

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bonviva 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli jednosodowej kwasu ibandronowego).

Substancje pomocnicze: Zawiera 162,75 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki powlekane w kolorze białym do białawego o podłużnym kształcie, oznakowane na jednej stronie „BNVA”, na drugiej stronie „150”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, ze zwiększonym ryzykiem złamań (patrz punkt 5.1). Wykazano zmniejszenie ryzyka złamań kręgow; skuteczność w zapobieganiu złamaniom szyjki kości udowej nie została ustalona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki powlekana 150 mg raz na miesiąc. Tabletki powinny być przyjmowane tego samego dnia każdego miesiąca.

Preparat Bonviva należy przyjmować po całonocnym okresie niejedzenia (co najmniej 6 godzin od ostatniego posiłku), na jedną godzinę przed pierwszym posiłkiem lub napojem (innym niż woda) w danym dniu (patrz punkt 4.5) lub jakimkolwiek innym doustnym produktem leczniczym lub preparatem uzupełniającym (włączając preparaty wapnia).

W przypadku pominięcia dawki, pacjenci powinni być poinstruowani, żeby przyjąć jedną tabletkę leku Bonviva 150 mg następnego dnia rano po dniu, w którym pacjent przypomniał sobie o pominiętej dawce, jeśli do następnej zaplanowanej dawki zgodnie ze schematem zostało więcej niż 7 dni. Następnie pacjenci powinni wrócić do przyjmowania leku raz na miesiąc zgodnie z dotychczasowym schematem dawkowania.

Jeśli do następnej zaplanowanej dawki zostało mniej niż 7 dni, pacjenci powinni poczekać do tej najbliższej dawki i kontynuować przyjmowanie jednej tabletki raz na miesiąc zgodnie z dotychczasowym schematem.

Pacjenci nie powinni przyjmować dwóch tabletek w tym samym tygodniu.

Pacjenci powinni otrzymywać suplementację wapnia i (lub) witaminę D, jeśli ich zawartość w diecie jest niewystarczająca (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu Bonviva, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

Szczególne grupy pacjentów

Chorzy z niewydolnością nerek

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek dostosowywanie dawki leku nie jest konieczne, jeśli klirens kreatyniny jest równy lub większy niż 30 ml/min.

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania preparatu Bonviva u chorych z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Chorzy z niewydolnością wątroby

Dostosowanie dawki leku nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki leku nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Populacja dzieci i młodzieży

Brak wskazań do stosowania u dzieci i nie badano leku Bonviva u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Lek do podawania doustnego.

Tabletki należy połykać w całości popijając szklanką zwykłej wody (180 do 240 ml), w pozycji wyprostowanej (siedzącej lub stojącej). Po przyjęciu leku Bonviva nie należy przyjmować pozycji leżącej przez 1 godzinę.

Zwykła woda jest jedynym napojem, którym należy popić preparat Bonviva. Należy pamiętać, że niektóre wody mineralne mogą zawierać większe stężenie wapnia i z tego względu nie powinny być stosowane.

Pacjenci nie powinni żuć ani ssać tabletek, ze względu na potencjalne ryzyko owrzodzeń jamy ustnej i gardła.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kwas ibandronowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Hipokalcemia
- Nieprawidłowość w obrębie przełyku, prowadząca do opóźnienia jego opróżniania, taka jak zwężenie lub skurcz dolnej części przełyku
- Niezdolność do utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 60 minut

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipokalcemia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Bonviva należy koniecznie wyrównać istniejący niedobór wapnia. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego również powinny być skutecznie leczone. U wszystkich pacjentów ważna jest odpowiednia podaż wapnia i witaminy D.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Doustne podawanie bisfosfonianów może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Z powodu możliwości działania drażniącego i potencjalnego pogorszenia choroby podstawowej, produkt leczniczy Bonviva powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z czynną chorobą górnego odcinka przewodu pokarmowego (np. przełyk Barreta, dysfagia, inne choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, dwunastnicy lub owrzodzenie).

U pacjentów otrzymujących doustne leczenie bisfosfonianami zgłaszano działania niepożądane takie jak zapalenie błony śluzowej przełyku, owrzodzenie przełyku i nadżerki przełyku, w niektórych przypadkach ciężkie, wymagające hospitalizacji, rzadko z krwawieniem lub z następowym zwężeniem przełyku lub perforacją. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących przełyku było większe u pacjentów, którzy nie stosowali się do instrukcji przyjmowania leku i (lub) którzy kontynuowali przyjmowanie doustnych bisfosfonianów po pojawieniu się objawów wskazujących na

podrażnienie przełyku. Pacjenci powinni przywiązywać szczególną uwagę do przestrzegania instrukcji przyjmowania leku (patrz punkt 4.2).

Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na jakiegokolwiek dolegliwości i objawy mogące dotyczyć przełyku i poinstruować pacjentów, by przerwali stosowanie produktu Bonviva i zgłosili się w celu uzyskania pomocy medycznej, jeśli rozwinię się dysfagia, biegunka, ból zamostkowy lub wystąpi zgaga czy też jej nasilenie.

Podczas gdy w klinicznych badaniach kontrolowanych nie obserwowano większego ryzyka, po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano wystąpienia owrzodzenia żołądka i przełyku po stosowaniu doustnych bisfosfonianów.

Stosowanie zarówno niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), jak i bisfosfonianów wiąże się z podrażnieniem przewodu pokarmowego, dlatego w przypadku jednoczesnego podawania tych leków należy zachować ostrożność.

Martwica kości żuchwy

Donoszono o przypadkach martwicy żuchwy, na ogół związanych z ekstrakcją zęba i(lub) z miejscowym zakażeniem (z zapaleniem kości i szpiku kostnego włącznie) u pacjentów z rakiem poddawanych leczeniu schematami z pierwotnym zastosowaniem podawanych dożylnie bisfosfonianów. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy. Donoszono także o przypadkach martwicy żuchwy u pacjentów z osteoporozą otrzymujących doustne bisfosfoniany.

Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami u chorych, u których występują równocześnie czynniki ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy, nieprawidłowa higiena jamy ustnej), należy rozważyć wykonanie badania stomatologicznego oraz zastosowanie właściwej profilaktyki stomatologicznej.

W tej grupie chorych, jeśli to możliwe, należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych w trakcie leczenia. U chorych, u których dojdzie do martwicy żuchwy w trakcie leczenia bisfosfonianami, chirurgiczne zabiegi stomatologiczne mogą nasilić to powikłanie. W przypadku chorych wymagających zabiegów dentystrycznych, brak jest danych sugerujących, czy zakończenie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy żuchwy. Postępowanie z każdym pacjentem powinno być oparte na podstawie klinicznej oceny przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego, w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Zaburzenie czynności nerek

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Bonviva u chorych z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 5.2).

Nietolerancja galaktozy

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Biodostępność kwasu ibandronowego po podaniu doustnym jest zmniejszona w obecności pożywienia. Z badań na zwierzętach wynika, że na wchłanianie leku mogą mieć wpływ zwłaszcza produkty zawierające wapń i inne wielowartościowe kationy (takie jak glin, magnez, żelazo), w tym mleko. Z tego względu przed przyjęciem preparatu Bonviva pacjenci powinni być na czczo (nie jeść co najmniej przez 6 godzin) i powstrzymać się od jedzenia przez 1 godzinę po przyjęciu leku (patrz punkt 4.2).

Preparaty uzupełniające wapń, leki zobojętniające sok żołądkowy i niektóre inne doustne produkty lecznicze zawierające wielowartościowe kationy (takie jak glin, magnez, żelazo) mogą mieć wpływ na wchłanianie preparatu Bonviva. Z tego powodu w czasie co najmniej 6 godzin przed i 1 godziny po przyjęciu preparatu Bonviva nie powinno się przyjmować żadnych doustnych produktów leczniczych.

Interakcje metaboliczne uważa się za mało prawdopodobne, ponieważ kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów. Ponadto, wiązanie przez białka osocza (określone *in vitro* przy terapeutycznych stężeniach leku) wynosi 85 % - 87 % i dlatego istnieje niewielka możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi. Kwas ibandronowy wydalany jest wyłącznie przez nerki i nie ulega jakiegokolwiek biotransformacji. Wydaje się, że droga wydalania leku nie obejmuje żadnego ze znanych kwasowych lub zasadowych układów transportowych, biorących udział w eliminacji innych substancji czynnych.

W dwuletnim badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie z osteoporozą (BM 16549) częstość zdarzeń niepożądanych związanych z górnym odcinkiem przewodu pokarmowego u chorych przyjmujących jednocześnie aspirynę lub leki z grupy NLPZ była podobna u chorych przyjmujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę i 150 mg raz na miesiąc po roku i po dwóch latach.

W grupie ponad 1500 chorych włączonych do badania BM 16549 porównującego miesięczny i dobowy sposób dawkowania kwasu ibandronowego, 14 % i 18 % chorych przyjmowało leki z grupy antagonistów receptora H₂ lub inhibitory pompy protonowej, odpowiednio po roku i po dwóch latach. U tych chorych częstość zdarzeń niepożądanych związanych z górnym odcinkiem przewodu pokarmowego była podobna zarówno u chorych leczonych lekiem Bonviva 150 mg raz na miesiąc jak i u chorych leczonych kwasem ibandronowym 2.5 mg raz na dobę.

W grupach zdrowych ochotników płci męskiej i kobiet po menopauzie stwierdzono, że dożylnie podanie ranitydyny powodowało zwiększenie biodostępności kwasu ibandronowego o około 20 %, prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia kwaśności soku żołądkowego. Ponieważ jednak działanie to mieści się w przyjętych granicach prawidłowej zmienności dostępności biologicznej kwasu ibandronowego, nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu Bonviva stosowanego z antagonistami receptora H₂ lub innymi substancjami czynnymi zwiększającymi pH w żołądku.

Badania dotyczące interakcji farmakokinetycznych u kobiet po menopauzie wykazały brak potencjalnych interakcji z tamoksyfenem lub hormonalną terapią zastępczą (estrogenami).

Nie obserwowano interakcji podczas jednoczesnego stosowania melfalanu/prednisolonu u chorych ze szpiczakiem mnogim.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych, dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na szczurach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Preparat Bonviva nie powinien być stosowany w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy wydzielany jest z ludzkim mlekiem. Podczas badań na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po dożylnym podaniu leku. Preparat Bonviva nie powinien być stosowany w okresie laktacji.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na płodność u ludzi. W badaniach kwasu ibandronowego podawanego doustnie, dotyczących rozrodczości szczurów wykazano zmniejszenie płodności. Badania dotyczące płodności szczurów z kwasem ibandronowym podawanym dożylnie wykazały zmniejszenie płodności po stosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo doustnego stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę oceniano w grupie 1251 pacjentów leczonych w ramach czterech badań klinicznych, kontrolowanych placebo; z czego ogromną większość stanowili pacjenci biorący w udział w podstawowym 3 letnim badaniu oceniającym ryzyko złamań (MF4411). Ogólny profil bezpieczeństwa kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę był podobny do placebo we wszystkich powyższych badaniach.

W dwuletnim badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie z osteoporozą (BM 16549) ogólny profil bezpieczeństwa leku Bonviva 150 mg raz na miesiąc i kwasu ibandronowego 2,5 mg raz na dobę był podobny. Stosunek chorych, którzy doświadczyli działania niepożądanego, tzn. zdarzenia niepożądanego z możliwym lub prawdopodobnym związkiem z badanym leczeniem, wynosił 22,7 % i 25,0 % dla leku Bonviva 150 mg raz na miesiąc odpowiednio po roku i po dwóch latach. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Większość przypadków nie prowadziła do przerwania leczenia.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból stawów.

Zdarzenia niepożądane uznane przez badaczy jako przyczynowo związane z przyjmowaniem produktu Bonviva zostały wymienione poniżej z zastosowaniem Klasyfikacji układów i narządów.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane produktu leczniczego występujące u kobiet po menopauzie otrzymujących lek Bonviva 150 mg co miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę w badaniach fazy III BM16549 i MF4411 oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy		
Zaburzenia oka			Zapalenie oka*†	
Zaburzenia żołądka i jelit*	Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, dyspepsja, biegunka, ból brzucha, nudności	Zapalenie błony śluzowej przełyku w tym owrzodzenia i zwężenia oraz zaburzenia połykania, wymioty, wzdęcia z oddawaniem gazów	Zapalenie błony śluzowej dwunastnicy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka		Obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa	Ból pleców	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej† (działanie niepożądane leków należących do klasy bifosfonianów)	Martwica kości szczęki * †
Zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne *	Zmęczenie		

*Więcej informacji patrz poniżej

† Zidentyfikowano po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego

Pacjenci z chorobą żołądkowo-jelitową w wywiadzie z uwzględnieniem pacjentów z wrzodem trawiennym, u których nie było krwawienia lub hospitalizacji w ostatnim czasie i pacjenci z objawami niestrawności lub refluksu, leczeni farmakologicznie byli włączeni do badania w schemacie dawkowania raz na miesiąc. U tych pacjentów nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego dla schematu dawkowania 150 mg raz na miesiąc i schematu dawkowania 2,5 mg raz na dobę.

Objawy grypopodobne

Przemijające objawy grypopodobne były zgłaszane u pacjentów stosujących produkt Bonviva 150 mg raz na miesiąc, typowo związane z pierwszą dawką. Objawy takie przeważnie miały krótki okres trwania i nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i ustępowały w czasie kontynuowania leczenia bez konieczności zastosowania zaradczych środków medycznych. Do objawów grypopodobnych

zaliczono zdarzenia niepożądane zgłaszane jako reakcje ostrej fazy lub objawy takie jak bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, zmęczenie, nudności, utrata apetytu, lub bóle kości.

Martwica kości żuchwy

Donoszono o przypadkach martwicy żuchwy u pacjentów leczonych bisfosfonianami. Większość z tych doniesień dotyczy pacjentów z rakiem, lecz o takich przypadkach donoszono także u chorych leczonych z powodu osteoporozy. Wystąpienie martwicy żuchwy jest na ogół związane z ekstrakcją zęba i (lub) z miejscowym zakażeniem (z zapaleniem kości i szpiku kostnego włącznie).

Zdiagnozowany rak, stosowanie chemioterapii, radioterapii, kortykosteroidów, nieprawidłowa higiena jamy ustnej są także wymieniane jako czynniki ryzyka (patrz: punkt 4.4).

Zapalenie oka

Zdarzenia takie jak zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki i twardówki były raportowane po stosowaniu kwasu ibandronowego. W niektórych przypadkach zdarzenia te nie ustępują do czasu zakończenia leczenia kwasem ibandronowym.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania preparatu Bonviva.

Jednak, na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy, możemy oczekiwać, że przedawkowanie doustnej postaci leku może spowodować działania niepożądane ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (takie jak zaburzenia żołądkowe, dyspepsję, zapalenie przełyku, zapalenie albo owrzodzenie żołądka) lub hipokalcemię. W celu związania preparatu Bonviva powinno się podać mleko lub preparaty zobojętniające sok żołądkowy, zaś wszelkie działania niepożądane należy leczyć objawowo. Ze względu na ryzyko podrażnienia przełyku nie należy prowokować wymiotów, a pacjent powinien utrzymywać całkowicie wyprostowaną pozycję ciała.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05BA06

Mechanizm działania

Kwas ibandronowy jest silnie działającym bisfosfonianem, należącym do grupy bisfosfonianów zawierających azot; lek działa wybiórczo na tkankę kostną selektywnie hamując aktywność osteoklastów bez wywierania bezpośredniego wpływu na proces syntezy kostnej. Nie wpływa również na mobilizację osteoklastów. U kobiet po menopauzie kwas ibandronowy powoduje wzmocnienie struktury masy kostnej i zmniejszenie częstości złamań, dzięki zahamowaniu obrotu metabolicznego kości do poziomu sprzed menopauzy.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne kwasu ibandronowego polega na hamowaniu procesu resorpcji kości. W badaniach *in vivo* kwas ibandronowy zapobiega destrukcji kości wywoływanej doświadczalnie poprzez zahamowanie czynności gonad, retinoidy, nowotwory czy wyciągi z tkanek nowotworowych. U młodych szczurów (w okresie szybkiego wzrostu) hamowana jest również endogenna resorpcja kości, co powoduje zwiększenie prawidłowej masy kostnej w porównaniu do zwierząt, którym nie podawano leku.

Doświadczenia na modelu zwierzęcym potwierdzają, że kwas ibandronowy jest silnie działającym inhibitorem aktywności osteoklastów. W badaniach przeprowadzonych na szczurach w okresie wzrostu nie stwierdzono żadnych cech zaburzenia mineralizacji, nawet po stosowaniu dawek 5000 razy większych, niż wymagane w leczeniu osteoporozy.

Długotrwałe podawanie leku u szczurów, psów i małą zarówno codzienne, jak w sposób przerywany (z przedłużonym okresem bez przyjmowania leku) wiązało się z tworzeniem kości o prawidłowej jakości i utrzymanej, lub zwiększonej odporności mechanicznej nawet wówczas, gdy stosowano

dawki toksyczne. U ludzi skuteczność kwasu ibandronowego przyjmowanego w schemacie dawkowania zarówno codziennie jak i w sposób przerywany z okresem bez przyjmowania leku trwającym 9-10 tygodni była potwierdzona w badaniu klinicznym (MF4411), w którym kwas ibandronowy wykazał skuteczność w zapobieganiu złamaniom.

W doświadczeniach na modelu zwierzęcym kwas ibandronowy powodował zmiany biochemiczne, wskazujące na zależne od dawki hamowanie resorpcji kostnej, obejmujące zmniejszenie wydalania w moczu biochemicznych wskaźników degradacji kolagenu kostnego (takich jak deoksyperydynolina, N-końcowe usieciowane telopeptydy kolagenu typu I (NTX)).

W badaniu biorównoważności I fazy, przeprowadzonym u 72 kobiet po menopauzie, które otrzymały doustnie w sumie cztery dawki leku po 150 mg w odstępach 28 dniowych, obniżenie stężenia CTX w surowicy po przyjęciu pierwszej dawki obserwowano już po 24 godzinach od podania leku (średnie zmniejszenie 28 %), przy średnim maksymalnym zmniejszeniu stężenia (69 %) stwierdzanym 6 dni później. Po zażyciu trzeciej i czwartej dawki, średnie maksymalne zmniejszenie stężenia CTX po 6 dniach wynosiło 74 % i uległo zmniejszeniu do średniej wartości 56 % odnotowanej 28 dni po czwartej dawce. Po zaprzestaniu dalszego podawania leku następuje utrata zdolności zmniejszania stężenia markerów resorpcji kości.

Skuteczność kliniczna

Należy wziąć pod uwagę niezależne czynniki ryzyka, takie jak: mała wartość BMD, wiek, występowanie złamań w przeszłości, występowanie złamań w wywiadzie rodzinnym, wysoki obrót kostny i niski wskaźnik masy ciała, w celu identyfikacji kobiet, u których zwiększone jest ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą.

Bonviva 150 mg raz na miesiąc

Gęstość mineralna kości (ang. Bone Mineral Density – BMD)

W dwuletnim wielośrodkowym badaniu metodą podwójnie ślepej próby (BM16549) u kobiet po menopauzie z rozpoznaną osteoporozą (wyjściowa wartość T-score poniżej -2.5 SD w badaniu BMD kręgosłupa lędźwiowego), Bonviva w dawce 150 mg przyjmowanej raz na miesiąc okazała się co najmniej równie skuteczna, jak kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę pod względem przyrostu gęstości mineralnej kości (BMD). Potwierdziła to zarówno pierwotna analiza skuteczności przeprowadzona po roku, jak i ostateczna analiza punktu końcowego po dwóch latach (Tabela 2).

Tabela 2: Średnia względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej BMD w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, w całym polu kości udowej (ang. total hip), szyjki kości udowej i krętarza po roku (pierwotna analiza) oraz po dwóch latach leczenia (grupa zgodna z protokołem badania ang. *Per-protocol Population*) w badaniu BM 16549.

	Dane po roku z badania BM 16549		Dane po dwóch latach z badania BM 16549	
	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=318)	Bonviva 150 mg raz na miesiąc (N=320)	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=294)	Bonviva 150 mg raz na miesiąc (N=291)
Średnia względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej % [95 % CI]				
BMD kręgosłupa lędźwiowego L2-L4	3,9 [3,4, 4,3]	4,9 [4,4, 5,3]	5,0 [4,4, 5,5]	6,6 [6,0, 7,1]
BMD w całym polu kości udowej	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
BMD szyjki kości udowej	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
BMD krętarza	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

Co więcej, w analizie prospektywnej po roku ($p=0,002$) oraz po dwóch latach ($p<0,001$) wykazano przewagę preparatu Bonviva w dawce 150 mg raz na miesiąc nad dawką 2,5 mg kwasu ibandronowego raz na dobę dotyczącą zwiększenia BMD kręgosłupa lędźwiowego.

Po roku (pierwotna analiza) u 91,3 % pacjentów ($p=0,005$) otrzymujących 150 mg leku Bonviva raz na miesiąc stwierdzono wartość BMD kręgosłupa lędźwiowego wyższą lub równą wartości wyjściowej (pacjenci reagujący na terapię), w porównaniu z 84,0 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę. Po dwóch latach, 93,5 % ($p=0,004$) oraz 86,4 % spośród pacjentów otrzymujących produkt Bonviva 150 mg raz na miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę zareagowało na terapię.

W odniesieniu do wartości BMD w całym polu kości udowej (ang. total hip), u 90 % ($p<0,001$) pacjentów otrzymujących produkt Bonviva w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 76,7 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę stwierdzono wartość BMD w całym polu kości udowej wyższą lub równą wartości wyjściowej po roku leczenia. Po dwóch latach, u 93,4 % ($p<0,001$) pacjentów otrzymujących preparat Bonviva w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 78,4 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę uzyskano wartość BMD w całym polu kości udowej wyższą lub równą wartości wyjściowej.

Przy przyjęciu ostrzejszych kryteriów, uwzględniających BMD zarówno kręgosłupa lędźwiowego, jak i BMD w całym polu kości udowej, 83,9 % ($p<0,001$) oraz 65,7 % pacjentów otrzymujących lek Bonviva w dawce odpowiednio 150 mg raz na miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę zareagowało na terapię po roku leczenia. Po dwóch latach 87,1 % ($p<0,001$) oraz 70,5 % pacjentów spełniło ten warunek w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 150 mg raz na miesiąc oraz 2,5 mg raz na dobę.

Biochemiczne markery obrotu kostnego.

Klinicznie znaczące zmniejszenie stężenia CTX w surowicy obserwowano w każdym z zaplanowanych pomiarów w trakcie trwania badania, tzn. po 3, 6, 12 oraz 24 miesiącach. Po roku (pierwotna analiza) średnia względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła -76 % dla dawki leku Bonviva 150 mg raz na miesiąc oraz -67 % dla dawki kwasu ibandronowego 2,5 mg raz na dobę. Po dwóch latach średnia względna zmiana wynosiła -68 % oraz -62 %, odpowiednio w grupie otrzymującej dawkę 150 mg raz na miesiąc oraz 2,5 mg raz na dobę.

Po roku, u 83,5 % pacjentów ($p=0,006$) otrzymujących lek Bonviva w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 73,9 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę potwierdzono reakcję na leczenie (definiowaną jako zmniejszenie ≥ 50 % od wartości wyjściowej). Po dwóch latach 78,7 % ($p=0,002$) oraz 65,6 % pacjentów zareagowało na leczenie, w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 150 mg raz na miesiąc i 2,5 mg raz na dobę.

W oparciu o wyniki badania BM16549 można przypuszczać, że Bonviva w dawce 150 mg raz na miesiąc będzie co najmniej tak samo skuteczna w prewencji występowania złamań, jak kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę.

Kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę

W trzyletnim, pilotażowym badaniu dotyczącym złamań, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo (MF4411), wykazano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych, stwierdzanych radiometrycznie, morfometrycznie i klinicznie złamań kręgow (tabela 3). W badaniu tym oceniano kwas ibandronowy w doustnej dawce 2,5 mg raz na dobę i nowy schemat dawkowania 20 mg w sposób przerywany. Kwas ibandronowy był przyjmowany na 60 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w danym dniu (przeznaczając przerwy między podaniem leku a posiłkiem). Do badania włączono kobiety w wieku od 55. do 80. roku życia, będące co najmniej 5 lat po menopauzie, u których BMD odcinka lędźwiowo-krzyżowego w co najmniej jednym kręgu lędźwiowym [L1-L4] była o 2 do 5 SD mniejsza od średniej przed menopauzą (ang. *T-score*) i u których stwierdzano od jednego do czterech złamań kręgow. Wszystkie pacjentki otrzymywały

500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D na dobę. Skuteczność leczenia oceniono u 2928 chorych. Wykazano, że stosowanie kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę powoduje istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych złamań kręgow. W czasie trzech lat trwania badania leczenie zmniejszyło występowanie nowych złamań rozpoznawanych radiograficznie o 62 % ($p=0,0001$). Po dwóch latach obserwowano zmniejszenie ryzyka względnego o 61 % ($p=0,0006$). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy po roku leczenia ($p=0,056$). Działanie zapobiegające złamaniom utrzymywało się w czasie trwania badania; nie stwierdzono żadnych oznak zmniejszania się tego działania z upływem czasu.

Częstość występowania jawnych klinicznie złamań kręgow również zmniejszyła się istotnie o 49 % ($p=0,011$). Silny wpływ leczenia na występowanie złamań kręgow odzwierciedlało również istotne statystycznie zmniejszenie utraty wzrostu, w porównaniu z placebo ($p<0,0001$).

Tabela 3: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF4411 (% , 95 % CI)

	Placebo (N=974)	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=977)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgow stwierdzone morfometrycznie		62 % (40,9; 75,1)
Występowanie nowych złamań kręgow stwierdzanych morfometrycznie	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgow		49 % (14,03; 69,49)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgow	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD – średnia zmiana, wobec wartości początkowych, w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w całym polu kości udowej w 3. roku	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Działanie lecznicze kwasu ibandronowego oceniano także poddając analizie podgrupy chorych, u których początkowy wynik BMD (ang. *BMD T-score*) wynosił mniej niż - 2,5. Zmniejszenie ryzyka złamań kręgow było zgodne ze zmniejszeniem ryzyka w całej populacji.

Tabela 4: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF4411 (% , 95 % CI) u chorych z początkowym wynikiem BMD w odcinku lędźwiowym (ang. *BMD T-score*) mniejszym niż - 2,5

	Placebo (N=587)	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=575)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgow stwierdzone morfometrycznie		59 % (34,5; 74,3)
Występowanie nowych złamań kręgow stwierdzanych morfometrycznie	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgow		50 % (9,49; 71,91)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgow	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)

	Placebo (N=587)	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=575)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w całym polu kości udowej w 3. roku	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

W ogólnej populacji pacjentek uczestniczących w badaniu MF4411 nie zaobserwowano redukcji złamań pozakręgowych, jednak kwas ibandronowy podawany w dawce codziennej wykazał skuteczność w subpopulacji wysokiego ryzyka (wartość BMD szyjki kości udowej T-score < -3,0), gdzie zaobserwowano redukcję ryzyka złamań pozakręgowych o 69 %.

Stosowanie dawki 2,5 mg raz na dobę spowodowało stopniowe zwiększanie się BMD w kręgach i innych częściach układu kostnego.

Po trzech latach leczenia wartość BMD w kręgosłupie lędźwiowym zwiększyła się o 5,3 % w porównaniu z grupą placebo i o 6,5 % w stosunku do wartości początkowych. W porównaniu z wartościami początkowymi BMD zwiększyła się o 2,8 % w szyjce kości udowej, o 3,4 % w całym polu kości udowej i o 5,5 % w krętarzu.

Badanie biochemicznych wskaźników obrotu metabolicznego kości (takich jak CTX w moczu czy osteokalcyna w surowicy) wykazało oczekiwane zmniejszenie do wartości sprzed menopauzy z osiągnięciem maksimum hamowania w okresie 3-6 miesięcy.

Wcześniej, bo już po miesiącu od rozpoczęcia stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg, stwierdzono znamienne klinicznie zmniejszenie aktywności biochemicznych wskaźników resorpcji kości o 50 %.

Przerwanie leczenia powoduje powrót do patologicznych wartości sprzed leczenia, typowych dla zwiększonej resorpcji kostnej związanej z osteoporozą po menopauzie.

Badania histologiczne preparatów biopsji kości po dwóch i po trzech latach leczenia kobiet po menopauzie wykazały prawidłową jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji.

Populacja dzieci i młodzieży

Produkt Bonviva nie był badany u dzieci i młodzieży, dlatego brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W wielu badaniach prowadzonych na zwierzętach i u ludzi wykazano, że podstawowe farmakologiczne działanie kwasu ibandronowego na kości nie jest bezpośrednio związane z rzeczywistym stężeniem leku w surowicy.

Wchłanianie

Wchłanianie kwasu ibandronowego w górnym odcinku przewodu pokarmowego po podaniu doustnym jest szybkie i stężenie leku w osoczu zwiększa się w sposób proporcjonalny do dawki, jeśli nie przekracza ona 50 mg podanych doustnie, powyżej tej dawki wzrost stężenia jest większy, niż proporcjonalny w stosunku do dawki. Największe stężenie leku w surowicy osiągnięto w czasie od 0,5 do 2 godzin (mediana – 1 godzina) po podaniu na czczo; całkowita biodostępność wynosiła około 0,6 %. Wchłanianie jest zmniejszone w przypadku, gdy lek podawany jest razem z posiłkami lub napojami (innymi, niż zwykła woda). Jeśli kwas ibandronowy przyjmowany jest podczas standardowego śniadania, to wówczas, w porównaniu z przyjęciem leku na czczo, biodostępność zmniejszona jest do około 90 %. W przypadku, gdy kwas ibandronowy przyjmowany jest na czczo, na 60 minut przed pierwszym posiłkiem w danym dniu, nie stwierdza się istotnego zmniejszenia biodostępności leku. Zarówno biodostępność, jak i przyrost BMD są mniejsze w przypadku przyjmowania posiłków lub napojów w czasie krótszym, niż 60 minut po przyjęciu kwasu ibandronowego.

Dystrybucja

Po pierwszym podaniu ogólnoustrojowym, kwas ibandronowy ulega szybkiemu wiązaniu przez kości lub jest wydalany do moczu. Pozorna, końcowa objętość dystrybucji leku u ludzi wynosi co najmniej 90 l i odsetek krążącej dawki leku, który dociera do tkanki kostnej szacowany jest na 40-50 %. Lek wiąże się z białkami osocza w 85 % - 87 % (ocena na podstawie badań *in vitro* przy stężeniach terapeutycznych) i z tego powodu ryzyko wzajemnych interakcji z innymi produktami leczniczymi, z powodu wypierania, jest małe.

Biotransformacja

Brak dowodów, że kwas ibandronowy jest metabolizowany u zwierząt i ludzi.

Wydalanie

Wchłonięta frakcja kwasu ibandronowego jest usuwana z układu krążenia poprzez wbudowanie do tkanki kostnej (szacunkowo 40-50 % u kobiet po menopauzie), zaś pozostała część jest w stanie nie zmienionym wydalana przez nerki. Kwas ibandronowy, który nie został wchłonięty, jest wydalany w stanie nie zmienionym z kałem.

Zakres obserwowanych pozornych wartości okresów półtrwania jest szeroki, pozorny końcowy okres półtrwania mieści się z reguły w przedziale od 10 do 72 godzin. Ze względu na to, że obliczane wartości są w dużej mierze funkcją czasu trwania badania, stosowanej dawki, a także czułości próbki, prawdopodobnie prawdziwy końcowy okres półtrwania jest znacznie dłuższy, podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów. Wczesne wartości stężenia w osoczu szybko osiągają 10 % wartości szczytowych w przeciągu odpowiednio 3 oraz 8 godzin po podaniu dożylnym i doustnym. Całkowity klirens kwasu ibandronowego jest mały; średnie wartości mieszczą się w zakresie 84-160 ml/min. Klirens nerkowy (około 60 ml/min u zdrowych kobiet po menopauzie) wynosi 50-60 % klirensu całkowitego i jest zależny od klirensu kreatyniny. Uważa się, że różnica pomiędzy pozornym klirensiem całkowitym i nerkowym związana jest z wychwytem leku w układzie kostnym.

Farmakokinetyka w wybranych sytuacjach klinicznych

Płeć

Biodostępność i farmakokinetyka kwasu ibandronowego jest podobna u mężczyzn i kobiet.

Rasa

Nie ma dowodów jakiegokolwiek, klinicznie istotnej różnicy dotyczącej reakcji na kwas ibandronowy u ludności rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Dane dotyczące pacjentów rasy czarnej są bardzo ograniczone.

Chorzy z niewydolnością nerek

Klirens nerkowy kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością nerek różnego stopnia jest związany w sposób liniowy z klirensiem kreatyniny.

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny równy lub większy niż 30 ml/min) nie ma konieczności zmiany dawkowania, jak wykazano w badaniu BM16549, w którym u większości pacjentów stwierdzono niewydolność nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

U osób z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), które otrzymywały doustnie 10 mg kwasu ibandronowego przez 21 dni, stężenie leku w surowicy było 2 – 3-krotnie większe, niż u osób z prawidłową czynnością nerek, zaś całkowity klirens kwasu ibandronowego wynosił 44 ml/min. Po dożylnym podaniu 0,5 mg kwasu ibandronowego klirens całkowity, nerkowy i pozanerkowy u chorych z ciężką niewydolnością nerek zmniejszył się odpowiednio o 67 %, 77 % i 50 %, jednak nie stwierdzono zmniejszenia tolerancji leku związanej ze zwiększeniem ekspozycji na lek. Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania preparatu Bonviva u chorych z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4). Farmakokinetyka kwasu ibandronowego nie była oceniana u osób w schyłkowym okresie chorób nerek, leczonych inaczej niż hemodializą. U tych chorych, farmakokinetyka kwasu ibandronowego pozostaje nieznana, lek nie powinien być więc stosowany.

Chorzy z niewydolnością wątroby

Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w eliminacji leku, który nie jest metabolizowany, ale jest wydalany przez nerki oraz ulega wychwytwowi przez tkankę kostną. Z tego względu nie ma konieczności zmiany dawkowania kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby.

Osoby w podeszłym wieku

Podczas analiz wieloczynnikowych wiek nie był niezależnym czynnikiem w badaniach dotyczących jakiegokolwiek parametrów farmakokinetycznych. Czynnikiem wieku należy brać po uwagę jedynie w kontekście postępującego z wiekiem pogarszania się czynności nerek (patrz punkt dotyczący niewydolności nerek).

Dzieci i młodzież

Brak danych, dotyczących stosowania preparatu Bonviva w tych grupach wiekowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie toksyczne, jak np. cechy uszkodzenia nerek, obserwowano u psów jedynie po dawkach uważanych za większe niż maksymalne dawki podawane ludziom i powinno mieć to niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

Działanie mutagenne /rakotwórcze

Nie stwierdzono żadnych oznak działania rakotwórczego. Badania genotoksyczności nie wykazały żadnych dowodów na aktywność genetyczną kwasu ibandronowego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

U szczurów i królików, którym podawano kwas ibandronowy doustnie, nie stwierdzono żadnych dowodów bezpośredniego działania toksycznego na płód czy działania teratogenego. Nie stwierdzono działań niepożądanych u potomstwa F₁ szczurów po stosowaniu dawek co najmniej 35-krotnie większych, niż u ludzi. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem podawanego doustnie kwasu ibandronowego w dawce 1 mg/kg/dobę i większej, stwierdzono wpływ na płodność w postaci zwiększonej liczby utrat zarodka przed zagnieżdzeniem w macicy. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem kwasu ibandronowego podawanego dożylnie stwierdzono zmniejszoną liczbę plemników przy stosowaniu dawki 0,3 i 1 mg/kg/dobę oraz zmniejszoną płodność po dawce 1 mg/kg/dobę u samców i 1,2 mg/kg/dobę u samic. Działania niepożądane kwasu ibandronowego w badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję były podobne, jak w całej klasie bisfosfonianów. Dotyczyły one zmniejszenia liczby miejsc zagnieżdżenia, utrudnienia naturalnego porodu (dystocja) i zwiększenia liczby odmienności trzewnych (zespół nerka-miednica-moczowód).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Powidon

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Kwas stearynowy

Krzemionka, koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bonviva - tabletki powlekane 150 mg dostarczane są w blistrach (PVC/PVDC zgrzewany z folią aluminiową) zawierających 1 lub 3 tabletki.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą być dostępne w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Należy zminimalizować wprowadzanie produktów leczniczych do środowiska.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/265/003

EU/1/03/265/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

23.02.2004 / 23.02.2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bonviva 3 mg roztwór do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampulko-strzykawka zawiera w 3 ml roztworu 3 mg kwasu ibandronowego (w postaci 3,375 mg jednowodnej soli jednosodowej kwasu ibandronowego).

Stężenie kwasu ibandronowego w roztworze do wstrzykiwań wynosi 1 mg w 1 ml.

Substancje pomocnicze: Sód (mniej niż 1mmol na dawkę).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, ze zwiększonym ryzykiem złamań (patrz punkt 5.1). Wykazano zmniejszenie ryzyka złamań kręgow; skuteczność w zapobieganiu złamaniom szyjki kości udowej nie została ustalona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka kwasu ibandronowego wynosi 3 mg podawane we wstrzyknięciu dożylnym trwającym 15-30 sekund, co trzy miesiące.

Pacjenci muszą otrzymywać uzupełniająco wapń i witaminę D (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

W razie pominięcia dawki następną iniekcję leku należy wykonać tak szybko, jak to jest możliwe. Kolejne wstrzyknięcia leku należy planować co 3 miesiące od daty ostatniej iniekcji.

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu Bonviva, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

Szczególne grupy pacjentów

Chorzy z niewydolnością nerek

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek dostosowywanie dawki leku nie jest konieczne, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest równe lub niższe od 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) lub klirens kreatyniny (oznaczony lub oszacowany) jest równy lub większy niż 30 ml/min.

Ze względu na ograniczoną ilość odpowiednich danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Bonviva do wstrzykiwań u chorych ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) lub z klirensem kreatyniny (oznaczonym lub oszacowanym) poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

Chorzy z niewydolnością wątroby

Dostosowanie dawki leku nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2)

Dzieci i młodzież

Brak wskazań do stosowania u dzieci i nie badano leku Bonviva u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Lek do podawania dożylnego.

Lek można podawać wyłącznie drogą dożylną (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kwas ibandronowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Hipokalcemia

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieprawidłowe podanie

Należy starać się, aby nie podać produktu Bonviva do wstrzykiwań dotętniczo lub obok żyły, ponieważ może to doprowadzić do uszkodzenia tkanek.

Hipokalcemia

Bonviva, podobnie jak inne podawane dożylnie bisfosfoniany, może powodować przemijające zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Bonviva do wstrzykiwań należy koniecznie wyrównać istniejący niedobór wapnia. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego również powinny być skutecznie leczone przed rozpoczęciem leczenia produktem Bonviva do wstrzykiwań.

Wszyscy chorzy muszą otrzymywać uzupełniające produkty wapnia i witaminy D w odpowiednich dawkach.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Zaburzenie czynności nerek

Pacjenci ze współwystępującymi schorzeniami lub stosujący inne leki, mogące wywierać niekorzystne działanie na nerki, w trakcie leczenia powinni być poddawani regularnym kontrolom, zgodnym z zasadami sztuki lekarskiej.

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Bonviva do wstrzykiwań u chorych ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) lub z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.2 i punkt 5.2).

Martwica kości żuchwy

Donoszono o przypadkach martwicy żuchwy, na ogół związanych z ekstrakcją zęba i (lub) z miejscowym zakażeniem (z zapaleniem kości i szpiku kostnego włącznie) u chorych z rakiem poddawanych leczeniu schematami z pierwotnym zastosowaniem podawanych dożylnie bisfosfonianów. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy. Donoszono także o przypadkach martwicy żuchwy u pacjentów z osteoporozą otrzymujących doustne bisfosfoniany.

Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami u chorych, u których występują równocześnie czynniki ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy, nieprawidłowa higiena jamy ustnej), należy rozważyć wykonanie badania stomatologicznego oraz zastosowanie właściwej profilaktyki stomatologicznej.

W tej grupie chorych, jeśli to możliwe, należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych w trakcie leczenia. U chorych, u których dojdzie do martwicy żuchwy w trakcie leczenia bisfosfonianami, chirurgiczne zabiegi stomatologiczne mogą nasilić to powikłanie. W przypadku chorych wymagających zabiegów dentystycznych, brak jest danych sugerujących, czy zakończenie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy żuchwy. Postępowanie z każdym pacjentem powinno być oparte na podstawie klinicznej oceny przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego, w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje metaboliczne uważa się za mało prawdopodobne, ponieważ kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów. Ponadto, wiązanie przez białka osocza (określone *in vitro* przy terapeutycznych stężeniach kwasu ibandronowego) wynosi 85-87 % i dlatego istnieje niewielka możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi. Kwas ibandronowy wydalany jest wyłącznie przez nerki i nie ulega jakiegokolwiek biotransformacji. Wydaje się, że droga wydalania leku nie obejmuje żadnego ze znanych kwasowych lub zasadowych układów transportowych, biorących udział w eliminacji innych substancji czynnych.

W badaniach, prowadzonych u kobiet po menopauzie, dotyczących interakcji farmakokinetycznych wykazano, że lek nie wchodzi w interakcje z tamoksyfenem lub hormonalną terapią zastępczą (estrogenami).

Nie obserwowano interakcji leku podawanego równocześnie z melfalanem/prednizolonem u chorych ze szpiczakiem mnogim.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych, dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na szczurach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Produkt Bonviva nie powinien być stosowany w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy wydzielany jest z ludzkim mlekiem. Podczas badań na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po dożylnym podaniu leku. Produkt Bonviva nie powinien być stosowany w okresie laktacji.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na płodność u ludzi. W badaniach kwasu ibandronowego podawanego doustnie, dotyczących rozrodczości szczurów wykazano zmniejszenie płodności. Badania dotyczące płodności szczurów z kwasem ibandronowym podawanym dożylnie wykazały zmniejszenie płodności po stosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo doustnego stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg oceniano w grupie 1251 pacjentów leczonych w ramach czterech badań klinicznych, kontrolowanych placebo; ; z czego ogromną większość stanowiły pacjentki z pilotażowego trzyletniego badania dotyczącego złamań (MF 4411). We wszystkich badaniach całkowity profil bezpieczeństwa kwasu ibandronowego podawanego raz na dobę w dawce 2,5 mg był podobny do placebo.

W pilotażowym dwuletnim badaniu obejmującym kobiety po menopauzie chore na osteoporozę (BM16550) wykazano podobne ogólne bezpieczeństwo stosowania dożylnych iniekcji produktu Bonviva 3 mg co 3 miesiące i doustnego podawania kwasu ibandronowego 2,5 mg raz na dobę. Całkowity odsetek pacjentek, u których wystąpiło działanie niepożądane wynosił 26,0 % i 28,6 % w grupie otrzymującej iniekcje produktu Bonviva 3 mg co 3 miesiące odpowiednio po roku i dwóch latach. Większość działań niepożądanych wystąpiła z nasileniem od łagodnego do umiarkowanego. Większość przypadków działań niepożądanych nie doprowadziła do przerwania leczenia.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był zespół grypopodobny

Zdarzenia niepożądane uznane przez badaczy jako przyczynowo związane z przyjmowaniem produktu Bonviva zostały wymienione poniżej z zastosowaniem Klasyfikacji układów i narządów.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane produktu leczniczego występujące u kobiet po menopauzie otrzymujących lek Bonviva 150 mg co miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę w badaniach fazy III BM16549 i MF4411 oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy			
Zaburzenia oka			Zapalenie oka*†	
Zaburzenia naczyniowe		Zapalenie żył/zapalenie zakrzepowe żył		

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błony śluzowej żołądka, dyspepsja, biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcia			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka		Obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy/ obrzmienie, pokrzywka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców	Ból kości	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej† (działanie niepożądane leków należących do klasy bifosfonianów)	Martwica kości szczęki * †
Zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne *, zmęczenie	Reakcje w miejscu iniekcji, osłabienie		

*Więcej informacji patrz poniżej

†Zidentyfikowano po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Objawy grypopodobne

Przemijające objawy grypopodobne były zgłaszane u pacjentów otrzymujących dożylnie wstrzyknięcia produktu Bonviva w dawce 3 mg co 3 miesiące, typowo związane z pierwszą dawką. Do objawów grypopodobnych zaliczano zdarzenia niepożądane zgłaszane jako reakcje ostrej fazy lub objawy takie jak bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, zmęczenie, nudności, utrata apetytu, lub bóle kości. Objawy takie zwykle miały krótki okres trwania, nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i ustępowały w czasie kontynuowania leczenia bez konieczności stosowania zaradczych środków medycznych.

Martwica kości żuchwy

Donoszono o przypadkach martwicy żuchwy u pacjentów leczonych bisfosfonianami. Większość z tych doniesień dotyczy pacjentów z rakiem, lecz o takich przypadkach donoszono także u chorych leczonych z powodu osteoporozy. Wystąpienie martwicy żuchwy jest na ogół związane z ekstrakcją zęba i (lub) z miejscowym zakażeniem (z zapaleniem kości i szpiku kostnego włącznie). Zdiagnozowany rak, stosowanie chemioterapii, radioterapii, kortykosteroidów, nieprawidłowa higiena jamy ustnej są także wymieniane jako czynniki ryzyka (patrz: punkt 4.4).

Zapalenie oka

Zdarzenia takie jak zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki i twardówki były raportowane po stosowaniu kwasu ibandronowego. W niektórych przypadkach zdarzenia te nie ustępują do czasu zakończenia leczenia kwasem ibandronowym.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania produktu Bonviva.

Na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy możemy oczekiwać, że przedawkowanie dożylniej postaci leku może spowodować hipokalcemię, hipofosfatemię i hipomagnezemię. Istotne klinicznie obniżenie stężenia w surowicy wapnia, fosforanów i magnezu należy skorygować poprzez dożylnie podanie odpowiednio glukonianu wapnia, potasu lub fosforanu sodu oraz siarczanu magnezu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05BA06

Mechanizm działania

Kwas ibandronowy jest silnie działającym bisfosfonianem, należącym do grupy bisfosfonianów zawierających azot; lek działa wybiórczo na tkankę kostną selektywnie hamując aktywność osteoklastów bez wywierania bezpośredniego wpływu na proces syntezy kostnej. Nie wpływa również na mobilizację osteoklastów. U kobiet po menopauzie kwas ibandronowy powoduje wzmocnienie struktury masy kostnej i zmniejszenie częstości złamań, dzięki zahamowaniu obrotu metabolicznego kości do poziomu sprzed menopauzy.

Efekty farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne kwasu ibandronowego polega na hamowaniu procesu resorpcji kości. W badaniach *in vivo* kwas ibandronowy zapobiega destrukcji kości wywoływanej doświadczalnie poprzez zahamowanie czynności gonad, retinoidy, nowotwory czy wyciągi z tkanek nowotworowych. U młodych szczurów (w okresie szybkiego wzrostu) hamowana jest również endogenna resorpcja kości, co powoduje zwiększenie prawidłowej masy kostnej w porównaniu do zwierząt, którym nie podawano leku.

Doświadczenia na modelu zwierzęcym potwierdzają, że kwas ibandronowy jest silnie działającym inhibitorem aktywności osteoklastów. W badaniach przeprowadzonych na szczurach w okresie wzrostu nie stwierdzono żadnych cech zaburzenia mineralizacji, nawet po stosowaniu dawek 5000 razy większych, niż wymagane w leczeniu osteoporozy.

Zarówno codzienne, jak i przerywane (z wydłużonymi okresami przerw pomiędzy kolejnymi podaniami) długotrwałe podawanie leku u szczurów, psów i małp wiązało się z tworzeniem kości o prawidłowej jakości i utrzymanej lub zwiększonej odporności mechanicznej nawet wówczas, gdy stosowano dawki toksyczne. U ludzi potwierdzono skuteczność, zarówno codziennego, jak i przerywanego podawania kwasu ibandronowego z zachowaniem 9-10-tygodniowej przerwy bez leczenia, w badaniu klinicznym (MF 4411), w którym kwas ibandronowy wykazał skuteczność przeciwzłamaniową.

W badaniach na modelach zwierzęcych kwas ibandronowy powodował zmiany biochemiczne, wskazujące na zależne od dawki hamowanie resorpcji kostnej, obejmujące zmniejszenie wydalania w moczu biochemicznych wskaźników degradacji kolagenu kostnego (takich jak deoksypirydynolina, N-końcowe usieciowane telopeptydy kolagenu typu I (NTX)).

Zarówno codzienne, jak i przerywane (z zachowaniem 9-10-tygodniowej przerwy bez leczenia raz na kwartał) dawki doustne, jak również dożylnie dawki kwasu ibandronowego stosowane u kobiet po menopauzie prowadziły do uzyskania zmian biochemicznych wskazujących na zależne od dawki zahamowanie resorpcji kości.

Dożylnie podawanie produktu Bonviva prowadziło do obniżenia stężenia w surowicy telopeptydu C łańcucha alfa kolagenu typu I (CTX) w ciągu 3-7 dni od rozpoczęcia leczenia i prowadziło do zmniejszenia stężenia osteokalcyny w ciągu 3 miesięcy.

Przerwanie leczenia powoduje powrót do patologicznych wartości sprzed leczenia, typowych dla zwiększonej resorpcji kostnej związanej z osteoporozą po menopauzie.

W badaniach histologicznych bioptatów kostnych pobranych po dwóch i trzech latach leczenia kobiet po menopauzie dawkami doustnymi kwasu ibandronowego w wysokości 2,5 mg na dobę i dożylnymi dawkami leku do 1 mg co 3 miesiące stwierdzono prawidłową jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji. Po dwóch latach stosowania produktu Bonviva w iniekcjach 3 mg również stwierdzono

oczekiwane zmniejszenie obrotu kostnego, prawidłową jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji.

Skuteczność kliniczna

Należy wziąć pod uwagę niezależne czynniki ryzyka, takie jak: mała wartość BMD, wiek, występowanie złamań w przeszłości, występowanie złamań w wywiadzie rodzinnym, wysoki obrót kostny i niski wskaźnik masy ciała, w celu identyfikacji kobiet, u których zwiększone jest ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą.

Bonviva w iniekcjach po 3 mg podawanych co 3 miesiące

Gęstość mineralna kości (BMD)

W dwuletnim, randomizowanym, podwójnie ślepy, wielośrodkowym badaniu nad równoważnością leczenia (*ang. non-inferiority study*) (BM16550) obejmującym kobiety po menopauzie (1386 kobiet w wieku 55-80 lat) z osteoporozą (z wyjściową wartością BMD kręgosłupa lędźwiowego T-score poniżej -2,5 SD) wykazano, że podawanie produktu Bonviva w dawce 3 mg w iniekcjach dożylnych co 3 miesiące jest co najmniej równie skuteczne, jak podawanie kwasu ibandronowego doustnie w dawce 2,5 mg na dobę. Udowodniono to zarówno w analizie podstawowej po jednym roku, jak i w analizie potwierdzającej wykonanej po upływie dwóch lat (Tabela 2).

W analizie podstawowej danych z badania BM16550 wykonanej po jednym roku, jak i w analizie potwierdzającej wykonanej po upływie 2 lat wykazano, że dawka 3 mg podawana co 3 miesiące w iniekcjach jest co najmniej równoważna dawce doustnej 2,5 mg podawanej raz na dobę pod względem średniego wzrostu wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego, całego pola kości udowej (*ang. total hip*), szyjki kości udowej i krętarza (Tabela 2).

Tabela 2: Średnia względna zmiana wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego, całego pola szyjki kości udowej, szyjki kości udowej i krętarza po jednym roku (analiza podstawowa) i dwóch latach leczenia (populacja zgodna z protokołem) w badaniu BM 16550.

Średnia względna zmiana względem wartości wyjściowej w % [95% CI]	Dane z analizy po jednym roku w badaniu BM 16550		Dane z analizy po dwóch latach w badaniu BM 16550	
	kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=377)	Bonviva w iniekcji w dawce 3 mg co 3 miesiące (N=365)	kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=334)	Bonviva w iniekcji w dawce 3 mg co 3 miesiące (N=334)
Kręgosłup lędźwiowy L2-L4 BMD	3,8 [3,4; 4,2]	4,8 [4,5; 5,2]	4,8 [4,3; 5,4]	6,3 [5,7; 6,8]
BMD w całym polu kości udowej	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
BMD szyjki kości udowej	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
BMD krętarza	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Co więcej, udowodniono przewagę produktu Bonviva podawanego w dawce 3 mg w iniekcjach co 3 miesiące nad kwasem ibandronowym stosowanym doustnie w dawce 2,5 mg raz na dobę pod względem wpływu na wzrost BMD kręgosłupa lędźwiowego w prospektywnie zaplanowanej analizie po jednym roku, $p < 0,001$, i po dwóch latach, $p < 0,001$.

W odniesieniu do BMD kręgosłupa lędźwiowego, u 92,1 % pacjentek otrzymujących 3 mg leku w iniekcjach podawanych co 3 miesiące stwierdzono wzrost lub utrzymanie na niezmiennym

poziomie wartości BMD po 1 roku leczenia (tj. kobiety te odpowiedziały na terapię) w porównaniu do 84,9 % pacjentek otrzymujących lek doustnie w dawce 2,5 mg raz na dobę ($p=0,002$). Po 2 latach terapii zwiększenie lub utrzymanie dotychczasowego wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego stwierdzono u 92,8 % pacjentek otrzymujących iniekcje 3 mg i 84,7 % pacjentek otrzymujących lek w dawce 2,5 mg doustnie ($p=0,001$).

W odniesieniu do BMD całego pola kości udowej, 82,3 % pacjentek otrzymujących 3 mg leku w iniekcjach podawanych co 3 miesiące odpowiedziało na leczenie po jednym roku w porównaniu do 75,1 % pacjentek otrzymujących produkt doustnie w dawce 2,5 mg raz na dobę ($p=0,02$). Po 2 latach terapii zwiększenie lub utrzymanie dotychczasowego wskaźnika BMD całego pola kości udowej stwierdzono u 85,6 % pacjentek otrzymujących iniekcje 3 mg i 77,0 % pacjentek otrzymujących produkt w dawce 2,5 mg doustnie ($p=0,004$).

Odsetek pacjentek, u których doszło do wzrostu lub utrzymania dotychczasowego wskaźnika BMD po jednym roku zarówno w przypadku kręgosłupa lędźwiowego, jak i całego pola kości udowej, wynosił 76,2 % w grupie otrzymującej iniekcje 3 mg podawane co 3 miesiące i 67,2 % w grupie otrzymującej lek w dawce 2,5 mg na doustnie ($p=0,007$). Po dwóch latach kryterium to spełniało 80,1 % oraz 68,8 % pacjentek odpowiednio w obu grupach ($p=0,001$).

Biochemiczne markery obrotu kostnego

We wszystkich punktach czasowych wykonywania pomiarów obserwowano klinicznie istotne obniżenie stężenia CTX w surowicy. Po 12 miesiącach mediana względnych zmian w stosunku do stanu wyjściowego wynosiła $-58,6\%$ w przypadku schematu zakładającego dożylnie wstrzykiwanie leku w dawce 3 mg co 3 miesiące oraz $-62,6\%$ w przypadku schematu zakładającego doustne podawanie leku w dawce 2,5 mg na dobę. Co więcej, 64,8 % pacjentek otrzymujących lek w dawce 3 mg co 3 miesiące w iniekcjach uznano za odpowiadające na terapię (przy czym odpowiedź definiowano jako zmniejszenie o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej) w porównaniu do 64,9 % pacjentek otrzymujących lek w dawce 2,5 mg na dobę doustnie. Obniżenie stężenia surowiczego CTX utrzymało się przez okres 2 lat, przy czym ponad połowę pacjentek uznano za odpowiadające na leczenie w obu grupach terapeutycznych.

Na podstawie wyników badania BM 16550 uważa się, że produkt Bonviva w dożylniej dawce 3 mg podawanej co 3 miesiące co najmniej tak samo skutecznie zapobiega złamaniom, jak kwas ibandronowy podawany doustnie w schemacie dawkowania 2,5 mg na dobę.

Kwas ibandronowy w tabletkach w dawce 2,5 mg na dobę

W początkowym trzyletnim, randomizowanym, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym złamań (MF 4411) wykazano istotnie statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych, stwierdzanych radiograficznie, morfometrycznie i klinicznie złamań kręgow (tabela 3). W badaniu tym oceniano kwas ibandronowy w doustnej dawce 2,5 mg raz na dobę i w przerywanej dawce 20 mg w ramach badanego schematu dawkowania. Kwas ibandronowy był przyjmowany na 60 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w danym dniu (przeznaczając przerwy między podaniem leku a posiłkiem). Do badania włączono kobiety w wieku od 55. do 80. roku życia, będące co najmniej 5 lat po menopauzie, u których wskaźnik BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa w co najmniej jednym kręgu lędźwiowym [L1-L4] był od -2 do -5 SD poniżej średniej przed menopauzą (ang. *T-score*) i u których stwierdzano od jednego do czterech złamań kręgow. Wszystkie pacjentki otrzymywały 500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D na dobę. Skuteczność leczenia oceniono u 2928 chorych. Wykazano, że stosowanie kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg na dobę powoduje istotnie statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych złamań kręgow. W czasie trzech lat trwania badania leczenie zmniejszyło występowanie nowych złamań rozpoznawanych radiograficznie o 62 % ($p=0,0001$). Po dwóch latach obserwowano zmniejszenie ryzyka względnego o 61 % ($p=0,0006$).

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy po roku leczenia ($p=0,056$). Działanie zapobiegające złamaniom utrzymywało się w czasie trwania badania; nie stwierdzono żadnych oznak zmniejszania się tego działania z upływem czasu.

Częstość występowania jawnych klinicznie złamań kręgow również zmniejszyła się istotnie o 49 % po 3 latach ($p=0,011$). Silny wpływ leczenia na występowanie złamań kręgow odzwierciedlało również istotne statystycznie zmniejszenie utraty wzrostu, w porównaniu z placebo ($p<0,0001$).

Tabela 3: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF 4411 (% , 95 % CI)

	Placebo (N=974)	kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=977)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgow stwierdzone morfometrycznie		62 % (40,9; 75,1)
Występowanie nowych złamań kręgow stwierdzanych morfometrycznie	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgow		49 % (14,03; 69,49)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgow	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD – średnia zmiana, wobec wartości początkowych, w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w całym polu kości udowej w 3. roku	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Działanie lecznicze kwasu ibandronowego oceniano także poddając analizie podgrupy chorych, u których początkowy wynik BMD (ang. BMD T-score) wynosił mniej niż - 2,5 (tabela 4). Zmniejszenie ryzyka złamań kręgow było zgodne z ryzykiem obserwowanym w całej populacji.

Tabela 4: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF 4411 (% , 95 % CI) u chorych z początkowym wynikiem BMD poniżej - 2,5 w odcinku lędźwiowym (ang. *BMD T-score*)

	Placebo (N=587)	kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=575)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgow stwierdzone morfometrycznie		59 % (34,5; 74,3)
Występowanie nowych złamań kręgow stwierdzanych morfometrycznie	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgow		50 % (9,49; 71,91)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgow	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w całym polu kości udowej w 3. roku	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

W ogólnej populacji pacjentek uczestniczących w badaniu MF4411 nie zaobserwowano redukcji złamań pozakręgowych, jednak kwas ibandronowy podawany w dawce codziennej wykazał skuteczność w subpopulacji wysokiego ryzyka (wartość BMD szyjki kości udowej T-score < -3,0), gdzie zaobserwowano redukcję ryzyka złamań pozakręgowych o 69 %.

Stosowanie doustnej dawki 2,5 mg na dobę kwasu ibandronowego w tabletkach spowodowało stopniowe zwiększanie się BMD w kręgach i innych częściach układu kostnego.

Po trzech latach leczenia wartość BMD w kręgosłupie lędźwiowym zwiększyła się o 5,3 % w porównaniu z grupą placebo i o 6,5 % w stosunku do wartości początkowych. W porównaniu z wartościami początkowymi BMD zwiększyła się o 2,8 % w szyjce kości udowej, o 3,4 % w całym polu kości udowej i o 5,5 % w krętarzu.

Badanie biochemicznych wskaźników obrotu metabolicznego kości (takich jak CTX w moczu czy osteokalcyna w surowicy) wykazało oczekiwane zmniejszenie do wartości sprzed menopauzy z osiągnięciem maksimum hamowania w okresie 3-6 miesięcy stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę.

Wcześniej, bo już po miesiącu od rozpoczęcia stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg, stwierdzono znamienne klinicznie zmniejszenie aktywności biochemicznych wskaźników resorpcji kości o 50 %.

Populacja dzieci i młodzieży

Produkt Bonviva nie był badany u dzieci i młodzieży, dlatego brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczność w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W wielu badaniach prowadzonych na zwierzętach i u ludzi wykazano, że podstawowe farmakologiczne działanie kwasu ibandronowego na kości nie jest bezpośrednio związane z rzeczywistym stężeniem leku w osoczu.

Stężenie kwasu ibandronowego w osoczu wzrasta w sposób proporcjonalny do dawki po dożylnym podaniu go w dawce od 0,5 mg do 6 mg.

Wchłanianie

Nie dotyczy.

Dystrybucja

Po pierwszym podaniu ogólnoustrojowym, kwas ibandronowy ulega szybkiemu wiązaniu przez kości lub jest wydalany z moczem. Pozorna, końcowa objętość dystrybucji leku u ludzi wynosi co najmniej 90 l i odsetek krążącej dawki leku, który dociera do tkanki kostnej szacowany jest na 40-50 %. Lek wiąże się z białkami osocza w 85-87 % (ocena na podstawie badań *in vitro* przy stężeniach terapeutycznych kwasu ibandronowego) i z tego powodu ryzyko wzajemnych interakcji z innymi produktami leczniczymi, z powodu wypierania, jest małe.

Biotransformacja

Brak dowodów, że kwas ibandronowy jest metabolizowany u zwierząt i ludzi.

Wydalenie

Kwas ibandronowy jest usuwany z układu krążenia poprzez wbudowanie do tkanki kostnej (szacunkowo 40 - 50 % u kobiet po menopauzie), zaś pozostała część jest w formie niezmięnionej wydalana przez nerki.

Zakres okresu półtrwania leku jest szeroki, a końcowy okres półtrwania mieści się w zakresie 10-72 godzin. Ponieważ obliczone wartości zależą w dużej mierze od czasu trwania badania, stosowanej dawki i wrażliwości metody oznaczeń, rzeczywisty końcowy okres półtrwania może być znacznie dłuższy, podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów. Początkowe stężenie leku w osoczu zmniejsza się szybko, osiągając 10 % wartości szczytowych w czasie do 3 godzin po podaniu dożylnym i do 8 godzin po podaniu doustnym.

Całkowity klirens kwasu ibandronowego jest mały; średnie wartości mieszczą się w zakresie 84-160 ml/min. Klirens nerkowy (około 60 ml/min u zdrowych kobiet po menopauzie) wynosi 50-60 % klirensu całkowitego i jest zależny od klirensu kreatyniny. Uważa się, że różnica pomiędzy pozornym klirensiem całkowitym i nerkowym związana jest z wychwytem leku w układzie kostnym.

Farmakokinetyka w wybranych sytuacjach klinicznych

Płeć

Farmakokinetyka kwasu ibandronowego jest podobna u mężczyzn i kobiet.

Rasa

Nie ma dowodów jakiegokolwiek, klinicznie istotnej różnicy dotyczącej reakcji na kwas ibandronowy u ludności rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Dane dotyczące pacjentów rasy czarnej są ograniczone.

Chorzy z niewydolnością nerek

Klirens nerkowy kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością nerek różnego stopnia jest związany w sposób liniowy z klirensiem kreatyniny (CLcr).

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny równy lub większy niż 30 ml/min) nie ma konieczności zmiany dawkowania.

U osób z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), które otrzymywały doustnie 10 mg kwasu ibandronowego przez 21 dni, stężenie leku w surowicy było 2–3-krotnie większe, niż u osób z prawidłową czynnością nerek, zaś całkowity klirens kwasu ibandronowego wynosił 44 ml/min. Po dożylnym podaniu 0,5 mg kwasu ibandronowego klirens całkowity, nerkowy i pozanerkowy u chorych z ciężką niewydolnością nerek zmniejszał się odpowiednio o 67 %, 77 % i 50 %, jednak nie stwierdzono zmniejszenia tolerancji leku związanej ze zwiększeniem ekspozycji na lek. Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Bonviva u chorych z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4). Farmakokinetyka kwasu ibandronowego u osób z bardzo ciężką niewydolnością nerek była oceniana jedynie w niewielkiej grupie chorych leczonych hemodializami. Dlatego nie jest znana farmakokinetyka kwasu ibandronowego u osób, które nie są poddawane hemodializom. Ze względu na dostępność ograniczonej ilości danych kwas ibandronowy nie powinien być stosowany u chorych z końcową niewydolnością nerek.

Chorzy z niewydolnością wątroby

Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w eliminacji leku, który nie jest metabolizowany, ale jest wydalany przez nerki oraz ulega wychwytemu przez tkankę kostną. Z tego względu nie ma konieczności zmiany dawkowania kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby.

Osoby w podeszłym wieku

Podczas analiz wieloczynnikowych wiek nie był niezależnym czynnikiem w badaniach dotyczących jakichkolwiek parametrów farmakokinetycznych. Czynnikiem wieku należy brać pod uwagę jedynie w kontekście postępującego z wiekiem pogarszania się czynności nerek (patrz punkt dotyczący niewydolności nerek).

Dzieci i młodzież

Brak danych, dotyczących stosowania produktu Bonviva w tych grupach wiekowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie toksyczne, jak np. cechy uszkodzenia nerek, obserwowano u psów jedynie po dawkach uważanych za większe niż maksymalne dawki podawane ludziom i powinno mieć to niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

Działanie mutagenne /rakotwórcze

Nie stwierdzono żadnych oznak działania rakotwórczego. Badania genotoksyczności nie wykazały żadnych dowodów na aktywność genetyczną kwasu ibandronowego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie wykonano badań dotyczących schematu podawania leku raz na trzy miesiące. W badaniach, w których lek podawano codziennie dożylnie, nie stwierdzono żadnych dowodów bezpośredniego działania toksycznego na płód czy działania teratogenego kwasu ibandronowego u szczurów i królików. Dochodziło do zmniejszenia przyrostów masy ciała w pokoleniu F₁ u szczurów. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem podawanego doustnie kwasu ibandronowego w dawce 1 mg/kg/dobę i większej, stwierdzono wpływ na płodność w postaci zwiększonej liczby utrat zarodka przed zagnieżdżeniem w macicy. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem kwasu ibandronowego podawanego dożylnie stwierdzono zmniejszoną liczbę plemników przy stosowaniu dawki 0,3 i 1 mg/kg/dobę oraz zmniejszoną płodność po dawce 1 mg/kg/dobę u samców i 1,2 mg/kg/dobę u samic. Inne działania niepożądane kwasu ibandronowego w badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję były podobne, jak w całej klasie bisfosfonianów. Dotyczyły one zmniejszenia liczby miejsc zagnieżdżenia, utrudnienia naturalnego porodu (dystocja) i zwiększenia liczby odmienności trzewnych (zespół nerka-miednica-moczowód).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas octowy lodowaty
Sodu octan trójwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Bonviva w postaci roztworu do wstrzykiwań nie należy mieszać z roztworami zawierającymi wapń ani z innymi produktami leczniczymi podawanymi dożylnie.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka (5 ml) zawierająca 3 ml roztworu do wstrzykiwań jest wykonana z bezbarwnego szkła typu I, a szary korek tłoka i kapturek ochronny na końcówkę są wykonane z kauczuku butylowego laminowanego fluorokauczukiem.

Opakowanie zawiera 1 ampułko-strzykawkę i 1 igłę do wstrzykiwań lub 4 ampułkostrzykawki i 4 igły do wstrzykiwań.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Gdy produkt podaje się przez założony wcześniej zestaw do wlewów dożylnych, podawanymi wcześniej płynami mogą być wyłącznie albo roztwór soli fizjologicznej, albo 50 mg/ml (5%) roztworu

glukozy. Dotyczy to również roztworów stosowanych do przepłukiwania wenflonów i innych urządzeń.

Wszelkie niewykorzystane pozostałości roztworu do wstrzykiwania, jak również zużytą strzykawkę i igłę do wstrzykiwań należy usunąć zgodnie z miejscowymi wymaganiami. Należy zminimalizować wprowadzanie produktów leczniczych do środowiska.

Należy ściśle przestrzegać poniższych zaleceń dotyczących używania i usuwania strzykawek i innych ostrych materiałów medycznych:

- Nigdy nie należy ponownie używać raz wykorzystanych igieł i strzykawek.
- Wszelkie wykorzystane igły i strzykawki należy umieścić w pojemniku na ostre przyrzędy (pojemniki odporne na przebicie).
- Pojemniki te należy przechowywać poza zasięgiem dzieci.
- Nie należy wyrzucać pojemników z wykorzystanymi wyrobami medycznymi do domowego pojemnika na odpady.
- Zapelnione pojemniki należy usuwać zgodnie z lokalnymi wymaganiami lub zgodnie z zaleceniami służby zdrowia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

23.02.2004 / 23.02.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Tabletki powlekane:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

Podmiot odpowiedzialny będzie kontynuował składanie corocznych raportów PSUR, jeśli CHMP nie postanowiło inaczej.

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 3.0 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem odzwierciedlający „nietypowe złamania kości udowej” jako potencjalne zagrożenie. Plan Zarządzania Ryzykiem należy przedłożyć do dnia 6 października 2011 r.

Zgodnie z Wytocznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie EMA.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bonviva 150 mg tabletki powlekane
Kwas ibandronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli jednosodowej kwasu ibandronowego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Tabletki zawierają również laktozę. W celu uzyskania dokładniejszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
1 tabletki powlekana
3 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Przyjmować raz na miesiąc
Do podawania doustnego

Miesiąc 1 __/__/ 3 tabletki powlekane
Miesiąc 2 __/__/ 3 tabletki powlekane
Miesiąc 3 __/__/ 3 tabletki powlekane
Należy zapisać datę przyjmowania tabletki

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/265/003 1 tabletki powlekane
EU/1/03/265/004 3 tabletki powlekane

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

bonviva 150 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister, opakowanie foliowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bonviva 150 mg tabletki powlekane
Kwas ibandronowy

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bonviva 3 mg roztwór do wstrzykiwań
Kwas ibandronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Jedna ampułko-strzykawka zawiera 3 mg kwasu ibandronowego w 3 ml roztworu (w postaci 3,375 mg jednowodnej soli jednosodowej kwasu ibandronowego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: sodu chlorek, kwas octowy lodowaty, sodu octan trójwodny, wodę do wstrzykiwań. W celu uzyskania dokładniejszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka + 1 igła do iniekcji
4 ampułko-strzykawki + 4 igły do iniekcji

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Wyłącznie do podawania dożylnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/265/005 1 ampułko-strzykawka
EU/1/03/265/006 4 ampułko-strzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie dotyczące braku podania informacji brajlem

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Bonviva 3 mg, roztwór do wstrzykiwań
Kwas ibandronowy
Wyłącznie do podawania dożylnego

2. SPOSÓB PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 mg/3 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

BONVIVA

Tabletki powlekane 150 mg

Kwas ibandronowy

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

Strona

Jak zaplanować przyjmowanie leku Bonviva

za pomocą odklejanych nalepek w osobistym kalendarzu.

1. Co to jest lek Bonviva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bonviva
3. Jak stosować lek Bonviva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Bonviva
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK BONVIVA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Bonviva należy do grupy leków nazywanych **bisfosfonianami**. Zawiera kwas ibandronowy. Nie zawiera hormonów.

Bonviva może cofnąć utratę tkanki kostnej poprzez zahamowanie utraty kości i zwiększenie masy kostnej u większości kobiet, które przyjmują ten lek, nawet jeśli one same nie są w stanie zauważyć lub wyczuć tej różnicy. Bonviva może być pomocna w zmniejszeniu prawdopodobieństwa wystąpienia złamań (pęknięć) kości. Redukcję ilości złamań wykazano w przypadku złamań kręgow, ale nie w przypadku złamań szyjki kości udowej.

Lek Bonviva został przepisany w celu leczenia występującej w okresie pomenopauzalnym osteoporozy ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia złamań. Osteoporoza to choroba polegająca na zmniejszeniu gęstości i osłabieniu kości, co występuje często u kobiet po menopauzie. W okresie menopauzy kobiece jajniki przestają wydzielać żeński hormon – estrogen, którego działanie pozwala na utrzymanie prawidłowej struktury kośćca.

Im wcześniej wystąpi menopauza u kobiety, tym większe jest u niej ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą. Do innych czynników mogących zwiększać ryzyko wystąpienia złamań należą:

- niewystarczająca ilość wapnia i witaminy D w diecie
- palenie tytoniu lub nadmierne spożycie alkoholu
- brak wystarczającej ilości spacerów lub innych intensywnych ćwiczeń
- występowanie osteoporozy w rodzinie

Wiele osób z osteoporozą nie odczuwa żadnych objawów. Bez objawów można nie wiedzieć, czy choroba istnieje. Tym niemniej, osteoporoza zwiększa prawdopodobieństwo złamań kości w przypadku upadków czy urazów. Złamanie kości po przekroczeniu 50. roku życia może być oznaką osteoporozy. Osteoporoza może również powodować bóle pleców, zmniejszenie wzrostu i zgarbienie pleców.

Bonviva zapobiega utracie kości, spowodowanej osteoporozą i pomaga w odbudowie kości. Dlatego też Bonviva zmniejsza prawdopodobieństwo złamań kości.

Zdrowy styl życia również pomoże w osiągnięciu największych korzyści z leczenia. Oznacza to stosowanie zrównoważonej diety bogatej w wapń i witaminę D, spacerowanie lub inne intensywne ćwiczenia, niepalenie tytoniu i ograniczenie nadmiernego spożycia alkoholu.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU BONVIVA

Nie stosować leku Bonviva

- Jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość (uczulenie) na kwas ibandronowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku Bonviva.
- Jeśli u pacjenta występują problemy z przełykiem (przewód łączący jamę ustną z żołądkiem), takie jak zwężenie lub utrudnione przełykanie.
- Jeśli pacjent nie jest w stanie utrzymać pozycji stojącej lub siedzącej nieprzerwanie przynajmniej przez jedną godzinę (60 minut).
- **Jeśli u pacjenta występuje lub wystąpiło w przeszłości obniżenie stężenia wapnia we krwi.** Należy skonsultować się z lekarzem.

Dzieci i nastolatki

Nie należy stosować leku Bonviva u dzieci i nastolatków.

.

Zachować szczególną ostrożność stosując lek Bonviva

U niektórych osób trzeba zachować szczególną ostrożność w czasie stosowania leku Bonviva. Należy omówić ze swoim lekarzem:

- Jeśli występują jakiegokolwiek zaburzenia metabolizmu związków mineralnych (jak np. niedobór witaminy D).
- Jeśli nerki nie działają prawidłowo.
- Jeśli występują jakiegokolwiek problemy z przełykaniem lub trawieniem.
- W przypadku leczenia stomatologicznego lub planowanego chirurgicznego zabiegu stomatologicznego należy poinformować swojego lekarza stomatologa o stosowaniu leku Bonviva.

Podrażnienie, zapalenie lub owrzodzenie przełyku (przewodu łączącego jamę ustną z żołądkiem) często z objawami ostrego bólu w klatce piersiowej po przełknięciu posiłku i (lub) napoju, ostre nudności lub wymioty mogą się pojawić, szczególnie jeśli pacjent nie wypił pełnej szklanki zwykłej wody i (lub) położył się po zażyciu leku Bonviva. Jeśli rozwinęły się takie objawy, należy przerwać przyjmowanie leku Bonviva i niezwłocznie zgłosić się do lekarza.

Stosowanie leku Bonviva z innymi lekami

Należy poinformować lekarza o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty, a szczególnie o:

- **Preparatach uzupełniających zawierających wapń, magnez, żelazo lub glin,** ponieważ istnieje prawdopodobieństwo, że wpłyną na skuteczność leku Bonviva.
- **Kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)** (w tym ibuprofen, diklofenak sodowy, naproksen) mogą podrażniać żołądek i jelita. Bisfosfoniany (jak Bonviva) mogą wywierać podobne działanie. Należy zatem zachować szczególną ostrożność przyjmując **leki przeciwbólowe lub przeciwzapalne** podczas leczenia lekiem Bonviva.

Po połknięciu comiesięcznej tabletki leku Bonviva należy **przez 1 godzinę powstrzymać się od przyjmowania jakichkolwiek innych leków**, w tym leków stosowanych w niestrawności, preparatów uzupełniających wapń lub witaminy.

Stosowanie leku Bonviva z jedzeniem i pić:

Nie należy przyjmować leku Bonviva z jedzeniem. Bonviva przyjmowana z jedzeniem jest mniej skuteczna.

Można pić zwykłą wodę, ale nie należy pić żadnych innych napoi (patrz punkt 3: JAK STOSOWAĆ LEK BONVIVA).

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy zażywać leku Bonviva w ciąży lub w okresie karmienia piersią. W przypadku karmienia piersią może być konieczne przerwanie karmienia piersią, aby móc przyjmować lek Bonviva. Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Można prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny, ponieważ wpływ leku Bonviva na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych jest bardzo mało prawdopodobny.

Ważne informacje dotyczące niektórych składników leku Bonviva

Bonviva zawiera substancję pomocniczą zwaną laktozą. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. JAK STOSOWAĆ LEK BONVIVA

Lek Bonviva należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Bonviva to jedna tabletką raz na miesiąc.

Przyjmowanie tabletki raz na miesiąc

Ważne jest staranne przestrzeganie poniższych zaleceń. Zalecenia te zostały opracowane po to, aby tabletką leku Bonviva szybko znalazła się w żołądku, zmniejszając tym samym prawdopodobieństwo spowodowania podrażnienia.

- **Tabletkę leku Bonviva 150 mg należy przyjmować raz na miesiąc.**
- **Należy wybrać konkretny dzień miesiąca**, który będzie łatwy do zapamiętania. W celu przyjęcia tabletki leku Bonviva można wybrać tę samą datę (jak np.: pierwszy każdego miesiąca) lub ten sam dzień (jak np.: pierwsza niedziela każdego miesiąca). Należy wybrać termin, który będzie najlepiej odpowiadał przyzwyczajeniom.
- Lek Bonviva należy przyjmować po upływie **co najmniej 6 godzin od spożycia jakiegokolwiek posiłku** lub napoju, z wyjątkiem zwykłej wody
- Tabletkę leku Bonviva należy przyjmować
 - **rano po wstaniu z łóżka** i
 - **przed zjedzeniem lub wypiciem czegokolwiek** („na pusty żołądek”)
- **Tabletkę należy połknąć popijając pełną szklanką zwykłej wody** (co najmniej 180 ml) **Nie** popijać tabletki wodą mineralną, sokiem owocowym lub jakimkolwiek innym napojem.
- **Tabletkę połykać w całości** – nie żuć, nie rozgryzać i nie pozwolić jej rozpuścić się w jamie ustnej.

- **Przez następną godzinę (60 minut)** po przyjęciu tabletki
 - **nie kłaść się**; jeśli nie zachowa się pozycji wyprostowanej (stojącej lub siedzącej), część leku może cofać się do przełyku



- **nic nie jeść**



- **nic nie pić** (z wyjątkiem zwykłej wody, jeśli potrzeba)
 - **nie przyjmować żadnych innych leków**
- Po upływie godziny można przyjąć pierwszy w danym dniu posiłek i napój. Po zjedzeniu można się położyć i przyjąć inne leki, jeśli istnieje taka potrzeba.

Nie przyjmować leku przed położeniem się spać lub przed porannym wstaniem z łóżka

Kontynuacja leczenia lekiem Bonviva

Istotne jest przyjmowanie leku Bonviva w każdym miesiącu, tak długo jak zaleca to lekarz. Bonviva działa leczniczo w osteoporozie tak długo, jak długo jest przyjmowana.

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Bonviva

Jeśli przez pomyłkę przyjmie się więcej niż jedną tabletkę, należy **wypić pełną szklankę mleka i natychmiast skontaktować się ze swoim lekarzem.**

Nie prowokować wymiotów oraz nie przyjmować pozycji leżącej – może to spowodować podrażnienie przełyku przez lek Bonviva.

W przypadku pominięcia dawki leku Bonviva

Jeśli pacjent zapomni przyjąć tabletkę w zaplanowanym dniu, **nie przyjmować** tabletki później w ciągu tego samego dnia. W takiej sytuacji należy sprawdzić kiedy wypada kolejne planowe przyjęcie następnej dawki:

Jeżeli kolejne planowe przyjęcie leku wypada zaledwie za 1 do 7 dni...

Należy poczekać do dnia kolejnego planowego przyjęcia leku i zażyć tabletkę według ustalonego schematu, a następnie kontynuować przyjmowanie jednej tabletki na miesiąc w zaplanowane wcześniej dni zaznaczone w kalendarzu.

Jeżeli kolejne planowe przyjęcie leku wypada po więcej niż 7 dniach...

Należy zażyć jedną tabletkę rano następnego dnia po dniu, w którym pacjent przypomniał sobie o pominiętej dawce, a następnie kontynuować przyjmowanie jednej tabletki na miesiąc w zaplanowane wcześniej dni zaznaczone w kalendarzu.

Nigdy nie należy przyjmować dwóch tabletek leku Bonviva w ciągu tego samego tygodnia.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Bonviva może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Należy natychmiast powiadomić pielęgniarkę lub lekarza jeśli wystąpi jakiegokolwiek z poniższych ciężkich zdarzeń niepożądanych, gdyż może być niezbędna natychmiastowa pomoc medyczna:

- wysypka, świąd, obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, z trudnościami w oddychaniu. Może to świadczyć o alergii na ten lek.
- silny ból w klatce piersiowej, silny ból podczas przełykania pokarmu lub napoju, silne nudności lub wymioty.
- objawy grypopodobne (jeśli jakiegokolwiek z objawów stanie się dokuczliwy lub trwa dłużej niż kilka dni).
- ból w jamie ustnej lub ból szczęki
- ból i zapalenie oczu (jeśli występują długotrwale)

Inne możliwe działania niepożądane

Często (dotyczy mniej niż 1 na 10 pacjentów)

- ból głowy
- zgaga, ból brzucha (związany z „zapaleniem żołądka i jelit” lub „zapaleniem żołądka”), niestrawność, nudności, biegunka lub zaparcia
- wysypka
- bóle lub sztywność mięśni, stawów lub pleców
- objawy grypopodobne (w tym gorączka, drżenie i dreszcze, uczucie dyskomfortu, zmęczenie, ból kości i pobołowania mięśni oraz stawów)
- zmęczenie

Niezbyt często (dotyczy mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- ból kości
- uczucie osłabienia
- zawroty głowy
- wzdęcia z oddawaniem gazów

Rzadko (dotyczy mniej niż 1 na 1000 pacjentów):

- reakcje nadwrażliwości; obrzęk twarzy, warg i jamy ustnej (patrz alergia)
- świąd
- ból lub zapalenie oczu
- w rzadkich przypadkach mogą wystąpić nietypowe złamania kości udowej szczególnie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Należy zwrócić się do lekarza w przypadku pojawienia się bólu, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie, ponieważ może to już wcześniej wskazywać na prawdopodobieństwo wystąpienia złamania kości udowej.

Bardzo rzadko (dotyczy mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- stan obejmujący zmiany dotyczące kości w jamie ustnej zwany „martwicą kości szczęki”.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK BONVIVA

Lek Bonviva należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Nie należy stosować leku po upływie terminu ważności, który jest zamieszczony na pudełku po napisie „EXP”. Data ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Bonviva

- Substancją czynną jest kwas ibandronowy. Jedna tabletkę zawiera 150 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli jednosodowej kwasu ibandronowego).
- Inne składniki to:

rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, powidon, celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, kwas stearynowy, krzemionka koloidalna bezwodna

otoczka tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), talk, makrogol 6000

Jak wygląda lek Bonviva i co zawiera opakowanie

Tabletki leku Bonviva są w kolorze białym do białawego o podłużnym kształcie, oznakowane na jednej stronie „BNVA”, na drugiej stronie „150”. Tabletki są dostarczane w blistrach zawierających 1 lub 3 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Wytwórca:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 - 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: +371 -6 7312687

Lietuva

UAB „GlaxoSmithKline Lietuva“
Tel: +370 5 2 649000
info.lt@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>

PRZYPOMINAJĄCY TEKST NA NALEPKI

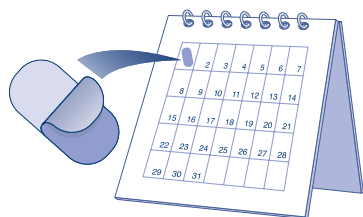
JAK ZAPLANOWAĆ PRZYJMOWANIE LEKU BONVIVA

Dawka leku Bonviva to jedna tabletkę raz na miesiąc. Należy wybrać konkretny dzień miesiąca, który będzie łatwy do zapamiętania:

- można wybrać tę samą datę (jak np.: pierwszy każdego miesiąca)
- lub ten sam dzień (jak np.: pierwsza niedziela każdego miesiąca).

Należy użyć nalepek, zamieszczonych poniżej, do zaznaczenia odpowiednich dat w kalendarzu.

Po przyjęciu tabletki należy zaznaczyć przeznaczone do tego celu miejsce na nalepce.



ODKLEJANE NALEPKI DO OSOBISTEGO KALENDARZA

Comiesięczna tabletkę Comiesięczna tabletkę Comiesięczna tabletkę

Bonviva Bonviva Bonviva

Bardzo ważne jest, żeby przyjmować lek Bonviva każdego miesiąca.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Bonviva 3 mg roztwór do wstrzykiwań kwas ibandronowy

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Bonviva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Bonviva
3. Jak przyjmować lek Bonviva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Bonviva
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK BONVIVA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Bonviva należy do grupy leków nazywanych bisfosfonianami. Zawiera kwas ibandronowy. Nie zawiera hormonów.

Bonviva może cofnąć utratę tkanki kostnej poprzez zahamowanie utraty kości i zwiększenie masy kostnej u większości kobiet, które przyjmują ten lek, nawet jeśli one same nie są w stanie zauważyć lub wyczuć tej różnicy. Bonviva może być pomocna w zmniejszeniu prawdopodobieństwa wystąpienia złamań (pęknięć) kości. Redukcję ilości złamań wykazano w przypadku złamań kręgow ale nie w przypadku złamań szyjki kości udowej.

Bonviva 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkach jest dostępna w postaci roztworu przeznaczonego do podawania w zastrzyku dożylnym przez lekarza lub pielęgniarkę. **Nie należy wykonywać dożylnych zastrzyków leku Bonviva samodzielnie.**

Lek Bonviva został przepisany w celu leczenia występującej w okresie pomenopauzalnym osteoporozy ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia złamań. Osteoporoza to choroba polegająca na zmniejszeniu gęstości i osłabieniu kości, co występuje często u kobiet po menopauzie. W okresie menopauzy kobiece jajniki przestają wydzielać żeński hormon – estrogen, którego działanie pozwala na utrzymanie prawidłowej struktury kośćca.

Im wcześniej wystąpi menopauza u kobiety, tym większe jest u niej ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą. Do innych czynników mogących zwiększać ryzyko wystąpienia złamań należą:

- niewystarczająca ilość wapnia i witaminy D w pożywieniu
- palenie papierosów lub nadmierne spożycie alkoholu
- brak wystarczającej ilości spacerów lub innych intensywnych ćwiczeń
- występowanie osteoporozy w rodzinie

Wiele osób z osteoporozą nie odczuwa żadnych objawów. Bez objawów można nie wiedzieć, czy choroba istnieje. Tym niemniej, osteoporoza zwiększa prawdopodobieństwo złamań kości w przypadku upadków czy urazów. Złamanie kości po przekroczeniu 50. roku życia może być oznaką

osteoporozy. Osteoporoza może również powodować bóle pleców, zmniejszenie wzrostu i zgarbienie pleców.

Bonviva zapobiega utracie kości spowodowanej osteoporozą i pomaga w odbudowie kości. Dlatego też Bonviva zmniejsza prawdopodobieństwo złamań kości.

Zdrowy styl życia również pomoże w osiągnięciu największych korzyści z leczenia. Oznacza to stosowanie zrównoważonej diety bogatej w wapń i witaminę D, spacery lub inne intensywne ćwiczenia, niepalenie tytoniu i ograniczenie nadmiernego spożycia alkoholu.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU BONVIVA

Kiedy nie przyjmować leku Bonviva

- **jeśli u pacjenta występuje lub wystąpiło w przeszłości obniżenie stężenia wapnia we krwi.** Należy wówczas poradzić się lekarza.
- jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość (uczulenie) na kwas ibandronowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku Bonviva w zastrzykach.

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując lek Bonviva

U niektórych pacjentów trzeba zachować szczególną ostrożność w czasie stosowania leku Bonviva.

Należy powiedzieć lekarzowi:

- jeśli kiedykolwiek występowały choroby nerek, niewydolność nerek lub konieczne było stosowanie dializ lub jeżeli u pacjenta występują jakiegokolwiek inne choroby, które mogą niekorzystnie wpływać na nerki.
- jeśli występują jakiegokolwiek zaburzenia metabolizmu związków mineralnych (jak np. niedobór witaminy D).
- W trakcie przyjmowania produktu Bonviva należy przyjmować suplementy wapnia i witaminy D. Jeżeli jest to niemożliwe, należy o tym poinformować lekarza.
- W przypadku leczenia stomatologicznego lub planowanego chirurgicznego zabiegu stomatologicznego należy poinformować swojego lekarza stomatologa o stosowaniu leku Bonviva.

Stosowanie leku Bonviva z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować produktu Bonviva w ciąży lub w przypadku możliwości zajścia w ciążę. W przypadku karmienia piersią należy przerwać karmienie piersią, aby móc stosować lek Bonviva. Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Można prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny, ponieważ wpływ leku Bonviva na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych jest bardzo mało prawdopodobny.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Bonviva

Stężenie sodu w leku wynosi poniżej 1 mmol (23 mg) w jednej dawce (3 ml), co praktycznie można potraktować jako brak zawartości sodu (ang. sodium-free).

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK BONVIVA

Zalecana dawka produktu Bonviva w zastrzykach wynosi 3 mg (1 ampułko-strzykawka) co 3 miesiące.

Zastrzyk powinien być podawany dożylnie przez lekarza lub przez wykwalifikowaną/przeszkoloną pielęgniarkę. Nie należy wykonywać zastrzyku samodzielnie.

Roztwór w zastrzykach można podawać wyłącznie dożylnie. Nie wolno stosować go w żaden inny sposób.

Kontynuacja przyjmowania leku Bonviva

Aby uzyskać jak największe korzyści z leczenia, istotne jest przyjmowanie leku Bonviva co 3 miesiące, tak długo jak zaleca to lekarz. Bonviva działa leczniczo w osteoporozie tak długo, jak długo lek ten jest przyjmowany, nawet jeżeli pacjent nie stwierdza i nie odczuwa różnicy.

Konieczne jest również przyjmowanie suplementów wapnia i witaminy D, zgodnie z zaleceniami lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Bonviva

Może dojść do zmniejszenia stężenia wapnia, fosforanów lub magnezu we krwi. Lekarz może podjąć działania mające na celu skorygowanie tego typu zmian i może podać zastrzyk zawierający te substancje mineralne.

Pominięcie zastosowania zastrzyku leku Bonviva

Należy umówić się na wizytę w celu jak najszybszego przyjęcia zastrzyku leku. Następnie należy wrócić do przyjmowania zastrzyków co 3 miesiące od daty przyjęcia ostatniego zastrzyku.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Bonviva może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Należy natychmiast powiadomić pielęgniarkę lub lekarza jeśli wystąpi jakiegokolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych gdyż może być niezbędna natychmiastowa pomoc medyczną:

- wysypka, świąd, obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, z trudnościami w oddychaniu. Może to świadczyć o alergii na ten lek.
- silny ból w klatce piersiowej, silny ból podczas przełykania pokarmu lub napoju, silne nudności lub wymioty.
- objawy grypopodobne (jeśli jakiegokolwiek z objawów stanie się dokuczliwy lub trwa dłużej niż kilka dni).
- ból w jamie ustnej lub ból szczęki
- ból i zapalenie oczu (jeśli występują długotrwale)

Inne możliwe działania niepożądane

Często (dotyczy mniej niż 1 na 10 pacjentów)

- ból głowy
- zgaga, ból brzucha (związany z „zapaleniem żołądka i jelit” lub „zapaleniem żołądka”), niestrawność, nudności, biegunka lub zaparcia
- wysypka
- bóle lub sztywność mięśni, stawów lub pleców
- objawy grypopodobne (w tym gorączka, drżenie i dreszcze, uczucie dyskomfortu, zmęczenie, ból kości i poboiewania mięśni oraz stawów)
- zmęczenie

Niezbyt często (dotyczy mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- ból kości
- uczucie osłabienia
- zawroty głowy
- wzdęcia z oddawaniem wiatrów
- zapalenie żył i ból lub rana w miejscu podania

Rzadko (dotyczy mniej niż 1 na 1000 pacjentów):

- reakcje nadwrażliwości; obrzęk twarzy, warg i jamy ustnej (patrz alergia)
- świąd
- ból lub zapalenie oczu
- w rzadkich przypadkach mogą wystąpić nietypowe złamania kości udowej szczególnie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Należy zwrócić się do lekarza w przypadku pojawienia się bólu, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie, ponieważ może to już wcześniej wskazywać na prawdopodobieństwo wystąpienia złamania kości udowej.

Bardzo rzadko (dotyczy mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- stan obejmujący zmiany w kości w jamie ustnej zwany “martwicą kości szczęki”.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK BONVIVA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Ten produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

Nie należy stosować leku Bonviva 3 mg w roztworze do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce po upływie terminu ważności, który jest zamieszczony na opakowaniu i na strzykawce po napisie „EXP”. Data ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Osoba wykonująca zastrzyk powinna usunąć wszelkie niewykorzystane pozostałości leku i wyrzucić zużytą strzykawkę i igłę do odpowiedniego pojemnika na tego typu odpady.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Bonviva 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

- substancją czynną jest kwas ibandronowy. Każda ampulko-strzykawka zawiera 3 mg kwasu ibandronowego w 3 ml roztworu (w postaci 3,375 mg jednowodnej soli jednosodowej kwasu ibandronowego).
- inne składniki to sodu chlorek, kwas octowy, sodu octan trójwodny, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Bonviva 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce i co zawiera opakowanie

Bonviva 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce jest klarownym, bezbarwnym roztworem. Każda ampulko-strzykawka zawiera 3 ml roztworu. Bonviva jest dostępna w opakowaniach: 1 ampulko-strzykawka i 1 igła do wstrzykiwań lub 4 ampulko-strzykawki i 4 igły do wstrzykiwań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Wytwórca
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta
GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti
GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 676 900
estonia@gsk.com

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 - 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: +371 -6 7312687

Lietuva

UAB „GlaxoSmithKline Lietuva“
Tel: +370 5 2 649000
info.lt@gsk.com

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu/>

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

INFORMACJA DLA PERSONELU MEDYCZNEGO

W celu uzyskania dokładniejszych informacji należy się zapoznać z treścią charakterystyki produktu leczniczego.

Sposób podawania roztworu Bonviva 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawkach:

Produkt Bonviva 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawkach należy wstrzykiwać dożylnie w ciągu 15-30 sekund.

Roztwór ma działanie drażniące, w związku z czym należy go podawać wyłącznie drogą dożylną. W przypadku przypadkowego wstrzyknięcia go do tkanek wokół żyły u pacjenta może wystąpić miejscowe podrażnienie, ból i zapalenie w miejscu wstrzyknięcia.

Produktu Bonviva 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawkach **nie wolno** mieszać z roztworami zawierającymi wapń (takimi jak: roztwór Ringera z dodatkiem mleczanów, sól wapniowa heparyny) ani z innymi lekami podawanymi dożylnie. Gdy produkt Bonviva podaje się przez założony wcześniej zestaw do wlewów dożylnych, podawanymi wcześniej płynami mogą być wyłącznie albo roztwór soli fizjologicznej, albo 50 mg/ml (5 %) roztwór glukozy.

Pominięcie dawki:

W razie pominięcia dawki następną iniekcję leku należy wykonać tak szybko, jak to jest możliwe. Kolejne wstrzyknięcia leku należy planować co 3 miesiące od daty ostatniej iniekcji.

Przedawkowanie:

Brak szczegółowych informacji na temat leczenia przedawkowania produktu Bonviva.

Na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy możemy oczekiwać, że przedawkowanie dożylniej postaci leku może spowodować hipokalcemię, hipofosfatemię i hipomagnezemię, co może wywołać parestezje. W ciężkich przypadkach może być konieczne podanie odpowiednich dawek glukonianu wapnia, potasu i fosforanu sodu, jak również siarczanu magnezu we wlewie dożylnym.

Informacje ogólne:

Stosowanie produktu Bonviva 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawkach, podobnie jak stosowanie innych bisfosfonianów podawanych dożylnie, może powodować przemijające zwiększenie stężenia wapnia w surowicy.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Bonviva należy ocenić i wyrównać niedobór wapnia i inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego. U wszystkich pacjentów ważne jest zapewnianie odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D. Wszyscy chorzy muszą otrzymywać uzupełniające produkty wapnia i witaminy D.

Pacjenci ze współwystępującymi schorzeniami lub stosujący inne leki, które mogą wywierać niekorzystne działanie na nerki, powinni być poddawani regularnym kontrolom zgodnym z najlepszymi zasadami sztuki lekarskiej w trakcie leczenia.

Wszelkie niewykorzystane pozostałości roztworu do wstrzykiwań, jak również zużytą strzykawkę i igłę do wstrzykiwań, należy usunąć zgodnie z miejscowymi wymaganiami.