

Збирен извештај за особините на лекот



1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Bonviva филм обложени таблети 150mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм обложена таблета содржи 150 mg ibandronic acid (во облик на натриум хидрат).

Помошни лековити супстанции со познат ефект.

Содржи 154,5 mg безводна лактоза (што одговара на 162,75 mg лактоза хидрат).

За целосна листа на ексципиенси видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм обложени таблети

Бели до целосно бели, филм обложени таблети со издолжен облик со втиснат „BNVA“ од едната страна и „150“ од другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекување на остеопороза кај жени во постменопауза со зголемен ризик од скршеница (видете дел 5.1). Докажано е намалување на ризик од скршеница на грботен столб, а ефикасноста во намалување на ризик од скршеница на вратот на бутната коска не е докажана.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Препорачана доза на една филм обложена таблета Bonviva од 150 mg е еднаш месечно. Се препорачува таблетата да се зема секој месец на истиот датум.

Bonviva треба да се зема после ноќно гладување (барем 6 часа) и 1 час пред земање на првиот оброк или пијалок (освен обична вода) на почетокот на денот (видете дел 4.5) или други орални лекови и додатоци во исхрана (вклучувајќи го калциумот).

Во случај кога дозата е пропуштена, пациентите треба да бидат упатени да земат една таблета Bonviva од 150 mg следното утро веднаш штом ќе се сетат дека пропуштиле доза, но не и доколку времето до следното редовно земање на дозата е во тек на наредните 7 дена. Потоа пациентите треба да се вратат на земање на својата доза еднаш месечно според првичниот распоред.

Доколку следната доза на лекот треба да се земе во тек на наредните 7 дена, пациентот треба да почека до денот кога на распоред е следната доза и потоа да продолжи со земање на една таблета месечно според првичниот распоред. Пациентот не смее да земе две таблети во рок од една недела.

Пациентите треба дополнително да внесуваат калциум и/или витамин Д, доколку внесот преку исхрана не е доволен (видете дел 4.4 и 4.5).

Оптималното времетраење на терапија со бисфосфонати за лекување на остеопороза не е утврдена. Потребно е периодично да се проценува потребата за продолжување на терапијата притоа водејќи грижа за бенефитот и потенцијалниот ризик, кои произлегуваат од лекот Bonviva, за секој пациент поединечно, особено после 5 или повеќе години од употреба на лекот.

Посебна популација

Пациенти со оштетувања на бубрезите

Bonviva не се препорачува кај пациенти чиј клиренс на креатинин е понизок од 30 ml/min поради ограниченото клиничко искуство (видете дел 4.4 и 5.2).

Прилагодување на доза не е потребна кај пациенти со благо до умерено оштетена функција на бубрезите, чиј клиренс на креатинин е еднаков или повисок од 30 ml/min.

Пациенти со хепатални оштетувања

Не е потребно прилагодување на дозата (видете дел 5.2).

Стари лица (>65 години)

Не е потребно прилагодување на дозата (видете дел 5.2).

Педијатриска популација

Bonviva не е соодветна за употреба кај деца помлади од 18 години, па затоа не е истражувана кај оваа популација (видете дел 5.1 и 5.2).

Начин на употреба

Наменет за перорална употреба.

- Таблетитите треба да се проголтаат цели со чаша вода (180 до 240 ml) додека пациентот стои или седи во исправена положба. Не смее да се користи вода со висока концентрација на калциум. Во случај на загриженост поради потенцијално висока содржина на калциумот во водата (тврда вода) се препорачува да се употребува флаширана вода со низок удел на минерали.
- После употреба на лекот Bonviva, пациентот не смее да биде во лежечка состојба наредните 60 минути.
- Водата е единствена течност со која смее да се зема лекот Bonviva.
- Пациентите не смеат да ја цвакаат или шмукаат таблетата поради потенцијална орофарингеална улцерација.

4.3 Контраиндикации

- Пречувствителност на ibandronic acid или на било кој од експципиентите наведени во делот 6.1
- Хипокалцемија



- Неправилности на хранопроводот кои го одложуваат празнењето на хранопроводот како што се стеснување или ахалазија
- Неможност за стоене или седење во исправена положба барем 60 минути

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Хипокалцемија

Веќе постоечката хипокалцемија мора да се коригира пред почетокот на терапијата со лекот Bonviva. Останатите нарушувања на коскениот и минералниот метаболизам треба ефикасно да се лекуваат. Соодветен внес на калциум и витамин Д е од значење за сите пациенти.

Гастроинтестинална иритација

Перорално администрираните бисфосфонати можат да предизвикаат локална иритација на слузницата на горниот дел на гастроинтестиналниот тракт. Поради можна појава на иритација и можно влошување на основната болест, потребна е претпазливост кога лекот Bonviva се препишува на пациенти со проблеми во горниот дел на гастроинтестиналниот тракт (на пр. Бартеров хранопровод, дисфагија, останати болести на хранопровод, гастритис, дуоденитис или улкуси).

Кај пациенти кои перорално употребуваат бисфосфонати, забележани се несакани реакции, како што се езофагитис, улкуси на хранопровод и ерозија на хранопровод, кои во некои случаи биле тешки и било неопходно да се лекуваат во болнички услови, ретко имало крварење или биле пропратени со стриктура на хранопроводот или перфорација. Ризикот од сериозни несакани настани на хранопроводот веројатно е поголем кај пациентите кои не се придржуваат на упатството за дозирање на лекот и/или кои продолжуваат перорално да употребуваат бисфосфонати после појава на симптоми кои укажуваат на иритација на хранопроводот. Пациентите треба да обрнат посебно внимание и да се придржуваат на упатството за дозирање на лекот (видете дел 4.2).

Лекарите редовно треба да следат појава на било каков знак или симптом кој укажува на можна реакција на хранопроводот, а пациентите треба да бидат упатени да престанат да земаат Bonviva и да побараат лекарска помош ако се појави дисфагија, одиофагија, ретростернална болка, ждригање или ако дојде до влошување на ждригањето.

Додека во клиничките студии не бил забележан зголемен ризик, после ставање на лекот во промет, при перорална употреба на бисфосфонати забележани се улкуси на желудник и дванаестпалечно црево од кои, некои од нив биле тешки и со компликации.

Бидејќи нестероидните антиинфламаторни лекови и бисфосфонатите се поврзуваат со иритација на гастроинтестиналниот систем потребна е внимателност при нивна заедничка употреба.

Остеонекроза на вилица

Кај пациентите кои употребувале Bonviva за лекување на остеопороза, после ставање на лекот во промет, многу ретко е забележана остеонекроза на вилицата (видете дел 4.8).

Потребно е да се одложи почетокот на лекувањето или новиот циклус на лекување кај пациенти со неоздравени отворени лезии на мекото ткиво во усната шуплина.

Пред почетокот на лекување со Bonviva кај пациенти кои истовремено се носители на повеќе ризик фактори се препорачува да се направи преглед на забите и превентивни стоматолошки зафати и да се оцени односот помеѓу бенефитот и ризикот од лекување за секој пациент поединечно.

При оценка на ризикот за развој на остеонекроза на вилицата кај пациенти, потребно е да се земат во предвид следниве фактори на ризик:

- Потентност на лекот кој ја инхибира коскената ресорпција (поголем ризик постои при употреба на високо потентни соединенија), начинот на употреба (поголем ризик постои кај парентерална употреба) и кумулативната доза на инхибиторите на коскената ресорпција
- Канцер, пропратни состојби (на пр. анемија, коагулопатија, инфекција), пушење
- Истовремена употреба на кортикостероиди, хемотерапија, инхибитори на ангиогенеза, радиотерапија на главата и вратот
- Лоша орална хигиена, перидентална болест, лошо поставена протеза на забите, болест на заби во анамнеза, инвазивен стоматолошки зафат, на пр. вадење на заб.

Сите пациенти треба да бидат поттикнати за време на лекувањето со Bonviva да одржуваат добра орална хигиена, редовно да посетуваат контролни стоматолошки прегледи и веднаш да ги пријават сите орални симптоми како што се разлабавеност на забите, болка или оток, рани кои не заздравуваат или исцедок. За време на лекувањето, инвазивни стоматолошки зафати треба да бидат изведувани после внимателна оценка, и да се избегнуваат во период кој е близу времето кога се употребува лекот.

Планот на лекување на пациентите кај кои се развила остеонекроза на вилицата мора да го изработи надлежен лекар во непосредна соработка со стоматолог или орален хирург со искуство во лекување на остеонекроза на вилицата. Доколку е возможно, треба да се размисли за краткотраен прекин на лекувањето со Bonviva сè додека оваа состојба не се повлече или додека не се ублажат факторите на ризик кои допринеле за развој на болеста.

Остеонекроза на надворешниот слушен канал

Остеонекроза на надворешниот слушен канал е забележана при употреба на бисфосфонати, главно поврзана со долгорочна примена на терапијата. Можни ризик фактори за развој на остеонекроза на надворешниот слушен канал се употребата на стероиди и хемотерапија и/или локални фактори на ризик како што се инфекција или траума. Можноста за развој на остеонекроза на надворешен слушен канал потребно е да се оцени кај пациенти кои употребуваат бисфосфонати, а кои имаат симптоми кои го опфаќаат увото вклучувајќи и негова хронична инфекција.

Атипична скршеница на бутната коска

Атипична суптрохантеричка дијафизеална скршеница на бутната коска забележана е кај пациенти лекувани со бисфосфонати, пред сè кај пациенти кои долготрајно употребувале лекови против остеопороза. Попречни и кратки скршеници на коската можно е да се случат во било кој дел од бутната коска, веднаш под малиот трохантер па сè до просторот над супрахондиларното подрачје. Овие скршеници се случуваат после незначајна траума или воопшто без појава на траума, притоа некои пациенти чувствувале болка во бутот и



препоните која често била поврзана со наод за стрес фрактура на снимките, која се јавува недели па и месеци пред клиничката слика за целосно скршена бутна коска. Скршениците се често билатерални, затоа кај пациентите кои се лекуваат со бисфосфонати и кои имале скршеница на трупот на бутната коска треба да се прегледа и бутната коска на спротивната нога. Исто така забележано е слабо зараснување на овие скршеници. Кај пациентите за кои постои сомневање за атипична скршеница на бутната коска треба да се размисли за прекинување на лекувањето со бисфосфонати според проценката на состојбата на пациентот и врз основа на проценка на односот помеѓу бенефитот и ризикот за секој пациент поединечно.

За време на лекување со бисфосфонати, пациентите треба да бидат упатени да пријават болка во бутната коска, колковите или препоните, и секој пациент со вакви симптоми треба да биде прегледан со цел да се открие можна целосна скршеница на бутната коска.

Нарушување на функцијата на бубрезите

Поради ограничено клиничко искуство, Bonviva не се препорачува кај пациенти чиј клиренс на креатинин е понизок од 30 ml/min (видете дел 5.2).

Неподносливост на галактоза

Овој лек содржи лактоза. Пациенти со ретки наследни нарушувања на неподносливост на галактоза, недостаток на Lарр лактаза или глукоза-галактоза малапсорпција, не смееат да го употребуваат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Интеракција лек-храна

Генерално, во присуство на храна, биорасположливоста на перорално администриран ibandronic acid е намалена. Производи кои што содржат калциум, вклучувајќи го млекото, и останати поливалентни катјони (како што се алуминиум, магнезиум и железо) честопати влијаат на апсорпцијата на лекот Bonviva, што е во согласност со податоците од истражувањата спроведени на животни. Затоа, пациентите лекот Bonviva треба да го администрираат после ноќно гладување (најмалку 6 часа) и би требало да гладуваат најмалку уште 1 час после администрација на лекот (видете дел 4.2).

Интеракции со други лекови

Се смета дека метаболички интеракции со лекови не се веројатни бидејќи ibandronic acid не ги инхибира главните хепатални изоензими од P450 системот кај луѓето и не ги индуцира црнодробните P450 изоензими кај стаорците (видете дел 5.2). Ibandronic acid се елиминира исклучиво со бубрежна секреција и не подлежи на никаков облик на биотрансформација.

Суплементи на калциум, антациди и некои перорални лекови кои содржат мултивалентни катјони

Суплементи на калциум, антациди и некои перорални лекови кои содржат мултивалентни катјони (како што се алуминиум, магнезиум и железо) можат да влијаат на апсорпцијата на лекот Bonviva. Затоа, пациентите не смеат да употребуваат други перорални лекови барем 6 часа пред употреба на лекот Bonviva ниту 1 час после употребата на лекот.

Ацетилсалицилна киселина и други нестероидни антиинфламаторни лекови

Бидејќи ацетилсалицилната киселина, нестероидните антиинфламаторни лекови и бисфосфонатите се поврзуваат со гастроинтестинална иритација, потребна е внимателност при нивна истовремена употреба (видете дел 4.4).

Блокатори на H₂ рецептори и инхибитори на протонска пумпа

Преку 1500 пациенти биле вклучени во клиничката студија BM 16549 која споредувала месечни и дневни режими за дозирање на *ibandronic acid*, 14% од пациентите користеле хистамински (H₂) блокатори во времетраење од една година, а 18% од пациентите користеле инхибитори на протонска пумпа во времетраење од две години. Меѓу овие пациенти, инциденцата за појава на несакани настани во облик на нарушување на горниот дел на гастроинтестиналниот тракт кај пациенти кои примале Bonviva 150 mg еднаш месечно била слична како кај пациентите кои примале *ibandronic acid* од 2,5 mg секој ден. Кај здрави машки пациенти и жени во постменопауза, интравенска употреба на *ranitidine* довела до зголемување на биорасположливоста на *ibandronic acid* за околу 20%, веројатно како резултат на намалување на киселата средина во желудникот. Сепак, бидејќи зголемување на биорасположливоста е во рамките на нормалната варијабилност на биорасположливост на *ibandronic acid*, прилагодување на дозата не е потребно кога Bonviva се употребува со H₂ антагонисти или други лекови кои ја зголемуваат pH средината на желудникот.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Bonviva е наменета исклучиво за жени во постменопауза и не смееат да ја употребуваат жени во репродуктивен период.

Нема соодветни податоци за употреба на *ibandronic acid* во период на бременост. Истражувањата кај стаорци покажале репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето не е познат. Bonviva не смее да се употребува за време на бременост.

Доење

Не е познато дали *ibandronic acid* се излачува во мајчиното млеко. Истражувањата спроведени на стаорци во период на лактација покажале дека после интравенска употреба на *ibandronic acid*, биле измерени ниски концентрации на лекот во млекото. Bonviva не смее да се користи во период на доење.

Плодност

Нема сознанија за делување на *ibandronic acid* кај луѓе. Во репродуктивни истражувања за перорално администриран *ibandronic acid* кај стаорци била забележана нивна намалена плодност. Во истражувања спроведени на стаорци кои лекот го примиле интравенозно, *ibandronic acid* ја намалила плодноста при високи дневни дози (видете дел 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини



Врз основа на фармакодинамскиот и фармакокинетскиот профил на лекот и пријавените несакани реакции, не се очекува од Bonviva значајно да влијае на способноста за управување со возило и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Краток опис на безбедносниот профил

Најсериозни пријавени несакани реакции се анафилактичка реакција/шок, атипични скршеници на бутната коска, остеонекроза на вилицата, гастроинтестинална иритација и воспаление на очите (видете дел "Опис на одбрани несакани реакции" и дел 4.4).

Најчесто пријавени несакани реакции се атралгија и симптоми слични на грип. Тие симптоми типично се поврзуваат со првата доза, обично се со кратко траење, со среден или умерен интензитет и главно се повлекуваат за време на континуираното лекување без потреба на превземање мерки за ублажување на симптомите (видете дел "Болест слична на грип").

Табеларен приказ на несакани реакции

Во табела 1 прикажана е целосна листа на сите познати несакани реакции. Безбедноста на перорална употреба на ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно истражувана е кај 1251 пациенти во четири плацебо контролирани студии, од кои повеќето пациенти биле претходно вклучени во пивот тригодишна студија за скршеници (MF4411).

Клиничките студии кои траеле 2 години и биле спроведени кај жени во постменопауза со остеопороза (BM 16549) покажале слична целосна безбедност на лекот Bonviva 150 mg еднаш месечно и ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно. Вкупниот удел на пациентите кои имале несакани реакции, изнесувал 22,7% односно 25% за лекот Bonviva еднаш месечно после една односно две години. Кај повеќето случаи не дошло до прекин на терапијата.

Во продолжение наведени се несакани реакции според MedDRA класификацијата според органски системи и според категории на зачестеност на појава на несакани реакции:

многу често ($\geq 1/10$)

често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)

помалку често ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)

ретко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$)

многу ретко ($< 1/10\ 000$)

непознато (не може да се процени од достапните податоци)

Несаканите реакции се наведени по опаѓачки ред спрема нивната сериозност во рамките на иста категорија на зачестеност и органски систем.

Табела 1: Несакани реакции кои биле забележани кај жени во постменопауза кои примале лек Bonviva 150 mg еднаш месечно или 2,5 mg ibandronic acid еднаш дневно во фаза 3 студија BM16549 и MF4411 како и во периодот после ставање на лекот во промет

Класификација според органски систем	Често	Помалку често	Ретко	Многу ретко
Нарушување на имунолошкиот систем		Егзацеребрација на астма	Реакција на преосетливост	Анафилактична реакција/ шок*†
Нарушување на нервниот систем	главоболка	вртоглавица		
Нарушување на очите			Воспаление на очи *†	
Нарушување на гастроинтестиналниот систем*	Езофагитис, гастритис, гастроезофагијален рефлукс, диспепсија, дијареа, болка во стомак, мачнина	Езофагитис вклучувајќи улцерација или стриктура на хранопровод и дисфагија, повраќање, флатуленција	дуоденитис	
Нарушување на кожа и поткожно ткиво	исип		Ангиедем, едем на лице, уртикарија	Stevens-johnson синдром†, мултиформен еритрем†, булозен дерматитис†
Нарушување на мускулоскелетен систем и сврзното ткиво	Атралгија, Мијалгија, мускулоскелетна болка, грч во мускулите, мускулоскелетна вкочанетост	Болка во грбот	Атипични суптрохантерички и дијафизеални фрактури на бутна коска †	Остеонекроза на вилица*†, остеонекроза на надворешен слушен канал (несакана реакција поврзана со бисфосфонати) †
Општи нарушувања и реакции на местото на употреба	Болест слична на грип*	замор		

*за подетални информации видете во продолжение на текстот

†забележани се после ставање на лекот во промет

Опис на одбрани несакани реакции

Гастроинтестинални несакани реакции

Пациенти кои имале гастроинтестинални болести во својата анамнеза, вклучувајќи ги пациентите со пептичен улкус кај кои не дошло до неодамнешно крварење или хоспитализација како и пациентите со диспепсија или рефлукс кој е контролиран со лекови, биле вклучени во студија во која примале Bonviva еднаш месечно. Кај пациентите не е забележана разлика во инциденца на несакани дејства поврзани со горниот дел на гастроинтестиналниот тракт, кај пациенти кои примиле Bonviva 150 mg еднаш месечно во споредба со примена 2,5 mg ibandronic acid еднаш дневно.

Болест слична на грип



Болеста слична на грип вклучува пријавени настани како што се реакција на акутна фаза или симптоми кои вклучуваат болка во мускули, болка во зглобови, покачена телесна температура, треска, замор, мачнина, губиток на апетит или болка во коски.

Остеонекроза на вилицата

Забележани се случаи на остеонекроза на вилицата, претежно кај пациенти кои боледуваат од канцер и кои се лекуваат со лекови кои ја инхибираат ресорпцијата на коските, како што е *ibandronic acid* (видете дел 4.4). Случаи на развој на остеонекроза на вилицата при употреба на *ibandronic acid*, забележани се после ставање на лекот во промет.

Воспаление на очите

Настани поврзани со воспаление на очите како што се увеитис, еписклеритис и склеритис, забележани се при употреба на *ibandronic acid*. Кај некои пациенти, овие симптоми не се повлекле сè додека не престанала употребата на *ibandronic acid*.

Анафилактична реакција/шок

Случаи на анафилактична реакција/шок, вклучувајќи и настани со смртен исход, биле забележани кај пациенти кои биле лекувани со *ibandronic acid* по интравенски пат.

Пријавување на сомневање за несакана реакција

После добивање на одобрение за ставање на лек во промет, значајно е да се пријавуваат сомнежи за несакани реакции. На овој начин се овозможува континуирано следење на односот бенефит/ризик од употребата на лекот. Здравствените работници се повикуваат да пријавуваат секаков сомнеж за несакана реакција на лекот до Агенцијата за лекови и медицински средства на Р.Македонија.

4.9 Предозирање

Не се достапни информации за лекување во случај на предозирање со лекот Bonviva. Врз основа на познавање на оваа група на лекови, предозирање по перорален пат може да се манифестира со појава на несакани реакции во горниот интестинален тракт (иритација на желудникот, диспепсија, езофагитис, гастритис и улкус) или хипокалцемија. Потребно е да се употреби млеко или антациди со цел да ја врзат Bonviva, а несаканите реакции треба симптоматски да се лекуваат. Поради постоење на опасност од иритација на хранопровод не смее да се предизвикува повраќање, а пациентот цело време треба да се наоѓа во исправена положба.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: лекови за лекување на болести на коските, бисфосфонати, АТС ознака: M05-BA06

Механизам на делување

Ibandronic acid е високо потентен бисфосфонат кој припаѓа на групата бисфосфонати кои содржат азот, кој селективно делува на коскениот ткиво и специфично ја инхибира активноста на остеокластите без директно влијание на коскениот формирање. Не влијае на регрутирање на остеокластите. Кај жените во период на постменопауза, ibandronic acid доведува до прогресивно нето зголемување на коскената маса и ја намалува инциденцата на скршеници така што ја намалува зголемената коскена преизградба кон вредности забележани во предменопауза.

Фармакодинамски ефекти

Фармакодинамскиот ефект на ibandronic acid е инхибиција на коскената ресорпција. *In vivo*, ibandronic acid спречува експериментално индуцирано разградување на коските предизвикано со прекин на гонадална функција, ретиноиди, тумори или туморни екстракти. Исто така, кај млади (брзорастечки) стаорци инхибирана е ендегената ресорпција на коските, што доведува до зголемување на нормалната коскена маса во споредба со нелекуваните животни.

Животинските модели потврдуваат дека ibandronic acid е високо потентен инхибитор на остеокластичната активност. За стаорци кои се во фаза на раст, не постојат докази за оштетена минерализација, дури и при дози 5000 пати поголеми од дозите потребни за лекување на остеопороза.

Дневна како и интермитентна (со продолжени временски интервали без примена доза) долготрајна употреба кај стаорци, кучиња и мајмуни се поврзува со создавање на нови коски со нормален квалитет и задржана и зголемена механичка цврстина, други и при дози во токсични рамки. Кај луѓето, ефикасноста на дневната и интермитентната употреба со интервали од 9 до 10 недели без да се употребува доза на ibandronic acid, е потврдена со клиничката студија MF 4411, во која ibandronic acid покажала ефикасност во спречување на скршеници.

Ibandronic acid кај животинските модели предизвикува биохемиски промени поврзани со дозно зависна инхибиција на ресорпција на коските, вклучувајќи и супресија на биохемиските маркери на разградување на коскениот колаген (како што е дексипиридинолин и попречно врзани N-телопептиди од тип 1 колаген (NTX)) во урина.

Во фаза 1 од студијата за биоеквиваленција спроведена кај 72 жени во постменопауза кои употребувале 150 mg Bonviva, по перорален пат и тоа на секои 28 дена до вкупно четири дози, веднаш после првата доза забележана е инхибиција на СТХ и тоа во првите 24 часа од администрација на дозата (средна вредност на инхибиција 28%), додека просечната вредност на највисоката инхибиција (69%) забележана е 6 дена подоцна. После третата и четвртата доза, 74% изнесувала средната максимална инхибиција шестиот ден по земање на дозата, со намалување на просечната инхибиција до 56% забележана на 28-от ден после употреба на четвртата доза. Без понатамошно дозирање доаѓа до губење на супресија на биохемиските маркери на коскената ресорпција.

Клиничка ефикасност

Независни фактори на ризик, на пример, ниска минерална густина на коските, возраст, претходна скршеница, скршеници во семејството, брза коскена преградба и низок индекс на телесна тежина, мораат да се земат во предвид при препознавање на жени со зголемен ризик од скршеница предизвикана од остеопороза.



Bonviva 150 mg еднаш месечно

Минерална густина на коските (BMD – Bone mineral density)

Двегодишна, двојно слепа, мултицентрична студија (BM 16549) кај жени во постменопауза кои боледуваат од остеопороза (почетна T-вредност на BMD на лумбален дел од 'рбетниот столб помала од -2,5 SD) покажала дека Bonviva 150 mg еднаш месечно е барем еднакво ефикасна во зголемување на BMD како и ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно. Тоа е докажано со примарна анализа после една година и потврдна анализа после две години (табела 2).

Табела 2: Средна релативна вредност на промена од почетна вредност на BMD за лумбален дел на 'рбетен столб, целиот колк, вратот на бутната коска и трохантер после една година (примарна анализа) и две години од лекување (популација по протокол) во студијата BM 16549

Средна релативна вредност на промена од просечна вредност % [95%CI]	Податоци од студијата BM 16549 после една година		Податоци од студијата BM 16549 после две години	
	Ibandronic acid 2,5mg еднаш дневно (n=318)	Bonviva 150 mg еднаш месечно (n=320)	Ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно (n=294)	Bonviva 150 mg еднаш месечно (n=291)
BMD на лумбален дел од 'рбетен столб	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 на целиот колк	2,0 [1,7; 2,1]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]
BMD на вратот на бутната коска	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 на трохантер	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

Понатаму, Bonviva 150 mg еднаш месечно докажано е дека е подобра во споредба со ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно во зголемување на BMD на лумбалниот 'рбетен столб во проспективна планирана анализа после една година, $p=0,002$, и после две години, $p<0,001$.

После една година (примарна анализа) во 91,3% ($p=0,005$) од пациентите кои употребувале лек Bonviva 150 mg еднаш месечно дошло до зголемување на BMD на лумбален 'рбетен столб повеќе или подеднакво на почетната вредност (BMD респондери) во споредба со 84% од пациенти кои употребувале ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно. После две години забележан е одговор кај 93,5% ($p=0,004$) од пациентите кои употребувале Bonviva 150 mg еднаш месечно, односно 86,4% од пациентите кои употребувале ibandronic acid 2,5 mg еднаш месечно.

Што се однесува до вредноста на BMD на колкот, после една година кај 90% ($p<0,001$) од пациенти кои примиле Bonviva 150 mg еднаш месечно, односно 76,7% од пациенти кои примиле ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно, било забележано зголемување на BMD на целиот колк повеќе или подеднакво на почетните вредности. После две години кај 93,4% ($p<0,001$) од пациентите кои примале Bonviva 150 mg еднаш месечно односно 78,4% од пациентите кои примиле ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно, забележано е зголемување на BMD на целиот колк повеќе или подеднакво на почетните вредности.

Според построги критериуми каде во предвид се зема BMD на лумбалниот дел од 'рбетниот столб и целиот колк, после две години, забележан е одговор кај 83,9% ($p < 0,001$) од пациентите кои примале Bonviva 150 mg еднаш месечно во споредба со 65,7% од пациентите кои примале ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно. После две години тој критериум го задоволите 87,1% од пациентите кои примале 150 mg еднаш месечно во споредба со 70,5% од пациентите кои примале ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно.

Биохемиски маркери на односот ресорпција/создавање на коскено то ткиво

Клинички значајно намалување на нивото на серумскиот СТХ забележано е при мерење во сите временски интервали, односно после 3, 6, 12 и 24 месеци. После една година (примарна анализа) просечната релативна промена на почетните вредности изнесувала -76% за Bonviva 150 mg еднаш дневно и -67% за ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно. После две години, просечната релативна промена на почетните вредности изнесувала -68% за лекот Bonviva 150 mg еднаш месечно и -62% за ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно.

После една година, забележан е одговор кај 83,5% ($p = 0,006$) од пациентите кои примале Bonviva 150 mg еднаш месечно и 73,9% од пациентите кои примале ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно (дефинирано како намалување од $\geq 50\%$ од почетните вредности). После две години, одговор е забележан кај 78,7% ($p = 0,002$) од пациентите кои примале Bonviva 150 mg еднаш месечно и 65,6% од пациентите кои примале ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно.

Врз основа на резултатите од студијата BM 16549 се очекува Bonviva 150 mg еднаш месечно да биде барем еднакво ефикасна во спречување на скршеници како и ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно.

Ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно

Во иницијална, тригодишна рандмизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија за истражување на скршеници (MF 4411) докажано е статистички значајно и медицински релевантно намалување на инциденцата на нови радиографски морфометриски и клинички скршеници на 'рбетен столб (табела 3). Во оваа студија, ibandronic acid била истражувана во дози од 2,5 mg еднаш дневно и во интермитентна доза од 20 mg примена како истражувачки режим на дозирање. Bonviva била земена 60 минути пред првиот оброк или течност во денот (пост дозен период на гладување). Во студијата биле вклучени жени на возраст од 55 до 80 години кои биле во период на постменопауза најмалку пет години и кај кои BMD на лумбалниот дел од 'рбетниот столб изнесувал 2 до 5 SD помалку од пременопаузална средна вредност (Т- вредност) на барем еден пршлен [L1-L4], а кои имале еден од четири веќе постоечки скршеници на 'рбетниот столб. Сите пациенти примиле 500 mg калциум и 400 IU витамин Д еднаш дневно. Ефикасноста е проценувана кај 2928 пациенти. Ibandronic acid 2,5 mg употребувана еднаш дневно, покажала статистички значајно и медицински релевантно намалување на инциденцата од нови скршеници на 'рбетниот столб. Овој режим на дозирање ја намалил појавата на нови рендгенски видливи скршеници на 'рбетниот столб за 62% ($p = 0,0001$) во период од три години, колку што траела студијата. Забележано е и намалување на релативниот ризик од



61% после две години ($p=0,0006$). Не е забележана статистичка значајна разлика после една година од лекувањето ($p=0,056$). Ефектот на спречување на скршеници бил непроменет додека траела студијата. Не било докажано намалување на тој ефект со тек на времето. Инциденца на клинички значајна скршеница на 'рбетниот столб била значајно намалена и тоа за 49% ($p=0,011$). Статистички значајно намалување на губиток на висина во споредба со плацебо ($p<0,0001$), укажува на значаен ефект на намалување скршениците на 'рбетниот столб.

Табела 3: Резултати од тригодишно испитување на скршеници од студијата MF 4411 (% 95 % CI)

	Плацебо (n=974)	Ibandronic acid 2,5 mg Еднаш дневно (n=977)
Намалување на реалтивен ризик Нови скршеници на 'рбетен столб, утврдени морфометрички		62% (40,9; 75,1)
Инциденца на нови скршеници на 'рбетен столб, утврдени морфометрички	9,56% (7,5; 11,7)	4,68% (3,2; 6,2)
Намалување на релативен ризик за клинички скршеници на 'рбетен столб		49% (14,03; 69,49)
Инциденца на клинички скршеници на 'рбетен столб	5,33% (3,73; 6,92)	2,75% (1,61; 3,89)
BMD – средна промена во однос на почетна вредност за 'рбетен столб после 3 години	1,26% (0,8; 1,7)	6,54%(6,1; 7,0)
BMD – средна промена во однос на почетна вредност за целосен колк после 3 години	-0,69% (-1,0; -0,4)	3,36% (3,0; 3,7)

Ефектот од лекување со ibandronic acid, дополнително е оценуван со популациска анализа на подгрупа од пациенти чија почетна Т-вредност на BMD на лумбалниот дел од 'рбетниот столб била помала од -2,5. Намалување на ризикот од скршеница на 'рбетниот столб одговарал на намалувањето забележано во вкупната популација.

Табела 4: Резултати од тригодишно испитување на скршеници од студијата MF 4411 (% 95 % CI) за пациенти чија почетна Т-вредност на BMD на лумбалниот дел од 'рбетниот столб била помала од -2,5

	Плацебо (n=587)	Ibandronic acid 2,5 mg Еднаш дневно (n=575)
Намалување на релативен ризик Нови скршеници на 'рбетен столб, утврдени морфометрички		59% (34,5; 74,3)
Инциденца на нови скршеници на 'рбетен столб, утврдени морфометрички	12,54% (9,53; 15,55)	5,36% (3,31; 7,41)

Намалување на релативен ризик за клинички скршеници на 'рбетен столб		50% (9,49; 71,91)
Инциденца на клинички скршеници на 'рбетен столб	6,97% (4,67; 9,27)	3,57% (1,89; 5,24)
BMD – средна промена во однос на почетна вредност за 'рбетен столб после 3 години	1,13% (0,6; 1,7)	7,01% (6,5; 7,6)
BMD – средна промена во однос на почетна вредност за целосен колк после 3 години	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

Во вкупната популација на пациенти од студијата MF 4411 не е забележано намалување на бројот на невертебрални скршеници, но се чини дека дневната доза на ibandronic acid била ефикасна во вискоризична популациска подгрупа (Т-вредност за BMD на вратот на бутната коска $<-3,0$), кај кои е забележано намалување на ризикот од невертебрални скршеници за 69%.

Лекување со 2,5 mg еднаш дневно довело до прогресивно зголемување на BMD на 'рбетниот столб и останатите делови на скелетот.

После три години забележано е зголемување на BMF на лумбалниот дел од 'рбетниот столб во споредба со плацебо од 5,3% и 6,5% во споредба со почетните вредности. Зголемена минерална густина на коските на колкот во споредба со почетни вредности изнесувала 2,8% за вратот на бутната коска, 3,4% за целиот колк и 5,5% за трохантерот. Биохемиските маркери на коскената ресорпција (како што е СТХ во урина и серумски остеокалцин) покажале очекувано намалување до пременопаузални вредности и достигнале најголемо намалување за период од 3-6 месеци.

Клинички значајно намалување на биохемиските маркери на коскената ресорпција од 50% забележано е еден месец после почетокот на лекување со ibandronic acid во доза од 2,5 mg. После прекин со лекувањето дошло до враќање на патолошките вредности на зголемена коскена ресорпција кои постоеле пред да отпочне лекувањето, а кои се поврзуваат со остеопороза во постменопауза.

Хистолошка анилиза на биопсија на коските, изведена две и три години после лекувањето на жените во постменопауза покажала дека коските имаат нормален квалитет без знаци на нарушена минерализација.

Педијатриска популација (видете делови 4.2 и 5.2)

Bonviva не е истражувана во педијатриска популација, затоа не се достапни податоци за ефикасноста и безбедноста при употреба на лекот кај оваа група на пациенти.

5.2 Фармакокинетски својства

Примарните фармаколошки ефекти на ibandronic acid врз коските не се директно поврзани со реалните концентрации во плазмата, како што покажале разни истражувања спроведени на животни и луѓе.



Апсорпција

Апсорпцијата на *ibandronic acid* во горниот дел на гастроинтестиналниот тракт е многу брза после перорална администрација, и плазма концентрацијата пропорционално се зголемува на дозата сè до перорална администрација од 50 mg, а при поголеми дози забележано е зголемување поголемо од она пропорционално на дозата. Максимални забележани концентрации во плазмата биле достигнати за време од 0,5 до 2 часа (просечно 1 час), после администрација на лекот на гладно, а апсолутна биорасположливост изнесувала околу 0,6%. Степенот на апсорпција е намален ако лекот се администрира со храна или течност (со исклучок на вода). Биорасположливоста е намалена за околу 90%, кога *ibandronic acid* се администрира со стандарден доручек, во споредба со биорасположливоста забележана кај пациенти кои *ibandronic acid* ја администрирале на гладно. Ако *ibandronic acid* се администрира 60 минути пред првиот оброк во денот, нема да има значајно намалување на биорасположливоста. Биорасположливоста и зголемување на BMD се намалува ако храната или течноста се земаат пред да поминат 60 минути од администрација на *ibandronic acid*.

Дистрибуција

После почетна системска изложеност, *ibandronic acid* многу брзо се врзува за коскениот ткиво или се елиминира во урината. Кај луѓето, привидниот терминален волумен на дистрибуција изнесува најмалку 90 L, додека пак количината на дозата која доспева во коските се проценува на 40-50% од циркулирачката доза. Врзувањето за плазма протеините изнесува околу 85% до 87% (одредено *in vitro* при терапевтска концентрација на лекот) и затоа мала е веројатноста за интеракција по пат на истиснување со други лекови.

Биотрансформација

Нема докази дека *ibandronic acid* се метаболизира кај животни или луѓе.

Елиминација

Апсорбираната фракција на *ibandronic acid* се отстранува од циркулацијата преку коскената апсорпција (проценето на 40-50% кај жени во постменопауза), а остатокот се елиминира како непроменет преку бубрезите. Неапсорбираната фракција на *ibandronic acid* се елиминира непроменет преку фецесот.

Забележано е дека времето на полуживот се движи во широки граници, а привиден терминален полуживот главно се движи во граници од 10 до 72 часа. Со оглед на тоа дека пресметаните вредности во голема мера зависат од времетраењето на студијата, употребената доза и осетливоста на методата, реалниот терминален полуживот веројатно е подолг, слично на другите бисфосфонати. Почетните вредности во плазмата брзо опаѓаат достигнувајќи 10% од вредностите во време од 3 до 8 часа после интравенска односно перорална употреба.

Вкупен клиренс на *ibandronic acid* е низок, со просечни вредности во граници од 84 до 160 ml/min. Бубрежниот клиренс (околу 60 ml/min кај здрави жени во постменопауза) допринесува со 50-60% во вкупниот клиренс и е поврзан со клиренсот на креатинин. Се смета дека разликата помеѓу привидниот вкупен и бубрежен клиренс го одржува натрупувањето во коските.

Излачувањето преку бубрезите не се одвива по пат на познати кисели ниту базни транспортни системи кои се вклучени во излачување на други активни супстанции. Ibandronic acid не ги инхибира главните изоензими на цитохром P450 кај црниот дроб на луѓето и не го индуцира црнодробниот P450 цитохромски систем кај стаорците.

Фармакокинетика кај специјална популација

Пол

Биорасположливоста и фармакокинетските својства на ibandronic acid се слични кај мажи и жени.

Раса

Не се докажани клинички значајни меѓуетнички разлики помеѓу Азијати и припадници на белата раса за време на експонираност со ibandronic acid. Многу малку податоци се достапни за пациентите од африканско потекло.

Пациенти со оштетена функција на бубрезите

Бубрежниот клиренс на ibandronic acid кај пациенти со различен степен на оштетување на бубрежната функција, линеарно е поврзан со клиренсот на креатинин.

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благи до умерени оштетувања на бубрезите (CL_{cr} еднаков или поголем од 30 ml/min), како што е забележано во студијата BM 16549, во која повеќето пациенти имале благи до умерени ренални оштетувања.

Пациентите со тешка бубрежна слабост (CL_{cr} помал од 30 ml/min) кои земале 10 mg ibandronic acid секојдневно во период од 21 ден, имале 2 до 3 пати поголема концентрација во плазмата во споредба со пациентите со нормална бубрежна функција, додека вкупниот клиренс на ibandronic acid изнесувал 44 ml/min. После интравенска примена од 0,5 mg ibandronic acid кај пациенти со тешка оштетена функција на бубрезите, вкупниот, бубрежниот и небубрежниот клиренс се намалиле за 67%, 77% и 50%, за секој последователно. И покрај зголемената изложеност не дошло до намалување на подносливоста. Bonviva не се препорачува кај пациенти со тешки оштетување на функцијата на бубрезите поради ограничени клинички искуства (видете дел 4.2 и дел 4.4). Фармакокинетските својства на ibandronic acid не се одредувани кај пациенти со терминален стадиум на бубрежна слабост а кои не се на хемодијализа. Не се познати фармакокинетските својства на ibandronic acid кај овие пациенти, па затоа не смее да се употребува во такви случаи.

Пациенти со оштетена функција на црниот дроб (видете дел 4.2)

Не постојат фармакокинетски податоци за ibandronic acid кај пациенти со оштетена функција на црниот дроб. Црниот дроб нема значајна улога во клиренсот на ibandronic acid, која не се метаболизира по пат на црниот дроб, туку се елиминира по пат на ренална екскреција и внес во коските. Затоа не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со оштетена хепатална функција.

Стари лица (видете дел 4.2)

При различни анализи, не е утврдено дека возраста претставува независен фактор за било кој од испитуваните фармакокинетски параметри. Бидејќи бубрежната функција се



намалува со тек на годините, тоа е единствен фактор кој треба да се земе во предвид (видете во делот поврзан со оштетена ренална функција).

Педијатриска популација (видете делови 4.2 и 5.1)

Не постојат податоци за употреба на Bonviva во таа возраст.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Токсични ефекти, на пример знаци на оштетена функција на бубрезите, забележани се кај кучиња само при изложеност на дози кои се сметаат за значајно повисоки од максимално дозволените дози кај луѓето, што упатува на мала значајност за клиничка примена.

Мутагеност/канцерогеност:

Не се забележани знаци на можна канцерогеност. Во тестови за генотоксичност не биле докажани генетски активности на ibandronic acid.

Репродуктивна токсичност:

Нема докази за директна токсичност на плодот или тератоген ефект кај стаорци и зајци кои перорално примиле ibandronic acid, ниту пак се забележани несакани ефекти поврзани со развој во F₁ потомството кај стаорците при изложеност на дози добиени со екстраполација на барем 35 пати поголеми од максималната експонираност за луѓе. Во репродуктивните истражувања, при перорална администрација кај стаорци, ефектот на плодноста опфаќал зголемен преимплантациски губиток во дози од 1 mg/kg на ден и поголеми. Во репродуктивните истражувања на стаорци кај кои лекот бил администриран по интравенски пат, ibandronic acid го намалила бројот на сперматозоиди при дози од 0,3 и 1 mg/kg на ден, и ја намалила плодноста кај мажјаци при дози од 1mg/kg на ден, а кај женки при дози од 1,2 mg/kg на ден. Несакани дејства на ibandronic acid забележани при истражување на репродуктивна токсичност кај стаорци се еднакви според очекувањето за бисфосфонати како група на лекови. Тие вклучуваат и намален број на места за имплатација, пореметување на природно раѓање (дистоција) и зголемување на висцерални варијации (ренален синдром на плевис и уретер).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Таблетно јадро

Лактоза монохидрат

Повидон

Микрокристална цеулоза

Кросповидон

Стеаринска киселина

Силициум диоксид, колоиден, безводен

Таблетна обвивка

Хипромелоза

Титаниум диоксид (E171)

Талк
Макрогол 6000

6.2 Инкомпатибилност

Не е позната

6.3 Рок на траење

5 години

6.4 Начин на чување

Нема посебни услови за чување

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Bonviva филм обложени таблети 150mg, се достапни во блистер пакување (PVC/PVDC, прекриено со алуминиумска фолија) кои содржи 1 таблета.

6.6 Посебни мерки за претпазливост при отстранување на неупотребените производи

Секој неупотребен лек или отпаден материјал треба да биде отстранет во согласност со локалните барања. Испуштање на фармацевтски производи во околината треба да биде сведено на минимум.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

РОШ Македонија ДООЕЛ Скопје

8. БРОЈ (ЕВИ) НА ОДОБРЕНИЕ (ЈАТА) ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-3896/5

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

Датум на прво одобрение: 23.12.2005

Датум на последно одобрение: 19.10.2017

10 ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември, 2018 година.

