – vidutinis juosmeninių slankstelių pokytis per 3 metus lyginant su pradine verte	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
KMT – vidutinis bendras klubo kaulų pokytis per 3 metus lyginant su pradine verte	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

Visoje MF4411 tyrimo pacientų populiacijoje neslankstelių lūžių dažnis nesumažėjo, tačiau kasdien vartojama ibandrono rūgštis buvo efektyvi didelės rizikos subpopuliacijoje (šlaunikaulio kaklelio KMT T lygmuo mažesnis kaip -3,0), kurioje neslankstelių lūžių rizika sumažėjo 69 %.

Kasdien vartojant 2,5 mg vaisto, nuolat didėjo stuburo slankstelių ir kitų kaulų KMT.

Per trejus metus juosmeninių slankstelių KMT padidėjo 5,3 % lyginant su placebo gavusiųjų grupe ir 6,5 % lyginant su pradine verte. Klubo kaulų pokytis, lyginant su pradine verte, buvo toks: 2,8 % - šlaunikaulio kaklelio, 3,4 % - bendras klubo kaulų ir 5,5 % - gumburo srities.

Kaip tikėtasi, biocheminiai kaulų apykaitos žymenys (pavyzdžiui, šlapimo CTX ir serumo osteokalcinas) rodė sulėtėjusią apykaitą iki lygio, buvusio prieš menopauzę, ir stipriausias veikimas pasiektas per 3-6 mėnesius.

Kliniškai reikšmingai 50 % sumažėjo biocheminių kaulų rezorbcijos žymenų praėjus vienam mėnesiui nuo gydymo ibandrono rūgštimi 2,5 mg pradžios.

Nutraukus gydymą, kaulų reabsorbcija vėl padidėjo iki prieš gydymą buvusio patologiškai suintensyvėjusio lygio, susijusio su osteoporozė po menopauzės.

Atliekant histologinius moterų po menopauzės, kurios buvo gydytos dvejus ir trejus metus, kaulų biopsijų tyrimus, nustatyta, kad kaulinis audinys yra normalus, be mineralizacijos defektų.

Vaikų populiacija (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius)

Bonviva tyrimai su vaikais neatlikti, todėl duomenų apie veiksmingumą arba saugumą šiai pacientų populiacijai nėra.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Įvairių gyvūnų ir žmonių tyrimų duomenimis, pirminis farmakologinis ibandrono rūgšties poveikis kauliniam audiniui nėra tiesiogiai proporcingas koncentracijai plazmoje.

Absorbcija

Išgerta ibandrono rūgštis greitai absorbuojama viršutinėje virškinimo trakto dalyje ir koncentracija plazmoje didėja proporcingai dozei, jei ši yra iki 50 mg, jei dozė didesnė – koncentracija padidėja labiau, nei būtų proporcinga dozei. Didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama per 0,5 - 2 valandas (vidutiniškai per 1 valandą), jei pacientas nevalgęs, absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 0,6 %. Absorbcija blogėja, jei vaisto vartojama kartu su maistu ar gėrimais (išskyrus vandenį).

Ibandrono rūgšties, išgertos standartinių pusryčių metu, biologinis prieinamumas sumažėja beveik 90 % lyginant su biologiniu prieinamumu, kai vaisto vartojama nevalgius. Biologinis prieinamumas reikšmingai nesumažėja, jei ibandrono rūgšties geriama 60 minučių prieš pirmąjį dienos valgį.

Biologinis prieinamumas mažėja, KMT didėja lėčiau, jeigu valgoma ar geriama nepaėjus 60 minučių po ibandrono rūgšties vartojimo.

Pasiskirstymas

Iš pradžių patekusi į sisteminę kraujotaką ibandrono rūgštis greitai jungiasi su kauliniu audiniu arba išsiskiria su šlapimu. Žmonėms nustatytas galutinis pasiskirstymo tūris yra mažiausiai 90 l, o į kaulus patenka 40-50 % cirkuliuojančios vaisto dozės. Su žmogaus plazmos baltymais susijungia maždaug 85 – 87 % vaisto (nustatyta *in vitro*, kai susidaro gydomoji koncentracija), todėl sąveika su kitais vaistais preparatais dėl išstūmimo mažai tikėtina.

Biotransformacija

Nėra duomenų, kad ibandrono rūgštis būtų metabolizuojama gyvūnų ar žmonių organizme.

Eliminacija

Dalis absorbuotos ibandrono rūgšties pašalinama iš kraujotakos ir patenka į kaulus (moterų po menopauzės organizme maždaug 40-50 %), kita dalis nepakitusi pašalinama pro inkstus. Neabsorbuota ibandrono rūgštis nepakitusi pašalinama su išmatomis.

Nustatytų pusinės eliminacijos periodų reikšmių amplitudė buvo plati, dažniausiai nustatytas galutinis pusinės eliminacijos periodas truko 10-72 valandų. Kadangi apskaičiuotos reikšmės dažniausiai yra

tyrimo trukmės, vartotos dozės ir tyrimo metodo jautrumo funkcija, manoma, kad tikrasis galutinis pusinės eliminacijos periodas yra gerokai ilgesnis, taip pat, kaip ir kitų bisfosfonatų. Ankstyvoji plazmos koncentracija mažėja greitai, vaisto suleidus į veną ar išgėrus iki 10 % didžiausios vertės sumažėja atitinkamai per 3 ir per 8 valandas.

Bendrasis ibandrono rūgšties klirensas yra mažas, vidutinė vertė svyruoja tarp 84-160 ml/min. Inkstų klirensas (sveikų moterų po menopauzės apie 60 ml/min) sudaro 50-60 % bendrojo klirenso ir yra susijęs su kreatinino klirensu. Manoma, kad skirtumas tarp bendrojo ir inkstų klirenso atspindi vaisto patekimą į kaulus.

Atrodo, kad sekrecijoje nedalyvauja žinomos rūgščių ar šarmų transporto sistemos, dalyvaujančios šalinant kitas veikliąsias medžiagas. Be to, ibandrono rūgštis neslopina daugumos žmogaus kepenų P450 izofermentų bei neindukuoja žiurkių kepenų citochromų P450.

Specialiųjų klinikinių situacijų farmakokinetika

Lytis

Moterų ir vyrų biologinis ibandrono rūgšties prieinamumas ir farmakokinetika yra panašūs.

Rasė

Nėra duomenų apie kliniškai svarbius etninius mongolidų ir europidų rasės ibandrono rūgšties kinetikos skirtumus. Apie negridų rasės pacientus turima labai nedaug duomenų.

Pacientai, kuriems yra inkstų sutrikimas

Ibandrono rūgšties inkstų klirensas pacientams, kuriems yra įvairaus laipsnio inkstų pažeidimas, yra tiesiogiai proporcingas kreatinino klirensui (KK).

Dozės koreguoti nereikia, kai inkstų pažeidimas nedidelio ar vidutinio laipsnio (kreatinino klirensas yra lygus ar didesnis kaip 30 ml/min), tai nustatyta BM 16549 tyrime, kuriame dalyvavo pacientės, kurioms buvo nedidelio ar vidutinio laipsnio inkstų pažeidimas.

Tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus inkstų pažeidimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min), 21 dieną geriant po 10 mg ibandrono rūgšties, buvo nustatyta 2-3 kartus didesnė preparato koncentracija plazmoje negu tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija normali, o bendrasis ibandrono rūgšties klirensas buvo 44 ml/min. Tiramųjų, kuriems buvo sunkus inkstų pažeidimas ir kurie gavo 0,5 mg vaisto į veną, bendrasis, inkstų ir neinkstinis klirensas sumažėjo atitinkamai 67 %, 77 % ir 50 %, tačiau nebuvo nustatyta sumažėjusios tolerancijos, susijusios su padidėjusia ekspozicija.

Kadangi nepakanka klinikinės patirties, Bonviva nerekomenduojama pacientėms, kurioms yra sunkus inkstų pažeidimas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Ibandrono rūgšties farmakokinetika nevertinta pacientams, kuriems yra paskutiniosios stadijos inkstų pažeidimas, koreguojamas kitu būdu negu hemodializė.

Tokių pacientų ibandrono rūgšties farmakokinetika nežinoma, todėl ibandrono rūgšties jiems nereikėtų skirti.

Pacientai, kuriems yra kepenų sutrikimas (žr. 4.2 skyrių)

Nėra informacijos apie pacientų, kurių pažeistos kepenys, ibandrono rūgšties farmakokinetiką.

Kepenys neturi įtakos ibandrono rūgšties klirensui, nes preparatas nemetabolizuojamas, o išsiskiria pro inkstus ekskrecijos būdu arba patenka į kaulus. Todėl pacientams, kuriems pažeistos kepenys, dozės koreguoti nereikia.

Senyvi pacientai (žr. 4.2 skyrių)

Dispersinės analizės duomenimis, nenustatyta, kad amžius, kaip nepriklausomas faktorius, būtų susijęs su bet kurio iš tirtų farmakokinetikos rodmenų. Senstant inkstų funkcija blogėja. Tai ir yra vienintelis veiksnys, į kurį reikėtų atkreipti dėmesį (žr. skyrių apie inkstų pažeidimą).

Vaikų populiacija (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius)

Nėra informacijos apie Bonviva skyrimą šių amžiaus grupių pacientams.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksinių reiškinių, t.y. inkstų pažeidimo požymių, buvo nustatyta tik šunų organizme esant vaisto kiekiui, kuris yra daug didesnis už didžiausią žmogaus organizme, todėl šio tyrimo klinikinė reikšmė maža.

Mutageniškumas/kancerogeniškumas

Galimo kancerogeniškumo pavojaus nenustatyta. Genotoksiškumo tyrimų metu nenustatyta ibandrono rūgšties poveikio genų aktyvumui.

Toksiškumas reprodukcijai

Tiriant žiurkes ir triušius, kuriems buvo skirta ibandrono rūgšties *per os*, tiesioginio toksinio ar teratogeninio poveikio vaisiui nenustatyta, taip pat nestebėta nepageidaujamų reiškinių F₁ kartos žiurkių palikuonių raidai, kai numanoma vaisto koncentracija buvo bent 35 kartus didesnė negu žmogaus organizme. 1 mg/kg/per parą ir didesnių geriamosios ibandrono rūgšties dozių poveikio reprodukcijai tyrimų su žiurkėmis metu nustatyti poveikiai vaisingumui buvo padažnęję preimplantaciniai netekimai. 0,3 mg/kg ir 1 mg/kg per parą vartojamos į veną ibandrono rūgšties dozių poveikio reprodukcijai tyrimų su žiurkėmis metu ibandrono rūgštis sumažino spermatozoidų skaičių, 1 mg/kg per parą dozės sumažino patinėlių vaisingumą, o 1,2 mg/kg per parą dozės – patelių vaisingumą. Tiriant toksiškumą žiurkių reprodukcijai, nustatyta nepageidaujamų reiškinių, būdingų bisfosfonatų klasės vaistams. Tai sumažėjęs implantacijos vietų skaičius, pasunkėjęs natūralus jauniklių atsivedimas (distocija) ir padažnęję vidaus organų pokyčiai (inkstų geldelių ir šlapimtakių sindromas).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Laktozė monohidratas

Povidonas

Mikrokristalinė celiuliozė

Krospovidonas

Stearino rūgštis

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E 171)

Talkas

Makrogolis 6000

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Bonviva 150 mg plėvele dengtos tabletės išleidžiamos lizdinėse plokštelėse (PVC/PVDC, sandarintos aliuminio folija) po 1 arba 3 tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Vaistinio preparato patekimą į aplinką būtina kiek įmanoma sumažinti.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2004 m. vasario 23 d.
Paskutinio perregistravimo data 2013 m. gruodžio 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bonviva 3 mg injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename užpildytame švirkšte, t.y. 3 ml tirpalo, yra 3 mg ibandrono rūgšties (natrio druskos monohidrato pavidalu).

Ibandrono rūgšties koncentracija injekciniame tirpale yra 1 mg 1 ml.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Moterų po menopauzės, kurioms padidėjusi kaulų lūžių rizika (žr. 5.1 skyrių), osteoporozei gydyti. Įrodytas efektyvumas mažinant stuburo slankstelių lūžių riziką; efektyvumas mažinant šlaunikaulio kaklelio lūžių riziką nenustatytas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Bonviva gydomi pacientai turi turėti šio vaisto pakuotės lapelį bei paciento atmintinę.

Dozavimas

Rekomenduojamą 3 mg ibandrono rūgšties dozę į veną švirkšti per 15 - 30 sekundžių, kas tris mėnesius.

Pacientams būtina papildomai skirti kalcio ir vitamino D (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Praleidus dozę, injekciją atlikti kaip įmanoma greičiau. Vėliau injekcijas kartoti kas tris mėnesius, skaičiuojant nuo paskutinės injekcijos datos.

Optimali osteoporozės gydymo bisfosfonatais trukmė nėra nustatyta. Gydymo pratęsimo būtinybę, remiantis Bonviva gydymo nauda ir galima rizika konkrečiam pacientui, reikia vertinti periodiškai, ypač praėjus 5 ar daugiau gydymo metų.

Specialios pacientų grupės

Pacientams, kuriems yra inkstų sutrikimas

Bonviva injekcijos nerekomenduojama skirti pacientams, kurių serumo kreatinino koncentracija yra didesnė kaip 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl), arba kurių kreatinino klirensas (išmatuotas ar apskaičiuotas) mažesnis kaip 30 ml/min, nes klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo tokie pacientai, duomenų nepakanka (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Dozės nereikia koreguoti pacientams, kuriems yra nedidelis ar vidutinis inkstų sutrikimas, kai kreatinino koncentracija serume yra 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) ar mažesnė arba, kai kreatinino klirensas (išmatuotas ar apskaičiuotas) 30 ml/min ar didesnis.

Pacientams, kuriems yra kepenų sutrikimas
Manoma, kad dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Senyviems pacientams (vyresniems nei 65 metų)
Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Bonviva nėra skirtas jaunesniems kaip 18 metų vaikams, o Bonviva tyrimai šioje populiacijoje neatlikti (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Leisti į veną per 15 - 30 sekundžių, kas tris mėnesius.

Galima švirkšti tik į veną (žr. 4.4 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas ibandrono rūgščiai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Hipokalcemija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vaisto švirkštimo klaidos

Atliekant Bonviva injekciją, svarbu nepataikyti į arteriją ar šalia venos, nes taip galima pažeisti audinius.

Hipokalcemija

Į veną sušvirkštus Bonviva, kaip ir kitų bisfosfonatų, gali laikinai sumažėti kalcio koncentracija serume.

Prieš pradėdant gydyti Bonviva injekcijomis, reikia koreguoti esamą hipokalcemiją. Taip pat, prieš pradėdant gydyti Bonviva injekcijomis, reikia išgydyti kitus kaulų ir mineralinių medžiagų metabolizmo sutrikimus.

Visi pacientai turi gauti adekvatų kalcio ir vitamino D kiekį.

Anafilaksinė reakcija ar šokas

Ibandrono rūgštimi į veną gydytiems pacientams buvo pastebėti anafilaksinės reakcijos ar šoko atvejai, įskaitant mirtį nulėmusius atvejus.

Švirkščiant Bonviva į veną reikia turėti paruoštas atitinkamas palaikomojo gydymo ir stebėsenos priemones. Jeigu pasireiškia anafilaksinė arba kitokia sunki padidėjusio jautrumo ar alerginė reakcija, injekciją nedelsdami nutraukite ir pradėkite atitinkamą gydymą.

Inkstų sutrikimas

Pacientus, kurie serga ligomis, kurių metu gali būti pažeisti inkstai, ar vartoja medicininių preparatų, kurie gali sukelti nepageidaujamų inkstų reiškinių, gydymo metu reikia reguliariai tirti pagal geros medicininės praktikos reikalavimus.

Kadangi nepakanka klinikinės patirties, Bonviva injekcijos nerekomenduojamos pacientams, kurių kreatinino koncentracija serume didesnė kaip 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) arba, kurių kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems yra širdies sutrikimas

Pacientams, kuriems yra širdies nepakankamumo rizika, reikia vengti pernelyg didelės hidracijos.

Žandikaulio osteonekrozė

Vaistui jau esant rinkoje yra pastebėta labai retų žandikaulio osteonekrozės (ŽON) atvejų pacientams, kurie Bonviva buvo gydomi nuo osteoporozės (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kurių burnoje yra neužgijusių atvirų minkštųjų audinių pažeidimų, gydymo ar naujo gydymo kurso pradžią reikia atidėti.

Prieš gydymą Bonviva rekomenduojama ištirti lydinčių rizikos veiksnių turinčių pacientų dantų būklę ir taikyti profilaktinį gydymą, remiantis individualiu naudos ir rizikos įvertinimu.

Rizikos veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti vertinant paciento riziką susirgti ŽON, yra šie:

- stiprumas kaulų rezorbciją slopinančio vaisto (didesnę riziką kelia labai stiprūs junginiai), vartojimo būdas (didesnė rizika kyla vartojant parenteraliai) ir kaulų rezorbcijos terapijos sukauptoji dozė;
- vėžio liga, lydinčios patologinės būklės (pvz., anemija, koaguliacijos sutrikimai, infekcija), rūkymas;
- gretutinis gydymas kortikosteroidais, chemoterapija, angiogenezės inhibitoriais, galvos ir kaklo radioterapija;
- prasta burnos higiena, periodonto ligos, blogai pritaikyti protezai, buvusios dantų ligos, invazinės odontologinės procedūros, pvz., danties traukimas.

Gydymo Bonviva metu visi pacientai turi būti skatinami palaikyti gerą burnos higieną, reguliariai tikrintis dantis ir iš karto pranešti apie visus burnos simptomus, tokius kaip dantų išklibimas, skausmas ar patinimas, negyjančios opos ar išskyros. Gydymo metu invazines dantų gydymo procedūras galima atlikti nuodugniai apsvarsčius ir kuo toliau nuo Bonviva vartojimo vietos.

Pacientų, kuriems atsirado ŽON, gydymo planas turi būti parengtas glaudžiai bendradarbiaujant gydančiam gydytojui ir gydytojui odontologui ar burnos chirurgui, turinčiam ŽON gydymo patirties. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų gydymo Bonviva laikinai nutraukti, jeigu įmanoma, kol būklė pagerės ar susiję rizikos veiksniai bus sušvelninti.

Išorinio klausomojo kanalo osteonekrozė

Gydant bisfosfonatais yra pastebėta išorinio klausomojo kanalo osteonekrozės atvejų, daugiausia susijusių su ilgalaikiu gydymu. Galimi išorinio klausomojo kanalo osteonekrozės rizikos veiksniai yra steroidų vartojimas, chemoterapija ir (arba) vietiniai rizikos veiksniai, tokie kaip infekcija ar trauma. Bisfosfonatais gydomiems pacientams, kuriems pasireiškia ausų simptomų, įskaitant lėtines ausų infekcijas, turi būti apsvarstyta išorinio klausomojo kanalo osteonekrozės galimybė.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

Gydant bisfosfonatais buvo pastebėti atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ar diafizės lūžiai, visų pirma ilgai nuo osteoporozės gydytiems pacientams. Šie skersiniai ar trumpi įstrižiniai lūžiai gali pasireikšti bet kurioje šlaunikaulio vietoje – nuo pat mažojo gūbrio iki pat virškrumplinės keteros. Šie lūžiai įvyksta po mažos traumos arba ne dėl jos, o kai kurie pacientai kelias savaites ar mėnesius iki pilno šlaunikaulio lūžio jaučia šlaunies ar kirkšnies skausmą, dažnai susijusį su stresinių lūžių radiologiniais požymiais. Lūžiai dažnai būna abipusiai, todėl reikia ištirti bisfosfonatais gydomų pacientų, kuriems yra lūžęs šlaunikaulio kūnas, priešingos pusės šlaunikaulį. Be to, buvo pastebėtas blogas tokių lūžių gijimas. Reikia apsvarstyti, ar pacientams, kuriems įtariamas atipinis šlaunikaulio lūžis, gydymo bisfosfonatais nevertėtų nutraukti, kol jam individualiai bus įvertintas naudos ir rizikos santykis. Pacientams reikia patarti, kad bisfosfonatų vartojimo metu praneštų apie bet kokį šlaunies, klubo ar kirkšnies skausmą, o visus pacientus, kuriems pasireiškia tokie simptomai, reikia ištirti, ar jie nepatyrė nepilno šlaunikaulio lūžio (žr. 4.8 skyrių).

Atipiniai kitų ilgųjų kaulų lūžiai

Ilgai gydomiems pacientams taip pat buvo pastebėta atipinių kitų ilgųjų kaulų, pavyzdžiui, alkūnkaulio ir blauzdikaulio, lūžių. Kaip ir atipiniai šlaunikaulio lūžiai, šie lūžiai įvyksta po mažos traumos arba ne dėl jos, o kai kurie pacientai jaučia prodrominį skausmą prieš įvykstant pilnam lūžiui. Kai lūžta alkūnkaulis, tai gali būti susiję su pasikartojančia stresine apkrova dėl ilgalaikio pagalbinių vaikščiojimo priemonių naudojimo (žr. 4.8 skyrių).

Bonviva sudėtyje natrio beveik nėra.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Manoma, kad metabolinės sąveikos neturėtų būti, kadangi ibandrono rūgštis neslopina pagrindinių žmogaus kepenų P450 izofermentų ir nesužadina žiurkių kepenų citochromo P450 sistemos fermentų (žr. 5.2 skyrių). Ibandrono rūgštis pasišalina tik per inkstus sekrecijos būdu, jos biotransformacija nevyksta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Bonviva yra skirtas tik moterims po menopauzės gydyti ir neturi būti skiriamas vaisingo amžiaus moterims.

Dar nepakanka duomenų apie ibandrono rūgšties skyrimą nėščioms moterims. Tiriant žiurkes nustatytas toksinis poveikis reprodukcinei sistemai (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmogui nežinoma. Bonviva nėščioms moterims vartoti negalima.

Žindymas

Nežinoma, ar ibandrono rūgštis patenka į moters pieną. Tiriant nustatyta, kad, vaisto sušvirkštus į veną, žindančių žiurkių piene buvo nedaug ibandrono rūgšties. Bonviva žindymams vartoti negalima.

Vaisingumas

Duomenų apie ibandrono rūgšties poveikius žmonėms nėra. Poveikio žiurkių reprodukcijai tyrimų metu geriamoji ibandrono rūgštis vaisingumą sumažino. Tyrimų su žiurkėmis metu suleistos į veną didelės ibandrono rūgšties paros dozės vaisingumą sumažino (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Remiantis farmakodinamika ir farmakokinetika bei pastebėtomis nepageidaujamomis reakcijomis manoma, kad Bonviva gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo pobūdžio santrauka

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos yra anafilaksinė reakcija ar šokas, atipiniai šlaunikaulio lūžiai, žandikaulio osteonekrozė, virškinimo trakto dirginimas, akių uždegimas (žiūrėkite paragrafą „Atrinktu nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ ir 4.4 skyrių).

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra sąnarių skausmas bei į gripą panašūs simptomai. Šie simptomai paprastai būna susiję su pirmąja doze, trunka neilgai, yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo, toliau vartojant preparatą paprastai praeina savaime be gydymo vaistais (žiūrėkite paragrafą „Į gripą panaši liga“).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Visas žinomų nepageidaujamų reakcijų sąrašas yra pateiktas 1-oje lentelėje.

Geriamosios ibandrono rūgšties 2,5 mg per parą saugumas buvo vertintas pagal 1251 pacientės, vartojusios preparatą keturių placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu, duomenis; dauguma pacienčių buvo dalyvavusios pagrindiniame trejų metų trukmės lūžių tyrime (MF 4411).

Dviejų metų pagrindinio tyrimo (BM16550), kuriame dalyvavo osteoporozė sergančios moterys po menopauzės, metu į veną švirkščiamos Bonviva po 3 mg kas 3 mėnesius ir geriamosios ibandrono

rūgštis po 2,5 mg vieną kartą per parą bendrieji saugumo duomenys buvo panašūs. Bendroji pacienčių, patyrusių nepageidaujamą reakciją vartojant Bonviva po 3 mg injekcijomis kas 3 mėnesius dalis po pirmųjų ir antrųjų metų atitinkamai buvo 26,0% ir 28,6%. Dėl nepageidaujamų reakcijų gydymo dažniausiai nutraukti nereikėjo.

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Dažnio kategorijos apibrėžiamos naudojant šį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išdėstytos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos, pasitaikiusios III fazės BM16550 ir MF4411 tyrimų metu ir vaistui esant rinkoje, kai moterys po menopauzės vartojo Bonviva po 3 mg injekcijomis kas 3 mėnesius arba gėrė ibandrono rūgštį po 2,5 mg kasdien.

Organų sistemų klasės	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai		Astmos paūmėjimas	Padidėjusio jautrumo reakcija	Anafilaksinė reakcija ar šokas*†	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas				
Akių sutrikimai			Akių uždegimas*†		
Kraujagyslių sutrikimai		Flebitas/tromb oflebitas			
Virškinimo trakto sutrikimai*	Gastritas, dispepsija, viduriavimas, pilvo skausmas, pykinimas, vidurių užkietėjimas				
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Bėrimas		Angioedema, veido patinimas/edema, dilgėlinė	Stevens-Johnson sindromas †, daugiaformė raudonė (eritema) †, pūslelinis dermatitas †	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hipokalcemija			
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija, mialgija, skeleto raumenų skausmas, nugaros skausmas	Kaulų skausmas	Atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ir diafizės lūžiai†	Žandikaulio osteonekrozė* † Išorinio klausomojo kanalo osteonekrozė (bisfosfonatų klasės nepageidaujama reakcija)†	Atipiniai ilgųjų kaulų, išskyrus šlaunikaulį, lūžiai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos	I gripą panaši liga*,	Injekcijos vietos			

pažeidimai	nuovargis	reakcijos, astenija			
------------	-----------	------------------------	--	--	--

*Žiūrėti informaciją žemiau

†Nustatyta vaistui esant rinkoje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

I gripą panaši liga

I gripą panašus sindromas pasireiškė kaip ūmios fazės reakcija kartu su mialgija, artralgija, karščiavimu, šaltkrėčiu, nuovargiu, pykinimu, sumažėjusiu apetitu ir kaulų skausmu.

Žandikaulio osteonekrozė

Yra pastebėta žandikaulio osteonekrozės atvejų, dauguma jų registruota vėžiu sirgusiems pacientams, gydytiems kaulų rezorbciją slopinančiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip ibandrono rūgštis (žr. 4.4 skyrių). ŽON atvejų yra pastebėta ibandrono rūgšties preparatams jau esant rinkoje.

Atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ir diafizės lūžiai

Nors patofiziologija neaiški, nuoseklūs epidemiologinių tyrimų duomenys rodo, kad ilgalaikio osteoporozės po menopauzės gydymo bisfosfonatais atveju, ypač vartojant ilgiau nei trejus–penkerius metus, padidėja atipinių šlaunikaulio pogūbrinių ir diafizės lūžių rizika. Absoliuti atipinių ilgųjų kaulų pogūbrinių ir diafizės lūžių (bisfosfonatų klasės nepageidaujamos reakcijos) rizika išlieka labai maža.

Akių uždegimas

Vartojusiesiems ibandrono rūgštį buvo pastebėti akių uždegimo reiškiniai, tokie kaip uveitas, episkleritas ir skleritas. Kai kuriais atvejais šie reiškiniai išnykdavo tik nutraukus ibandrono rūgšties vartojimą.

Anafilaksinė reakcija ar šokas

Ibandrono rūgštimi į veną gydytiems pacientams buvo pastebėti anafilaksinės reakcijos ar šoko atvejai, įskaitant mirtį nulėmusius atvejus.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinės informacijos apie Bonviva perdozavimo reiškinų gydymą nėra.

Remiantis duomenimis apie šios klasės junginius, injekcinės vaisto formos perdozavimas gali sukelti hipokalcemiją, hipofosfatemiją ir hipomagnezemiją. Jei kliniškai reikšmingai sumažėja kalcio, fosforo ar magnio koncentracija serume, būklę koreguoti į veną švirksčiant atitinkamai kalcio gliukonato, kalio ar natrio fosfato arba magnio sulfato.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: vaistiniai preparatai kaulų ligų gydymui, bisfosfonatai, ATC kodas: M05BA06

Veikimo mechanizmas

Ibandrono rūgštis yra stipriai veikiantis bisfosfonatas, priklausantis azoto molekulę turinčiai bisfosfonatų grupei, kuri selektyviai veikia kaulinį audinį ir specifiškai slopina osteoklastų aktyvumą,

tiesiogiai neveikdama kaulų formavimosi. Ji neslopina osteoklastų proliferacijos. Ibandrono rūgštis laipsniškai didina kaulų masę ir mažina lūžių dažnį, slopinama moterų po menopauzės suaktyvėjusią kaulų apykaitą iki to lygio, kuris buvo prieš menopauzę.

Farmakodinaminis poveikis

Farmakodinaminis ibandrono rūgšties poveikis yra kaulų rezorbcijos slopinimas. *In vivo* ibandrono rūgštis stabdo eksperimentiškai sužadintą kaulų destrukciją, sukeltą slopinamos lytinių liaukų funkcijos, retinoidų, navikų ar navikų ekstraktų. Jaunoms (greitai augančioms) žiurkėms taip pat slopinama endogeninė kaulų rezorbcija, dėl to padidėja normali kaulų masė lyginant su gyvūnų, negavusių preparato.

Gyvūnų modeliai patvirtino, kad ibandrono rūgštis stipriai slopina osteoklastų aktyvumą. Jokie duomenys nerodo, kad augančioms žiurkėms būtų slopinama mineralizacija, net kai vartojama 5000 kartų didesnė negu osteoporozei gydyti dozė.

Ilgai kasdien ar protarpiais (su ilgomis pertraukomis, kai vaisto nebuvo skiriama) preparatą gavusioms žiurkėms, šunims ir beždžionėms formavosi naujas, normalus kaulinis audinys, kurio mechaninis atsparumas išliko toks pat arba padidėjo net skiriant toksines dozes. Ibandrono rūgšties efektyvumas žmonėms, ir vaisto vartojant kasdien, ir su 9 - 10 savaičių pertraukomis, buvo patvirtintas klinikinio tyrimo (MF 4411) metu, kai ibandrono rūgšties buvo vartojama kaulų lūžių profilaktikai.

Modeliuose su gyvūnais ibandrono rūgštis sukėlė biocheminių rodiklių pokyčius, kurie rodė nuo dozės priklausomą kaulų rezorbcijos slopinimą, iš jų ir sumažėjusį biocheminių kolageno irimo žymenų (pavyzdžiui deoksipiridinolino ir kryžminių I tipo kolageno N-telopeptidų (NTX)) kieki šlapime.

Ir kasdien, ir su pertraukomis (kai vaisto nevartojama 9 - 10 savaičių) geriamos ibandrono rūgšties tabletės, taip pat ir injekcinės vaisto formos, moterims po menopauzės sukėlė biocheminių pokyčių, rodančių nuo dozės priklausomą kaulų rezorbcijos slopinimą.

Po Bonviva injekcijų į veną per 3 - 7 dienas nuo gydymo pradžios sumažėjo I tipo kolageno alfa grandinės C-telopeptido (CTX) koncentracija serume, o per 3 mėnesius sumažėjo osteokalcino koncentracija.

Nutraukus gydymą, kaulų rezorbcija vėl padidėjo iki prieš gydymą buvusio patologiškai suintensyvėjusio lygio, susijusio su osteoporozė po menopauzės.

Po dvejų ir trejų metų moterų po menopauzės gydymo geriamosiomis ibandrono rūgšties 2,5 mg tabletėmis kartą per parą ir iki 1 mg dozėmis į veną su pertraukomis kas 3 mėnesius kaulų biopsijų histologinis tyrimas parodė, kad kaulų struktūra buvo normali, be jokių mineralizacijos defektų požymių. Lauktas kaulų apykaitos sumažėjimas ir normali kaulo kokybė be mineralizacijos defektų taip pat nustatyta po dvejų gydymo Bonviva 3 mg injekcijomis metų.

Klinikinis efektyvumas

Norint nustatyti, kurioms moterims kaulų lūžių dėl osteoporozės rizika yra padidėjusi, reikia atsižvelgti į nepriklausomus rizikos veiksnius, pvz., mažą KMT, amžių, anksčiau buvusius kaulų lūžius, kaulų lūžius šeimos anamnezėje, greitą kaulų apykaitą ir mažą kūno masės indeksą.

Bonviva 3 mg injekcijos kas 3 mėnesius

Kaulų mineralinis tankis (KMT)

Dvejų metų randomizuoto, dvigubai aklo, daugiacentrinio, ne mažesnio efektyvumo tyrimo (BM16550) metu, kuriame dalyvavo moterys po menopauzės (1386 moterys nuo 55 iki 80 metų amžiaus), sergančios osteoporozė (pradinis juosmeninių slankstelių KMT T-balas - žemiau-2,5 SD) įrodyta, kad gydymas Bonviva 3 mg injekcijomis į veną kas 3 mėnesius yra mažiausiai toks pats efektyvus kaip gydymas geriamosiomis ibandrono rūgšties 2,5 mg tabletėmis kartą per parą. Tai parodė pirminės analizės po vienerių metų duomenys ir patvirtino rezultatų po dviejų metų analizė (2 lentelė).

Pirminė BM16550 tyrimo duomenų po vienerių metų analizė ir patvirtinamoji analizė po dviejų metų parodė, kad gydymas 3 mg injekcijomis kas 3 mėnesius nėra mažiau efektyvus už gydymą geriamosiomis 2,5 mg tabletėmis kartą per parą, vertinant pagal juosmeninių slankstelių, bendrojo klubo, šlaunikaulio kaklelio ir gumburo KMT vidutinį padidėjimą (2 lentelė).

2 lentelė: Juosmeninių slankstelių, šlaunikaulio kaklelio ir gumburo bei bendrojo klubo KMT vidutinis reliatyvus pokytis nuo pradinės vertės po vienerių metų (pirminė analizė) ir po dvejų gydymo metų (populiacija protokolui) tyrimo BM 16550 metu.

Vidutinis reliatyvus pokytis nuo pradinės vertės % [95% CI]	BM 16550 tyrimo duomenys po vienerių metų		BM 16550 tyrimo duomenys po dviejų metų	
	Ibandrono rūgštis 2,5 mg kartą per parą (N=377)	Bonviva 3 mg injekcijos kas 3 mėnesius (N=365)	Ibandrono rūgštis 2,5 mg kartą per parą (N=334)	Bonviva 3 mg injekcijos kas 3 mėnesius (N=334)
Juosmeninių slankstelių L2-L4 KMT	3,8 [3,4; 4,2]	4,8 [4,5; 5,2]	4,8 [4,3; 5,4]	6,3 [5,7; 6,8]
Bendrasis klubo KMT	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
Šlaunikaulio kaklelio KMT	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
Gumburo KMT	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Dar daugiau, perspektyviniame tyrime buvo įrodyta, kad Bonviva 3 mg injekcijos kas 3 mėnesius efektyviau už ibandrono rūgšties 2,5 mg tabletes, geriamas vieną kartą per parą didino juosmeninių slankstelių KMT po vienerių metų, $p < 0,001$, ir po dvejų metų, $p < 0,001$.

Juosmeninių slankstelių KMT. Po 1 metų 92,1% pacienčių, gydytų 3 mg injekcijomis kas 3 mėnesius, KMT padidėjo arba išliko nepakitęs (t.y. jiems buvo gautas atsakas), lyginant su 84,9% pacienčių, gėrusių po 2,5 mg per parą ($p = 0,002$). Po 2 metų 92,8% pacienčių, gydytų 3 mg injekcijomis, ir 84,7% pacienčių, gėrusių po 2,5 mg, juosmeninių slankstelių KMT padidėjo ar išliko nepakitęs ($p = 0,001$).

Bendrasis klubo KMT. Po 1 metų 82,3% pacienčių, gydytų 3 mg injekcijomis kas 3 mėnesius, buvo gautas atsakas, lyginant su 75,1% pacienčių, gėrusių po 2,5 mg per parą ($p = 0,02$). Po 2 metų 85,6% pacienčių, gydytų 3 mg injekcijomis, ir 77,0% pacienčių, gėrusių po 2,5 mg, bendrasis klubo KMT padidėjo ar išliko nepakitęs ($p = 0,004$).

Po vienerių metų 76,2% pacienčių, gydytų 3 mg injekcijomis kas 3 mėnesius, ir 67,2% pacienčių, gėrusių 2,5 mg per parą, padidėjo ar išliko nepakitęs juosmeninių stuburo slankstelių ir bendrasis klubo KMT ($p = 0,007$). Po dviejų metų šiuos kriterijus atitiko 80,1% ir 68,8% pacienčių, gydytų 3 mg injekcijomis kas 3 mėnesius grupėje ir gėrusių 2,5 mg per parą grupėje ($p = 0,001$).

Biocheminiai kaulų apykaitos žymenys

Kiekvieną kartą atliekant tyrimus, nustatytas kliniškai reikšmingas CTX koncentracijos serume sumažėjimas. Po 12 mėnesių santykinio pokyčio nuo pradinės vertės mediana buvo 58,6% gydytų 3 mg injekcijomis kas 3 mėnesius grupėje ir – 62,6% gėrusių po 2,5 mg vieną kartą per parą grupėje. Be to, 64,8% pacienčių, gydytų 3 mg injekcijomis kas 3 mėnesius, buvo gautas atsakas (registruotas, kai pradinė vertė sumažėjo $\geq 50\%$), lyginant su 64,9% pacienčių, gėrusių po 2,5 mg per parą. CTX koncentracija serume buvo sumažėjusi 2 metus, abiejose gydymo grupėse atsakas buvo gautas daugiau nei pusei pacienčių.

Remiantis BM 16550 tyrimo rezultatais, manoma, kad Bonviva 3 mg injekcijos į veną kas 3 mėnesius yra tokios pačios efektyvios kaulų lūžių profilaktikai, kaip ir ibandrono rūgšties 2,5 mg tabletės geriamos vieną kartą per parą.

Ibandrono rūgšties 2,5 mg tabletės vieną kartą per parą

Trejų metų trukmės randomizuoto, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo kaulų lūžių tyrimo metu (MF 4411) statistiškai patikimai ir kliniškai reikšmingai sumažėjo naujų radiografinių morfometrinių ir simptominių stuburo slankstelių lūžių dažnis (3 lentelė). Šio tyrimo metu buvo lyginamos ibandrono rūgšties 2,5 mg tabletės geriamos vieną kartą per parą ir, kaip tiriamasis vartojimo režimas, 20 mg dozė, vartojama su pertraukomis. Ibandrono rūgšties pacientės gėrė ryte nevalgiusios, išgėrusios vaistą nevalgė ir negėrė dar 60 minučių (badavimo laikas išgėrus dozę). Tyrime dalyvavo moterys nuo 55 metų iki 80 metų, kurioms menopauzė prasidėjo mažiausiai prieš 5 metus, kurių juosmeninių slankstelių KMT bent viename slankstelyje [L1-L4] buvo nuo -2 iki -5 SN mažesnis už vidurkį prieš menopauzė (T lygmuo) ir kurioms buvo nuo vieno iki keturių slankstelinų lūžių. Visos pacientės gavo po 500 mg kalcio ir 400 TV vitamino D per parą. Efektyvumas buvo vertinamas tiriant 2928 pacientę. Vartojant po 2,5 mg ibandrono rūgšties kasdien, statistiškai patikimai ir kliniškai reikšmingai sumažėjo naujų slankstelių lūžių dažnis. Per trejus tyrimo metus gydant 62 % (p=0,0001) sumažėjo naujų radiografinių slankstelinų lūžių dažnis. Po 2 metų reliatyvi rizika sumažėjo 61 % (p=0,0006). Po vienerių gydymo metų statistiškai patikimo skirtumo nebuvo nustatyta (p=0,056). Lūžių dažnį mažinantis poveikis nekito per visą tyrimą, ilgainiui nesumažėjo ir efektyvumas.

Simptominių stuburo slankstelių lūžių dažnis po 3 metų taip pat sumažėjo reikšmingai – 49 % (p=0,011). Stiprų vaisto poveikį slankstelių lūžiams atspindi ir statistiškai patikimai sulėtėjęs ūgio mažėjimas pacientėms lyginant su placebo gavusiųjų grupe (p<0,0001).

3 lentelė: Trejų metų trukmės lūžių tyrimo MF 4411 rezultatai (% , 95 % PI)

	Placebo (n=974)	Ibandrono rūgštis 2,5 mg per parą (n=977)
Sumažėjusi santykinė rizika Nauji morfometriniai slankstelių lūžiai		62 % (40,9; 75,1)
Naujų morfometrinių slankstelių lūžių dažnis	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Sumažėjusi simptominių slankstelių lūžių santykinė rizika		49 % (14,03; 69,49)
Simptominių slankstelinų lūžių dažnis	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
KMT – vidutinis juosmeninių slankstelių pokytis per 3 metus lyginant su pradine verte	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
KMT – vidutinis bendras klubo kaulų pokytis per 3 metus lyginant su pradine verte	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,.; 3,7)

Toliau gydymo ibandrono rūgštimi efektas buvo vertinamas analizuojant pogrupį pacienčių, kurių pradinis juosmeninių slankstelių KMT T lygmuo buvo mažesnis kaip -2,5 (4 lentelė). Slankstelių lūžių rizikos sumažėjimas buvo panašus į visos grupės vertę.

4 lentelė: Trejų metų trukmės lūžių tyrimo MF 4411 rezultatai (% , 95 % PI) pacienčių, kurių pradinis juosmeninių slankstelių KMT T lygmuo buvo mažesnis kaip -2.5

	Placebo (n=587)	Ibandrono rūgštis 2,5 mg per parą (n=575)
Sumažėjusi santykinė rizika Nauji morfometriniai slankstelių lūžiai		59 % (34,5; 74,3)
Naujų morfometrinių slankstelių lūžių dažnis	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Sumažėjusi simptominių slankstelių lūžių santykinė rizika		50 % (9,49; 71,91)
Simptominių slankstelinų lūžių dažnis	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
KMT – vidutinis juosmeninių slankstelių pokytis per 3 metus lyginant su pradine verte	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)

KMT – vidutinis bendras klubo kaulų pokytis per 3 metus lyginant su pradine verte	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)
-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------	-------------------

Visoje MF4411 tyrimo pacientų populiacijoje neslankstelinų lūžių dažnis nesumažėjo, tačiau kasdien vartojama ibandrono rūgštis buvo efektyvi didelės rizikos subpopuliacijoje (šlaunikaulio kaklelio KMT T lygmuo mažesnis kaip -3,0), kurioje neslankstelinų lūžių rizika sumažėjo 69%.

Kasdien geriant ibandrono rūgšties 2,5 mg tabletes, nuolat didėjo stuburo slankstelių ir kitų kaulų KMT.

Per trejus metus juosmeninių slankstelių KMT padidėjo 5,3 % lyginant su placebo gavusiųjų grupe ir 6,5 % lyginant su pradine verte. Klubo kaulų pokytis, lyginant su pradine verte, buvo toks: 2,8 % - šlaunikaulio kaklelio, 3,4 % - bendras klubo kaulų ir 5,5 % - gumburo srities.

Kaip tikėtasi, biocheminiai kaulų apykaitos žymenys (pavyzdžiui, šlapimo CTX ir serumo osteokalcinas) rodė sulėtėjusią apykaitą iki lygio, buvusio prieš menopauzę, ir stipriausias veikimas pasiektas per 3 - 6 mėnesius vartojant po 2,5 mg ibandrono rūgšties per parą.

Kliniškai reikšmingai 50 % sumažėjo biocheminių kaulų rezorbcijos žymenų praėjus vienam mėnesiui nuo gydymo ibandrono rūgštimi 2,5 mg pradžios.

Vaikų populiacija (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius)

Bonviva tyrimai su vaikais neatlikti, todėl duomenų apie veiksmingumą arba saugumą šiai pacientų populiacijai nėra.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Įvairių gyvūnų ir žmonių tyrimų duomenimis, pirminis farmakologinis ibandrono rūgšties poveikis kauliniam audiniui nėra tiesiogiai proporcingas koncentracijai plazmoje.

Į veną sušvirkštus nuo 0,5 mg iki 6 mg ibandrono rūgšties, jos koncentracija serume didėja dozei proporcingai.

Absorbicija

Duomenys nebūtinai.

Pasiskirstymas

Iš pradžių patekusi į sisteminę kraujotaką ibandrono rūgštis greitai jungiasi su kauliniu audiniu arba išsiskiria su šlapimu. Žmonėms nustatytas galutinis pasiskirstymo tūris yra mažiausiai 90 l, o į kaulus patenka 40-50 % cirkuliuojančios vaisto dozės. Su žmogaus plazmos baltymais susijungia maždaug 85 – 87 % vaisto (nustatyta *in vitro*, kai susidaro ibandrono rūgšties gydomoji koncentracija), todėl sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais dėl išstūmimo mažai tikėtina.

Biotransformacija

Nėra duomenų, kad ibandrono rūgštis būtų metabolizuojama gyvūnų ar žmonių organizme.

Eliminacija

Ibandrono rūgštis pašalinama iš kraujotakos ir patenka į kaulus (moterų po menopauzės organizme maždaug 40-50 %), o kita dalis nepakitusi pašalinama pro inkstus.

Nustatytų pusinės eliminacijos periodų reikšmių amplitudė buvo plati, dažniausiai nustatytas galutinis pusinės eliminacijos periodas truko 10 - 72 valandas. Kadangi apskaičiuotos vertės dažniausiai yra tyrimo trukmės, dozės ir tyrimo jautrumo funkcija, todėl tikrasis galutinis pusinės eliminacijos periodas gali būti gerokai ilgesnis, kaip ir kitų bisfosfonatų. Ankstyvoji plazmos koncentracija mažėja greitai, vaisto suleidus į veną ar išgėrus iki 10 % didžiausios vertės sumažėja atitinkamai per 3 ir per 8 valandas.

Bendrasis ibandrono rūgšties klirensas yra mažas, vidutinė vertė svyruoja tarp 84 - 160 ml/min. Inkstų klirensas (sveikų moterų po menopauzės apie 60 ml/min) sudaro 50-60 % bendrojo klirenso ir yra susijęs su kreatinino klirensu. Manoma, kad skirtumas tarp bendrojo ir inkstų klirenso atspindi vaisto patekimą į kaulus.

Atrodo, kad sekrecijoje nedalyvauja žinomos rūgščių ar šarmų transporto sistemos, dalyvaujančios šalinant kitas veikliąsias medžiagas (žr. 4.5 skyrių). Be to, ibandrono rūgštis neslopina daugumos žmogaus kepenų P450 izofermentų bei neindukuoja žiurkių kepenų citochromų P450.

Specialiųjų klinikinių situacijų farmakokinetika

Lytis

Moterų ir vyrų biologinis ibandrono rūgšties farmakokinetika yra panašūs.

Rasė

Nėra duomenų apie kliniškai svarbius etninius mongolidų ir europidų rasės ibandrono rūgšties kinetikos skirtumus. Apie negridų rasės pacientus turima labai nedaug duomenų.

Pacientai, kuriems yra inkstų sutrikimas

Ibandrono rūgšties inkstų klirensas pacientams, kuriems yra įvairaus laipsnio inkstų pažeidimas, yra tiesiogiai proporcingas kreatinino klirensui (KK).

Dozės koreguoti nereikia, kai inkstų pažeidimas nedidelio ar vidutinio laipsnio (kreatinino klirensas yra lygus ar didesnis kaip 30 ml/min).

Tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus inkstų pažeidimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min), 21 dieną geriant po 10 mg ibandrono rūgšties, buvo nustatyta 2 - 3 kartus didesnė preparato koncentracija plazmoje negu tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija normali, o bendrasis ibandrono rūgšties klirensas buvo 44 ml/min. Tiriamųjų, kuriems buvo sunkus inkstų pažeidimas ir kurie gavo 0,5 mg ibandrono rūgšties į veną, bendrasis, inkstų ir neinkstinis klirensas sumažėjo atitinkamai 67 %, 77 % ir 50 %, tačiau nebuvo nustatyta sumažėjusios tolerancijos, susijusios su padidėjusia ekspozicija. Kadangi nepakanka klinikinės patirties, Bonviva nerekomenduojama pacientėms, kurioms yra sunkus inkstų pažeidimas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Ibandrono rūgšties farmakokinetika asmenims, kuriems yra paskutiniosios stadijos inkstų pažeidimas, buvo vertinta tik dalyvaujant mažam hemodializuojamų pacientų skaičiui, todėl pacientų, kurie nėra gydomi hemodializės būdu, ibandrono rūgšties farmakokinetika nežinoma. Kadangi nepakanka duomenų, visiems pacientams, kuriems yra paskutinės stadijos inkstų pažeidimas, ibandrono rūgšties neskirti.

Pacientai, kuriems yra kepenų sutrikimas (žr. 4.2 skyrių)

Nėra informacijos apie pacientų, kurių pažeistos kepenys, ibandrono rūgšties farmakokinetiką. Kepenys neturi įtakos ibandrono rūgšties klirensui, nes preparatas nemetabolizuojamas, o išsiskiria pro inkstus ekskrecijos būdu arba patenka į kaulus. Todėl pacientams, kuriems pažeistos kepenys, dozės koreguoti nereikia.

Senyvi pacientai (žr. 4.2 skyrių)

Dispersinės analizės duomenimis, nenustatyta, kad amžius, kaip nepriklausomas faktorius, būtų susijęs su bet kurio iš tirtų farmakokinetikos rodmenų. Senstant inkstų funkcija blogėja. Inkstų funkcija ir yra vienintelis veiksnys, į kurį reikėtų atkreipti dėmesį (žr. skyrių apie inkstų pažeidimą).

Vaikų populiacija (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius)

Nėra informacijos apie Bonviva skyrimą šių amžiaus grupių pacientams.

5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksinų reiškinių, t.y. inkstų pažeidimo požymių, buvo nustatyta tik šunų organizme esant vaisto kiekiui, kuris yra daug didesnis už didžiausią žmogaus organizme, todėl šio tyrimo klinikinė reikšmė maža.

Mutageniškumas/kancerogeniškumas

Galimo kancerogeniškumo pavojaus nenustatyta. Genotoksiškumo tyrimų metu nenustatyta ibandrono rūgšties poveikio genų aktyvumui.

Toksiškumas reprodukcijai

Specifinių tyrimų, kai vaisto būtų skiriama kas 3 mėnesius, nėra. Tiriant žiurkes ir triušius, kuriems buvo skirta ibandrono rūgšties į veną kiekvieną dieną, tiesioginio toksinio ar teratogeninio poveikio vaisiui nenustatyta. Sulėtėjo svorio didėjimas F₁ kartos žiurkių palikuonims. 1 mg/kg/per parą ir didesnių geriamosios ibandrono rūgšties dozių poveikio reprodukcijai tyrimų su žiurkėmis metu nustatyti poveikiai vaisingumui buvo padažnęję preimplantaciniai netekimai. 0,3 mg/kg ir 1 mg/kg per parą vartojamos į veną ibandrono rūgšties dozių poveikio reprodukcijai tyrimų su žiurkėmis metu ibandrono rūgštis sumažino spermatozoidų skaičių, 1 mg/kg per parą dozės sumažino patinėlių vaisingumą, o 1,2 mg/kg per parą dozės – patelių vaisingumą. Tiriant toksiškumą žiurkių reprodukcijai, nustatyta kitų, ibandrono rūgšties sukiamų nepageidaujamų reakcijų, būdingų bisfosfonatų klasės vaistams. Tai sumažėjęs implantacijos vietų skaičius, pasunkėjęs natūralus jauniklių atsivedimas (distocija) ir padažnęję vidaus organų pokyčiai (inkstų geldelių ir šlapimtakių sindromas).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Ledinė acto rūgštis
Natrio acetatas trihidratas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Bonviva injekcinio tirpalo negalima maišyti su tirpalais, kuriuose yra kalcio, ar su kitais į veną vartojamais vaistiniais preparatais.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Užpildyti švirkštai (5 ml) pagaminti iš bespalvio I tipo stiklo, pilkas guminis stūmoklio kamštis ir smaigalio dangtelis pagaminti iš fluoro derva dengtos butilo gumos. Švirkštuose yra po 3 ml injekcinio tirpalo.

Pakuotėje yra 1 užpildytas švirkštas ir 1 injekcinė adata arba 4 užpildyti švirkštai ir 4 injekcinės adatos.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Jeigu vaistinis preparatas lašinamas naudojant lašinę sistemą, galima vartoti tik izotoninį natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuzinius tirpalus. Tai taip pat svarbu parenkant tirpalus „peteliškės“ tipo injekcinėms adatoms ir kitoms priemonėms praplauti.

Tirpalo likučius, švirkštą ir injekcinę adatą reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Vaistinio preparato patekimą į aplinką būtina kiek įmanoma sumažinti.

Naudojant ir tvarkant švirkštus ir kitas aštrias medicines atliekas privaloma griežtai laikytis šių pagrindinių taisyklių:

- Panaudotų adatų ir švirkštų niekada negalima naudoti dar kartą;
- Visas panaudotas adatas ir švirkštus dėkite į aštrių medicininių atliekų talpyklę (pradūrimams atsparų atliekų konteinerį);
- Laikykite šią talpyklę vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje;
- Negalima naudotos aštrių medicininių atliekų talpyklės išmesti kartu su buitinėmis atliekomis;
- Pripildytą talpyklę tvarkykite laikydamiesi vietinių reikalavimų arba taip, kaip pamokė sveikatos priežiūros specialistas.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2004 m. vasario 23 d.
Paskutinio perregistravimo data 2013 m. gruodžio 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AD), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

Plėvele dengtos tabletės:

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

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

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte:

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje..

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;

- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas užtikrina paciento atmintinės apie žandikaulio osteonekrozę įdiegimą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bonviva 150 mg plėvele dengtos tabletės
ibandrono rūgštis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg ibandrono rūgšties (natrio druskos monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Tabletėse yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės
1 plėvele dengta tabletė
3 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nekramtykite, nečiulpkite ar nesmulkinkite tablečių
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti vieną kartą per mėnesį
Vartoti per burną

1 mėnuo __ / __ / __ 3 plėvele dengtos tabletės
2 mėnuo __ / __ / __ 3 plėvele dengtos tabletės
3 mėnuo __ / __ / __ 3 plėvele dengtos tabletės
Užrašyti datą, kada buvo išgerta tabletė

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJAS PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/03/265/003 1 plėvele dengta tabletė
EU/1/03/265/004 3 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Bonviva 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS FOLIJA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Bonviva 150 mg plėvele dengtos tabletės
ibandrono rūgštis

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Bonviva 3 mg injekcinis tirpalas
ibandrono rūgštis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename užpildytame švirkšte, t.y. 3 ml tirpalo, yra 3 mg ibandrono rūgšties (natrio druskos monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra natrio chlorido, ledinės acto rūgšties, natrio acetato trihidrato, injekcinio vandens.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 užpildytas švirkštas + 1 injekcinė adata
4 užpildyti švirkštai + 4 injekcinės adatos

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti tik į veną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJASPAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-AI)

EU/1/03/265/005 1 užpildytas švirkštas
EU/1/03/265/006 4 užpildyti švirkštai

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Bonviva 3 mg injekcinis tirpalas
Ibandrono rūgštis
Leisti tik į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3 mg/3 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Bonviva

150 mg plėvele dengtos tabletės
Ibandrono rūgštis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Bonviva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Bonviva
3. Kaip vartoti Bonviva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Bonviva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Bonviva ir kam jis vartojamas

Bonviva priklauso vaistų grupei, vadinamai bisfosfonatais. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos ibandrono rūgštis. Bonviva gali panaikinti kaulų retėjimą sustabdydama kaulinio audinio nykimą ir didindama kaulų masę moterims, kurios vartoja šį preparatą, nors jos ir negalės pastebėti ar pajusti skirtumo. Bonviva gali sumažinti kaulų lūžių tikimybę. Įrodyta, kad vaistas sumažina stuburo slankstelių, bet ne klubo kaulų, lūžių riziką.

Bonviva skiriama osteoporozės po menopauzės gydymui, kai kaulų lūžių rizika yra padidėjusi. Osteoporozė - tai kaulų išretėjimas ir susilpnėjimas. Ji būdinga moterims po menopauzės. Menopauzės metu moters kiaušidės nustoja gaminti estrogeną, moteriškąjį lytinį hormoną, kuris padeda išsaugoti sveikus kaulus.

Kuo anksčiau moteriai prasideda menopauzė, tuo didesnė osteoporozės sąlygotų kaulų lūžių rizika.

Kiti kaulų lūžių riziką didinantys veiksniai:

- nepakankamas kalcio ir vitamino D kiekis maiste;
- rūkymas ar per gausus alkoholio vartojimas;
- vaikščiojimo ar kitų kūno svorį reguliuojančių pratimų trūkumas;
- osteoporozės atvejai šeimoje.

Sveikas gyvenimo būdas padidins gydymo naudą. Vadinasi, reikia:

- valgyti įvairų maistą, kuriame gausu kalcio ir vitamino D,
- vaikščioti ar daryti kitus kūno svorį reguliuojančius pratimus,
- nerūkyti ir negerti per daug alkoholio.

2. Kas žinotina prieš vartojant Bonviva

Bonviva vartoti draudžiama

- Jeigu yra alergija ibandrono rūgščiai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu Jums yra tam tikrų stemplės (burną su skrandžiu jungiančio organo) veiklos sutrikimų, tokių kaip jos susiaurėjimas ar sunkus rijimas.
- Jeigu Jūs negalite bent vieną valandą (60 minučių) pastovėti ar tiesiai pasėdėti.
- **Jei Jūsų kraujyje yra ar anksčiau buvo maža kalcio koncentracija.** Pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bonviva nuo osteoporozės vartojantiems pacientams yra pastebėtas labai retas šalutinis poveikis, vadinamas žandikaulio osteonekroze (ŽON) (kaulo pažaida žandikaulyje) jau vaistui esant rinkoje. ŽON taip pat gali pasireikšti po gydymo nutraukimo.

Svarbu stengtis išvengti ŽON atsiradimo, nes tai yra skausminga būklė, kurią gali būti sunku gydyti. Norint sumažinti žandikaulio osteonekrozės atsiradimo pavojų, yra keletas atsargumo priemonių, kurių Jums reikia imtis.

Ilgai ibandronatu gydomiems pacientams taip pat buvo pastebėta netipinių ilgųjų kaulų, pavyzdžiui, alkūnkaulio ir blauzdikaulio, lūžių. Šie lūžiai įvyksta po mažos traumos arba ne dėl jos, o kai kurie pacientai jaučia skausmą lūžio vietoje prieš įvykstant pilnam lūžiui.

Prieš pradėdami gydytis pasakykite gydytojui ar slaugytojui (sveikatos priežiūros specialistui), jeigu:

- turite kokių nors burnos ar dantų problemų, tokių kaip prasta dantų būklė, dantenų liga ar planuojamas dantis ištraukimas;
- kasdien nevalote dantų arba senai buvote pas odontologą;
- esate rūkalius (rūkymas gali padidinti dantų ligų pavojų);
- anksčiau buvote gydomas bisfosfonatais (jie vartojami gydyti arba užkirsti kelią kaulų ligoms);
- vartojate vaistus, vadinamus kortikosteroidais (pavyzdžiui, prednizolono arba deksametazono);
- sergate vėžiu.

Prieš paskirdamas gydymą Bonviva gydytojas gali Jūsų paprašyti patikrinti dantis.

Gydymo metu Jūs turite palaikyti gerą burnos higieną (įskaitant ir reguliarių dantų valymą) ir reguliariai tikrintis dantis. Jeigu naudojate dantų protezus, Jūs turite juos tinkamai pritaikyti. Jeigu gydotės dantis arba rengiatės odontologinei operacijai (pvz., dantų traukimui), apie tai praneškite savo gydytojui ir pasakykite odontologui, kad esate gydomi Bonviva.

Pajutę kokių nors burnos ar dantų negalavimų, tokių kaip dantų iškritimas, skausmas ar patinimas, negyjančios opelės arba išskyros, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir odontologą, nes tai galėtų būti žandikaulio osteonekrozės požymiai.

Kai kurie žmonės turi labai atsargiai vartoti Bonviva. Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Bonviva:

- Jei Jums yra mineralinių medžiagų metabolizmo sutrikimų (pavyzdžiui, vitamino D trūkumas).
- Jei Jūsų inkstų veikla sutrikusi.
- Jeigu Jums yra bet kokių rijimo ar virškinimo sutrikimų.

Gali pasireikšti stemplės (burną su skrandžiu jungiančio organo) dirginimas, uždegimas ar išopėjimas, dažnai pasižymintys tokiais simptomais kaip stiprus skausmas krūtinėje, stiprus skausmas ryjant maistą ir (arba) geriant, stiprus pykinimas ar vėmimas, ypač jeigu Jūs neužgeriate tabletės pilna stikline geriamojo vandens ir (arba) jeigu Jūs atsigulate nepraėjus vienai valandai po Bonviva tabletės nurijimo. Jei pajusite šiuos simptomus, nebervartokite Bonviva ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją (žr. 3 skyrių).

Vaikams ir paaugliams

Neduokite Bonviva jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Bonviva

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu pasakyti apie:

- **Papildus, kuriuose yra kalcio, magnio, geležies arba aliuminio**, nes jie gali įtakoti Bonviva poveikį.
- Acetilsalicilo rūgštį ir kitus nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) (įskaitant ibuprofeną, diklofenaką ir naprokseną), kurie gali dirginti skrandį ir žarnyną. Bonviva taip pat gali sukelti šiuos reiškinius. Taigi ypač atsargiai vartokite skausmą malšinančius vaistus ar vaistus nuo uždegimo kartu su Bonviva.

Išgėrę Bonviva tabletes, **palaukite bent 1 valandą ir tik tada gerkite kitus vaistus**, įskaitant virškinimą gerinančius preparatus, kalcio papildus ar vitaminus.

Bonviva vartojimas su maistu ir gėrimais

Nevartokite Bonviva kartu su maistu. Bonviva, vartojamas kartu su maistu, yra mažiau veiksmingas.

Galite gerti vandenį, bet ne kitus gėrimus.

Išgėrę Bonviva, prašom palaukite bent 1 valandą ir tik tada galite pirmą kartą tą dieną pavalgyti ar gerti kitus gėrimus (žr. 3 skyrių Kaip vartoti Bonviva).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Bonviva yra skirtas tik moterims po menopauzės gydyti ir neturi būti skiriamas vaisingo amžiaus moterims.

Nevartokite Bonviva, jei esate nėščia ar žindote kūdikį.

Prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jūs galite vairuoti ir valdyti mechanizmus, nes manoma, kad Bonviva gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Bonviva sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate ar nevirškinate kokių nors rūšių cukraus (pvz., jeigu Jums yra galaktozės netolerancija, Lapp laktazės stoka arba gliukozės-galaktozės absorbcijos sutrikimas), prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju.

3. Kaip vartoti Bonviva

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įprasta Bonviva dozė yra viena tabletė per mėnesį.



Kaip kas mėnesį išgerti tabletes

Svarbu kruopščiai laikytis šių nurodymų. Jie skirti tam, kad Bonviva tabletė greitai patektų į skrandį, taigi mažiau dirgintų.

- **Gerkite po vieną Bonviva 150 mg tabletes kartą per mėnesį.**

- **Pasirinkite tokią mėnesio dieną**, kurią būtų lengva prisiminti. Bonviva tabletei išgerti pasirinkite arba tą pačią datą (pvz., kiekvieno mėnesio 1-ąją dieną) arba tą pačią mėnesio dieną (pvz., pirmąjį kiekvieno mėnesio sekmadienį). Pasirinkite pagal Jūsų režimą tinkamiausią dieną.
- Bonviva tabletetę vartokite **praėjus bent 6 valandoms, kai jūs paskutinį kartą ką nors valgėte** ar gėrėte, išskyrus vandenį.
- Gerkite Bonviva tabletetę
 - **ryte tik atsikėlę** ir
 - **nieko nevalgę ir negėrę** (skrandis turi būti tuščias).
- **Nurykite tabletetę užgerdami pilna stikline vandens** (bent 180 ml).

Tabletės **neužsigerkite** vandeniui, kuriame yra daug kalcio, vaisių sultimis ar bet kokių kitų gėrimų. Jeigu manote, kad vandentiekio vandenyje yra daug kalcio (kietas vanduo), patartina užsigerti mažos mineralizacijos buteliuose išpilstytu vandeniui.

- **Nurykite visą tabletetę** — nekramtykite, nesmulkinkite ir neleiskite jai ištirpti burnoje.
- Išgėrę tabletetę **dar vieną valandą (60 minučių)**
 - **nesigulkite**; turite būti vertikaliajame padėtyje (stovėti ar sėdėti), kad dalis vaisto nepatektų atgal į stemplę
- 
 - **nieko nevalgykite**
- 
 - **nieko negerkite** (išskyrus vandenį, jei reikia)
 - **nevirtokite jokių kitų vaistų.**
- Po valandos jūs galite pirmą kartą tą dieną pavalgyti ir atsigerti. Pavalgę galite atsigulti, jei norite, ar vartoti kitus būtinus vaistus.

Bonviva vartojimo trukmė

Svarbu vartoti Bonviva kas mėnesį tiek laiko, kiek paskiria gydytojas. Po 5 metų Bonviva naudojimo, prašome pasitarti su gydytoju ar Jums reikia toliau vartoti Bonviva.

Ką daryti pavartojus per didelę Bonviva dozę?

Jei netyčia išgėrėte daugiau nei vieną tabletetę, **išgerkite pilną stiklinę pieno ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Nemėginkite sukelti vėmimo ir negulkite — Bonviva gali dirginti stemplę.

Pamiršus pavartoti Bonviva

- Pamiršus išgerti tabletetę pasirinktos dienos rytą, **negalima gerti tabletetės tą dieną vėliau.** Vietoj to, pažiūrėkite į kalendorių, kada pagal planą reikės gerti kitą dozę.
- **Jeigu, pamiršus išgerti tabletetę pasirinktos dienos rytą, iki kitos dozės pagal planą liko tik nuo 1 iki 7 dienų...**

Niekada negerkite dviejų Bonviva tablečių tą pačią savaitę. Palaukite, kol ateis laikas gerti tabletę ir išgerkite ją kaip įprasta; vėliau vėl vartokite po vieną tabletę per mėnesį Jūsų kalendoriuje pagal planą pažymėtomis dienomis.

• **Jeigu, pamiršus išgerti tabletę pasirinktos dienos rytą, iki kitos dozės pagal planą liko daugiau kaip 7 dienos...**

Išgerkite tabletę kitos dienos ryte po to, kai prisiminėte; vėliau vėl vartokite po vieną tabletę per mėnesį Jūsų kalendoriuje pagal planą pažymėtomis dienomis.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pastebėjote bet kurį iš šių šalutinių poveikių, nedelsdami pasakykite slaugytojui arba gydytojui, nes Jums gali reikėti skubios medicininės pagalbos:

Nedažni (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 pacientų):

- stiprus skausmas krūtinėje, stiprus skausmas nurijus maistą ar gėrimą, stiprus pykinimas ar vėmimas, sunkumas ryti. Gali būti, kad Jums prasidėjo sunkus stemplės uždegimas, galimai su opomis ar stemplės susiaurėjimu.

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų):

- niežėjimas, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, sunkinantis kvėpavimą
- užsitęsęs akių skausmas ir uždegimas
- naujai atsiradęs skausmas, silpnumas ar nemalonūs pojūtis šlaunies, klubo ar kirkšnies srityje
Tai gali būti ankstyvieji galimo neįprasto šlaunikaulio lūžio požymiai.

Labai reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- skausmas ar žaizda burnoje arba žandikaulyje. Tai gali būti ankstyvieji sunkios žandikaulio ligos (nekrozės (žuvusio kaulinio audinio) žandikaulyje požymiai)
- jeigu Jums skauda ausį, iš ausies teka išskyros ir (arba) yra ausų infekcija, pasitarkite su savo gydytoju. Tai galėtų būti ausyje esančių kaulų pažeidimo požymiai
- sunkios, galinčios sukelti grėsmę gyvybei alerginės reakcijos
- sunkios nepageidaujamos odos reakcijos.

Kiti galimi šalutiniai poveikiai

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas
- rėmuo, diskomfortas ryjant, skrandžio ar pilvo skausmas (gali būti dėl skrandžio uždegimo), nevirškinimas, pykinimas, viduriavimas (laisvi viduriai)
- raumenų mėšlungis, sąnarių ar galūnių sustingimas
- į gripą panašūs simptomai, tokie kaip karščiavimas, drebulys ir šaltkrėtis, diskomforto jausmas, kaulų skausmas bei raumenų ir sąnarių diegliai. Jeigu bet kuris iš poveikių tampa varginantis arba tęsiasi ilgiau negu keletą parų, pasitarkite su slaugytoju ar gydytoju
- išbėrimas.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- galvos svaigimas
- vidurių pūtimas (dujų kaupimasis, išsipūtimo jausmas)
- nugaros skausmas
- nuovargio ir išsekimo jausmas
- astmos priepuoliai
- mažo kalcio kiekio kraujyje (hipokalcemijos) simptomai, įskaitant raumenų mėšlungį ar spazmus ir (arba) dilgčiojimo pojūtį pirštuose ar aplink burną.

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų):

- dvylikapirštės žarnos (pirmosios žarnyno dalies) uždegimas, sukeltantis pilvo skausmą
- dilgėlinė.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Bonviva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ant dėžutės po „Tinka iki:“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Bonviva sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ibandrono rūgštis. Vienoje tabletėje yra 150 mg ibandrono rūgšties (natrio druskos monohidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:

tabletės branduolyje: laktozės monohidratas, povidonas, mikrokristalinė celiuliozė, krospondonas, išgrynintoji stearino rūgštis, koloidinis bevandenis silicio dioksidas;

tabletės dangale: hipromeliozė, titano dioksidas (E 171), talkas, makrogolis 6000.

Bonviva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Baltos arba balkšvos, pailgos tabletės, vienoje pusėje pažymėtos ženklų „BNVA“, kitoje pusėje - „150“. Tabletės tiekiamos lizdinėmis plokštelėmis po 1 ar 3 tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Copenhagen Towers,

Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 København S

Danija

Gamintojas

IL CSM Clinical Supplies Management GmbH

Marie-Curie-Strasse 8

Lörrach

Baden-Württemberg

79539, Vokietija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

BONVIVA VARTOJIMO PLANAVIMAS

Bonviva dozė yra viena tabletė per mėnesį. Pasirinkite vieną mėnesio dieną, kurią būtų lengva prisiminti:

- arba tą pačią datą (pvz., kiekvieno mėnesio 1-ąją dieną).
- arba tą pačią mėnesio dieną (pvz., pirmąjį kiekvieno mėnesio sekmadienį).

Svarbu vartoti Bonviva kiekvieną mėnesį.

IV priedas

Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) ibandrono rūgšties ir natrio ibandronato periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgdamas į turimus spontaninių pranešimų duomenis apie pasireiškusią hipokalcemiją, įskaitant kai kuriais atvejais glaudų ryšį laiko atžvilgiu, nepageidaujamo poveikio išnykimą nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir tai, kad hipokalcemija jau yra nustatyta ibandrono rūgšties keliami rizika, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp ibandrono rūgšties vartojimo ir hipokalcemijos pasireiškimo yra nustatytas. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ibandrono rūgšties (skiriamų osteoporozės indikacijai (Bonviva)), informaciniai dokumentai turėtų būti atitinkamai iš dalies pakeisti.

Atnaujintas preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyrius, įtraukiant NRV hipokalcemiją, kurios pasireiškimo dažnis „nedažnas“. Atitinkamai atnaujintas pakuotės lapelis.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl ibandrono rūgšties ir natrio ibandronato, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra ibandrono rūgšties ar natrio ibandronato, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Bonviva 3 mg injekcinis tirpalas

Ibandrono rūgštis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Bonviva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Bonviva
3. Kaip vartoti Bonviva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Bonviva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Bonviva ir kam jis vartojamas

Bonviva priklauso vaistų grupei, vadinamai bisfosfonatais. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos ibandrono rūgštis.

Bonviva gali panaikinti kaulų retėjimą sustabdydama kaulinio audinio nykimą ir didindama kaulų masę moterims, kurios vartoja šį preparatą, nors jos ir negalės pastebėti ar pajusti skirtumo. Bonviva gali sumažinti kaulų lūžių tikimybę. Įrodyta, kad vaistas sumažina stuburo slankstelių, bet ne klubo kaulų, lūžių riziką.

Bonviva skiriama osteoporozės po menopauzės gydymui, kai kaulų lūžių rizika yra padidėjusi.

Osteoporozė - tai kaulų išretėjimas ir susilpnėjimas. Ji būdinga moterims po menopauzės. Menopauzės metu moters kiaušidės nustoja gaminti estrogeną, moteriškąjį lytinį hormoną, kuris padeda išsaugoti sveikus kaulus. Kuo anksčiau moteriai prasideda menopauzė, tuo didesnė osteoporozės sąlygotų kaulų lūžių rizika.

Kiti kaulų lūžių osteoporozės riziką didinantys veiksniai:

- nepakankamas kalcio ir vitamino D kiekis maiste
- cigarečių rūkymas ar per gausus alkoholio vartojimas
- vaikščiojimo ar kitų kūno svorį reguliuojančių pratimų trūkumas
- osteoporozės atvejai šeimoje.

Sveikas gyvenimo būdas padidins gydymo naudą. Vadinasi, reikia:

- valgyti įvairų maistą, kuriame gausu kalcio ir vitamino D
- vaikščioti ar daryti kitus kūno svorį reguliuojančius pratimus
- nerūkyti ir negerti per daug alkoholio.

2. Kas žinotina prieš vartojant Bonviva

Bonviva vartoti draudžiama

- **jei Jūsų kraujyje yra ar anksčiau buvo maža kalcio koncentracija.** Pasitarkite su gydytoju.
- jeigu yra alergija ibandrono rūgščiai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bonviva nuo osteoporozės vartojantiems pacientams yra pastebėtas labai retas šalutinis poveikis, vadinamas žandikaulio osteonekroze (ŽON) (kaulo pažaida žandikaulyje). ŽON taip pat gali pasireikšti po gydymo nutraukimo jau vaistui esant rinkoje.

Svarbu stengtis išvengti ŽON atsiradimo, nes tai yra skausminga būklė, kurią gali būti sunku gydyti. Norint sumažinti žandikaulio osteonekrozės atsiradimo pavojų, yra keletas atsargumo priemonių, kurių Jums reikia imtis.

Ilgai ibandronatu gydomiems pacientams taip pat buvo pastebėta netipinių ilgųjų kaulų, pavyzdžiui, alkūnkaulio ir blauzdikaulio, lūžių. Šie lūžiai įvyksta po mažos traumos arba ne dėl jos, o kai kurie pacientai jaučia skausmą lūžio vietoje prieš įvykstant pilnam lūžiui.

Prieš pradėdami gydytis pasakykite gydytojui ar slaugytojui (sveikatos priežiūros specialistui), jeigu:

- turite kokių nors burnos ar dantų problemų, tokių kaip prasta dantų būklė, dantenų liga ar planuojamas danties ištraukimas;
- kasdien nevalote dantų arba senai buvote pas odontologą;
- esate rūkalius (rūkymas gali padidinti dantų ligų pavojų);
- anksčiau buvote gydomas bisfosfonatais (jie vartojami gydyti arba užkirsti kelią kaulų ligoms);
- vartojate vaistus, vadinamus kortikosteroidais (pavyzdžiui, prednizolono arba deksametazono);
- sergate vėžio liga.

Prieš paskirdamas gydymą Bonviva gydytojas gali Jūsų paprašyti pasitikrinti dantis.

Gydymo metu Jūs turite palaikyti gerą burnos higieną (įskaitant ir reguliarių dantų valymąsi) ir reguliariai tikrintis dantis. Jeigu naudojate dantų protezus, Jūs turite juos tinkamai pritaikyti. Jeigu gydotės dantis arba rengiatės odontologinei operacijai (pvz., dantų traukimui), apie tai praneškite savo gydytojui ir pasakykite odontologui, kad esate gydomi Bonviva.

Pajutę kokių nors burnos ar dantų negalavimų, tokių kaip dantų iškritimas, skausmas ar patinimas, negyjančios opelės arba išskyros, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir odontologą, nes tai galėtų būti žandikaulio osteonekrozės požymiai.

Kai kurie pacientai turi labai atsargiai vartoti Bonviva. Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdama vartoti Bonviva:

- jei Jums yra ar kada nors buvo inkstų sutrikimų, inkstų nepakankamumas ar kada nors reikėjo atlikti dializę, arba, jei sergate liga, kurios metu gali būti pažeisti inkstai;
- jei Jums yra mineralinių medžiagų metabolizmo sutrikimų (pavyzdžiui, vitamino D trūkumas);
- gydymo Bonviva metu turite papildomai vartoti kalcio ir vitamino D. Pasakykite gydytojui, jei negalite to įvykdyti;
- jeigu sergate širdies ligomis ir gydytojas rekomendavo riboti per parą suvartojamų skysčių kiekį.

Ibandrono rūgštimi į veną gydytiems pacientams buvo pastebėti sunkios alerginės reakcijos atvejai, įskaitant mirtį nulėmusius atvejus.

Jeigu Jums pasireiškė vienas iš tokių simptomų, kaip dusulys ar sunkumas kvėpuoti, veržimo jausmas gerklėje, liežuvio patinimas, svaigulys, sąmonės netekimo jausmas, veido paraudimas ar patinimas, išbėrimas visame kūne, pykinimas ar vėmimas, nedelsdami įspėkite savo gydytoją arba slaugytoją (žr. 4 skyrių).

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams Bonviva vartoti draudžiama.

Kiti vaistai ir Bonviva

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, slaugytojai arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Bonviva yra skirtas tik moterims po menopauzės gydyti ir neturi būti skiriamas vaisingo amžiaus moterims.

Nevartokite Bonviva, jei esate nėščia ar žindote kūdikį.

Prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jūs galite vairuoti ir valdyti mechanizmus, nes manoma, kad Bonviva gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Vienoje Bonviva dozėje (3 ml) yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y., jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Bonviva

Rekomenduojama Bonviva dozė injekcijoms į veną yra 3 mg (1 užpildytas švirkštas) kas 3 mėnesius.

Injekciją į veną turi atlikti gydytojas ar kitas tam paruoštas sveikatos priežiūros specialistas. Nešvirkškite preparato pats.

Injekcinį tirpalą galima švirkšti tik į veną, niekur daugiau.

Bonviva vartojimo trukmė

Norint pasiekti geriausių gydymo rezultatų, svarbu ir toliau kas 3 mėnesius vartoti vaistą tiek laiko, kiek paskiria gydytojas. Bonviva gali padėti išgydyti osteoporozę tiek laiko, kiek vartosite šį vaistą, nors skirtumo galite nepastebėti ar nepajusti. Po 5 metų Bonviva naudojimo, prašome pasitarti su gydytoju ar Jums reikia toliau vartoti Bonviva.

Taip pat turite papildomai vartoti kalcio ir vitamino D tiek, kiek rekomendavo gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Bonviva dozę?

Jūsų kraujyje gali sumažėti kalcio, fosforo ar magnio koncentracija. Gydytojas, norėdamas koreguoti šiuos sutrikimus, gali paskirti šių mineralinių medžiagų tirpalų injekcijas.

Praleidus Bonviva dozę

Turite kuo greičiau apsilankyti pas gydytoją, kad Jums sušvirkštų vaisto. Po to injekcijas reikia atlikti kas 3 mėnesius, skaičiuojant nuo paskutinės injekcijos datos.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pastebėjote bet kurį iš šių šalutinių poveikių, nedelsdami pasakykite slaugytojui arba gydytojui, nes Jums gali reikėti skubios medicininės pagalbos:

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų):

- niežėjimas, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, sunkinantis kvėpavimą
- užsitęsęs akių skausmas ir uždegimas (jeigu ilgai trunka)
- naujai atsiradęs skausmas, silpnumas ar nemalonius pojūčius šlaunies, klubo ar kirkšnies srityje. Tai gali būti ankstyvieji galimo neįprasto šlaunikaulio lūžio požymiai.

Labai reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- skausmas burnoje ir (arba) žandikaulyje. Tai gali būti ankstyvieji sunkios žandikaulio ligos (nekrozės (žuvusio kaulinio audinio) žandikaulyje požymiai)

- jeigu Jums skauda ausį, iš ausies teka išskyros ir (arba) yra ausų infekcija, pasitarkite su savo gydytoju. Tai galėtų būti ausyje esančių kaulų pažaidos požymiai
- sunkios, galinčios sukelti grėsmę gyvybei alerginės reakcijos (žr. 2 skyrių)
- sunkios nepageidaujamos odos reakcijos.

Kiti galimi šalutiniai poveikiai

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas
- skrandžio ar pilvo skausmas (gali būti dėl skrandžio uždegimo), nevirškinimas, pykinimas, viduriavimas (laisvi viduriai) ar vidurių užkietėjimas
- raumenų, sąnarių ar nugaros skausmas
- nuovargio ir išsekimo jausmas
- į gripą panašūs simptomai, tokie kaip karščiavimas, drebulys ir šaltkrėtis, diskomforto jausmas, kaulų skausmas bei raumenų ir sąnarių diegliai. Jeigu bet kuris iš poveikių tampa varginantis arba tęsiasi ilgiau negu keletą parų, pasitarite su slaugytoju ar gydytoju
- išbėrimas.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- venos uždegimas
- injekcijos vietos skausmas ar pažaida
- kaulų skausmas
- silpnumo jausmas
- astmos priepuoliai
- mažo kalcio kiekio kraujyje (hipokalcemijos) simptomai, įskaitant raumenų mėšlungį ar spazmus ir (arba) dilgčiojimo pojūtį pirštuose ar aplink burną.

Reti (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1000 pacientų):

- dilgėlinė.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Bonviva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ant išorinės dėžutės ir ant švirkšto etiketės po „Tinka iki:“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Bonviva vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Injekciją atlikęs asmuo turi išmesti tirpalo likučius, o panaudotą švirkštą ir injekcinę adatą išmesti į tam skirtą atliekų talpyklę.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Bonviva sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ibandrono rūgštis. Viename užpildytame švirkšte yra 3 mg ibandrono rūgšties 3 ml tirpalo (natrio druskos monohidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, ledinė acto rūgštis, natrio acetatas trihidratas ir injekcinis vanduo.

Bonviva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Bonviva 3 mg injekcinis tirpalas užpildytuose švirkštuose – tai skaidrus, bespalvis tirpalas. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 3 ml tirpalo. Bonviva tiekama pakuotėse po 1 užpildytą švirkštą ir 1 injekcinę adatą arba po 4 užpildytus švirkštus ir 4 injekcines adatas. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

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

Gamintojas:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Žemiau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

INFORMACIJA SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS

Daugiau informacijos pateikta Preparato charakteristikų santraukoje.

Bonviva 3 mg injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte vartojimo būdas:

Bonviva 3 mg injekcinį tirpalą užpildytame švirkšte sušvirkšti į veną per 15-30 sekundžių.

Tirpalas gali dirginti, todėl labai svarbu, kad jis būtų švirkščiamas tik į veną. Netyčia tirpalo sušvirkštus į audinius šalia venos, gali pasireikšti vietinis injekcijos vietos dirginimas, skausmas ir uždegimas.

Bonviva 3 mg injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte **negalima** maišyti su tirpalais, kuriuose yra kalcio (pvz., Ringerio laktato tirpalo, heparino kalcio druskos) ar kitais į veną vartojamais vaistiniais preparatais. Jeigu Bonviva lašinama naudojant lašinę sistemą, galima vartoti tik izotoninį natrio chlorido ar 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuzinius tirpalus.

Praleidus dozę:

Praleidus dozę, injekciją atlikti kaip įmanoma greičiau. Vėliau injekcijas kartoti kas 3 mėnesius, skaičiuojant nuo paskutinės injekcijos datos.

Perdozavus:

Specifinės informacijos apie Bonviva perdozavimo gydymą nėra.

Remiantis žiniomis apie šios grupės preparatus, galima manyti, kad preparato perdozavimas į veną gali sukelti hipokalcemiją, hipofosfatemiją ir hipomagnezemiją, dėl ko gali pasireikšti parestezija. Sunkiais atvejais gali prireikti atitinkamos dozės kalcio gliukonato, kalio ar natrio fosfato, arba magnio sulfato infuzijos į veną.

Bendri patarimai:

Vartojant Bonviva 3 mg injekcinį tirpalą užpildytame švirkšte, kaip ir kitus į veną švirkščiamus bisfosfonatus, laikinai gali sumažėti kalcio koncentracija serume.

Prieš pradėdant gydyti Bonviva injekcijomis į veną, būtina įvertinti, ar nėra kaulų ir mineralinių medžiagų apykaitos sutrikimų ir, esant reikalui, efektyviai juos koreguoti. Svarbu, kad visi pacientai gautų adekvatų kalcio ir vitamino D kiekį. Visi pacientai turi papildomai vartoti kalcio ir vitamino D.

Gydymo metu pacientus, sergančius kitomis ligomis ar vartojančius medicininių preparatų, kurie gali sukelti inkstų nepageidaujamų reiškinių, reikia reguliariai tikrinti pagal geros medicininės praktikos reikalavimus.

Bet kokius tirpalo likučius, švirkštą ir injekcinę adatą reikia išmesti laikantis vietinių reikalavimų.

IV priedas

Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) ibandrono rūgšties ir natrio ibandronato periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgdamas į turimus spontaninių pranešimų duomenis apie pasireiškusią hipokalcemiją, įskaitant kai kuriais atvejais glaudų ryšį laiko atžvilgiu, nepageidaujamo poveikio išnykimą nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir tai, kad hipokalcemija jau yra nustatyta ibandrono rūgšties keliama rizika, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp ibandrono rūgšties vartojimo ir hipokalcemijos pasireiškimo yra nustatytas. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ibandrono rūgšties (skiriamų osteoporozės indikacijai (*Bonviva*)), informaciniai dokumentai turėtų būti atitinkamai iš dalies pakeisti.

Atnaujintas preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyrius, įtraukiant NRV hipokalcemiją, kurios pasireiškimo dažnis „nedažnas“. Atitinkamai atnaujintas pakuotės lapelis.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl ibandrono rūgšties ir natrio ibandronato, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra ibandrono rūgšties ar natrio ibandronato, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.