

---

## Збирен извештај за особините на лекот



## **1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА**

Bonviva раствор за инјектирање 3mg/3ml.

## **2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ**

Еден наполнет инјекциски шприц со 3 ml раствор содржи 3 mg ibandronic acid (во облик на натриум хидрат).

Концентрацијата на ibandronic acid во растворот за инјекција изнесува 1 mg во ml.

За целосна листа на ексципиенси, видете дел 6.1.

## **3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА**

Раствор за инјектирање.

Бистра, безбојна течност.

## **4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ**

### **4.1 Терапевтски индикации**

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

### **4.2 Дозирање и начин на употреба**

Пациентите кои се лекуваат со лекот Bonviva мора да добијат упатство за лекот и картичка со потсетник за пациентите.

#### Дозирање

Препорачана доза на ibandronic acid изнесува 3 mg, администрирана по пат на интравенска инјекција за време од 15 до 30 секунди, на секои три месеци.

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

Во случај кога дозата е пропуштена, инјекцијата треба да се употреби што е можно поскоро. После тоа инјекцијата треба да се употребува на секои три месеци, броејќи од денот на последната употребена инјекција.

Оптималното времетраење на терапија со бисфосфонати за лекување на остеопороза не е утврдено. 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 Bonviva.

#### Посебна популација

##### *Пациенти со оштетена функција на бубрези*

Bonviva инјекциите не се препорачуваат за пациенти чиј клиренс на креатинин изнесува помалку од 30 ml/min или кај кои креатининот во серум е поголем од 200  $\mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) поради ограничени клинички податоци од студии со такви пациенти (видете дел 4.4 и 5.2).

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо до умерено ренално оштетување, чиј клиренс на креатинин е еднаков или поголем од 30 ml/min или кога креатининот во серум е поголем или еднаков на 200  $\mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl).

##### *Пациенти со оштетена функција на црн дроб*

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

##### *Стара популација (>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

Интравенска употреба за време од 15-30 секунди, секои три месеци.

Задолжително е строго придржување кон интравенскиот начин на употреба (видете дел 4.4).

#### **4.3 Контраиндикации**

- Хиперсензитивност на ibandronic acid или на било кој од ексципиенсите наведени во делот 6.1
- Хипокалцемија

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

##### Грешка за време на администрација

Потребна е претпазливост за да не дојде до администрација на Bonviva интраартериски или паравенозно, што може да доведе до оштетување на ткивото.

##### Хипокалцемија

Bonviva, како и останатите бисфосфонати администрирани интравенски, може да предизвика краткотрајно намалување на нивото на калциум во крвта.



Веќе постоечка хипокалцемија мора да се корегира пред почетокот на терапијата со лекот Bonviva. Останатите нарушувања на коскениот и минералниот метаболизам исто така треба ефикасно да се лекуваат пред почетокот на терапијата.

Соодветен внес на калциум и витамин Д е од значење кај сите пациенти.

#### Анафилатичка реакција/шок

Кај пациенти кои се лекувани со ibandronic acid по интравенски пат, забележани се случаи на анафилатичка реакција/шок, вклучувајќи и настани со смртен исход.

За време на администрација на интравенска инјекција на лекот Bonviva мора да биде достапна соодветна медицинска поддршка и надзор. Во случај на појава на анафилатичка или некоја друга тешка реакција на преосетливост/алергиска реакција, веднаш престанете со инјектирањето и започнете со соодветно лекување.

#### Нарушување на функција на бубрези

Пациентите со пропратни болести или оние кои употребуваат лекови кои можат да имаат штетно дејство на бубрезите, потребно е за време на лекувањето редовно да се контролираат во согласност со начелата на добра медицинска пракса.

Поради ограничено клиничко искуство, Bonviva не се препорачува кај пациенти чиј клиренс на креатинин изнесува под 30 ml/min или креатинин во серум кој е поголем или еднаков на 200  $\mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) (видете дел 5.2).

#### Пациенти со оштетена функција на срце

Треба да се избегнува прекумерна хидратација на пациенти кај кои постои опасност од срцева слабост.

#### Остеонекроза на вилица

Кај пациенти 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 неизлечени 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 бенфитот и ризикот од лекување за секој пациент поединечно.

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

- Потентност на лекот кој ја инхибира коскената ресорпција (поголем ризик постои при употреба на високо потентни соединенија), начин на употреба (поголем ризик постои при парентерална употреба) и кумулативна доза на инхибиторите на коскената ресорпција
- Канцер, пропратни состојби (пр. анемија, коагулопатија, инфекција), пушење

- Истовремена употреба на: кортикостероиди, хемотерапија, инхибитори на ангиогенеза, радиотерапија на главата и вратот
- Лоша орална хигиена, перидонтална 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 треба да се избегнуваат во период кој е временски близок до употребата на Bonviva.

Планот за лекување на пациенти 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 до 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 употреба на стероиди и хемотерапија и/или локални ризик фактори 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 хронична инфекција на увото.

#### 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 лекувањето со бисфосфонати, пациентите треба да бидат советувани 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.

Bonviva содржи занемарливи количини на натриум.

#### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции**

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

#### **4.6 Плодност, бременост и доене**

##### Бременост

Bonviva е наменета исклучиво за жените 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 стаорците покажале репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето не е познат. Bonviva не смее да се употребува за време на бременост.

##### Доене

Не е познато дали ibandronic acid се излучува 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 доене.

##### Плодност

Нема сознанија за делување на ibandronic acid кај луѓе. Во репродуктивните истражувања на перорално администриран ibandronic acid кај стаорци била забележана намалена плодност на стаорците. Во истражувањата спроведени на стаорци кои лекот го примиле по интравенски пат, ibandronic acid ја намалил 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 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 анфилактичка реакција/шок, атипични скршеници на бутната коска, остеонекроза на вилицата 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 траат кратко, имаат среден или умерен интензитет и главно се повлекуваат за време на континуираното лекување без потреба за превземање на мерки за ублажување на симптомите (видете дел "Болест слична на грип").

#### Табеларен приказ на несакани реакции

Во табела 1 прикажана е целосната листа на сите познати несакани реакции. Безбедноста на перорална употреба на ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно истражувана е кај 1251 пациент во четири плацебо контролирани клинички студии, од кои повеќето пациенти биле претходно вклучени во пивот тригодишна студија за скршеници (MF 4411).

Пивот студиите кои траеле 2 години и биле спроведени кај жени во постменопауза со остеопороза (BM 16550) покажале слична целосна безбедност на лекот Bonviva 3 mg секои три месеци и ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно. Вкупниот удел на пациентите кои имале несакани реакции, изнесувал 26,0% односно 28,6% за лекот Bonviva 3 mg секои три месеци 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 3 mg секои три месеци или 2,5 mg ibandronic acid еднаш дневно во фаза 3 студија BM16550 и MF4411 како и во период 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 |                          |                           |                               |
| Нарушување на очите                  |            |                          | Воспаление на             |                               |



|                                                     |                                                                       |                                         |                                                                    |                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     |                                                                       |                                         | очи *†                                                             |                                                                                                                  |
| Васкуларно нарушување                               |                                                                       | Флебитис/тромбофлебитис                 |                                                                    |                                                                                                                  |
| Нарушување на гастроинтестиналниот систем*          | гастритис, диспепсија, дијареа, болка во стомак, мачнина, опстипација |                                         |                                                                    |                                                                                                                  |
| Нарушување на кожа и поткожно ткиво                 | исип                                                                  |                                         | Ангиедем, оток на лице/едем, уртикарија                            | Stevens-Johnson синдром†, мултиформен еритем†, булезен дерматитис†                                               |
| Нарушување на мускулоскелетен систем и сврзно ткиво | Атралгија, Миалгија, мускулоскелетна болка, болка во грбот            | Болка во коските                        | 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                                         | Реакција на место на употреба, астенија |                                                                    |                                                                                                                  |

\*за подетални информации видете во продолжение на текстот

†забележани се после ставање на лекот во промет

### Опис на одбрани несакани реакции

#### 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, губење на апетит или болка во коски.

#### Остеонекроза на вилица

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 лекот *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 предизвикани од лекот. Со пријавување на сомнителни реакции се овозможува континуирано следење на односот бенефит/ризик од употребата на лекот. Од здравствените работници се очекува и бара да пријавуваат секаков сомнеж за несакана реакција на лекот директно 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 интравенски пат може да предизвика хипокалцемија, хипофосфатемија и хипомагнеземија. Клинички значајно намалување на нивото на калциум, фосфор и магнезиум во серумот потребно е да се лекува со интравенска примена на калциум глуконат, калиум или натриум фосфат и магнезиум сулфат.

### **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

#### **5.1 Фармакодинамски својства**

Фармакотерапевтска група: лекови за лекување на болести на коските, бисфосфонати, АТС ознака: M05BA06

#### *Механизам на дејство*

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 формирањето на коските. 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 намалувајќи ја зголемената коскена преизградба (во смисла на ресорпција на коските наспроти создавањето на коскениот ткиво) кон вредности забележани кај жени 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 остеокластична 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 да се прими доза) долготрајна употреба кај стаорци, кучиња и мајмуни се поврзува со создавање на нови коски со нормален квалитет како и задржана и зголемена механичка цврстина, други и при дози во токсични рамки. Кај луѓето, ефикасноста на дневната и интермитентна употреба со интервали од 9 до 10 недели без да се употребува доза на ibandronic acid, потврдена е со клиничката студија MF4411, во која ibandronic acid покажал ефикасност во спречување на скршеници.

Интравенската инјекција на лекот Bonviva го намалува нивото на С-телопептид алфаланец колаген тип 1 (CTX) во серумот за време од 3 до 7 дена од почетокот на лекувањето како и нивото на остеокалцин за време од три месеци.

После завршувањето со лекување повторно биле забележани патолошки вредности на зголемана ресорпција на коските која постоела пред да почне лекувањето, поврзана со остеопороза во постменопауза.

Хистолошката анализа на биопсија на коските после две и три години од лекувањето кај жени во постменопауза со дневни орални дози на ibandronic acid од 2,5 mg и интермитентни интравенски дози до 1 mg секои три месеци, покажала дека коската е со нормален квалитет и без знаци на нарушена минерализација. После две години од лекувањето со лекот Bonviva од 3 mg секои три месеци забележано е очекувано намалување на коскениот метаболизам, нормален квалитет на коските без знаци на нарушена минерализација.

#### *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 3 mg инјекции на секои три месеци

##### Минерална густина на коските (BMD – Bone mineral density)

Двегодишна, двојно слепа, мултицентрична, студија на неинфериорност (BM16550) кај жени во постменопауза (1386 жени од 55 до 80 години) кои боледуваат од остеопороза (почетна Т-вредност на BMD на лумаблен дел од 'рбетниот столб помала од -2,5 SD) покажала дека Bonviva 3 mg секои три месеци 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 р'бетен столб, целиот колк, вратот на бутната коска и трохантер после една година (примарна анализа) и две години од лекување (популација по протокол) во студијата BM16550

|                                                                     | Податоци од студијата BM 16550<br>после една година |                                    | Податоци од студијата BM 16550<br>после две години |                                    |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------|
| Средна релативна вредност на промена од просечна вредност % [95%CI] | Ibandronic acid 2,5mg еднаш дневно (n=377)          | Bonviva 3 mg еднаш месечно (n=365) | Ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно (n=334)        | Bonviva 3 mg еднаш месечно (n=334) |
| BMD на лумбален дел од р'бетен столб                                | 3,8 [3,4; 4,3]                                      | 4,8 [4,5; 5,4]                     | 4,8 [4,3; 5,4]                                     | 6,3 [5,7; 76.8]                    |
| BMD на целиот колк                                                  | 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 на вратот на бутната коска                                      | 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 на трохантер                                                    | 3,0 [2,6; 3,4]                                      | 3,8 [3,2; 4,4]                     | 3,5 [3,0; 4,0]                                     | 4,9 [4,1; 5,7]                     |

Дополнително, инјекција Bonviva 3 mg на секои три месеци докажано е дека е подобра во споредба со ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно во зголемување на BMD на лумбалниот 'рбетниот столб во проспективна планирана анализа после една година,  $p<0,001$ , и после две години,  $p<0,001$ .

После една година (примарна анализа) кај 92,1% ( $p=0,002$ ) од пациентите кои употребувале Bonviva 3 mg секои три месеци дошло до зголемување на BMD на лумбален 'рбетен столб повеќе или подеднакво на почетната вредност (BMD респондери) во споредба со 84,9% од пациенти кои употребувале ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно. После две години забележан е одговор кај 92,8% ( $p=0,001$ ) од пациентите кои употребувале лек Bonviva 3 mg секои три месеци, односно 77,0% од пациентите кои примале ibandronic acid 2,5 mg еднаш месечно.

Што се однесува до вредноста на BMD на колкот, после една година кај 82,3% од пациенти кои примиле лек Bonviva 3 mg секои три месеци, односно 75,1% од пациенти кои примиле ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно, било забележано зголемување на BMD на целиот колк повеќе или еднакво на почетните вредности. После две години кај 85,6% ( $p=0,02$ ) од пациентите кои примале лек Bonviva 3 mg секои три месеци односно 77,0% од пациентите кои примиле ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно, забележано е зголемување на BMD на целиот колк повеќе или еднакво на почетните вредности.

Пропорцијата на пациенти кои ја зголемиле или одржале вредноста на BMD и на лумбалниот дел од р'бетниот столб и на колкот била 76,2% во групата третирана со 3 mg инјекција администрирана еднаш на секои три месеци и 67,2% во групата третирана со ibandronic acid во доза од 2,5mg еднаш дневно по перорален пат ( $p= 0,007$ ). После две години тој критериум го задоволите 80,1% од пациентите кои примале Bonviva 3 mg секои три месеци во споредба со 68,8% од пациентите кои примале ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно ( $p=0,001$ ).

Биохемиски маркери на односот ресорпција/создавање на коскено ткиво

Клиничко значајно намалување на нивото на серумскиот CTX 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 -58,6% за лек Bonviva во доза од 3 mg секои три месеци и -62,6% за ibandronic acid во доза од 2,5 mg еднаш дневно.

После една година, одговор е забележан кај 64,8% од пациентите кои примале лек Bonviva 3 mg секои три месеци и 64,9% кај пациентите кои примале ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно (дефинирано како намалување од  $\geq 50\%$  од почетните вредности). Намалување на нивото на СТХ во серумот се одржало две години кај повеќе од половина од пациентите кои одговорице на лекувањето во двете терапевтски групи.

Врз основа на резултатите од студијата BM 16550 се очекува Bonviva во доза од 3 mg администрирана со инјектирање еднаш на секои три месеци да биде барем еднакво ефикасна во спречување на скршеници како и пероралната администрација на ibandronic acid во доза од 2,5 mg еднаш дневно.

#### Ibandronic acid 2,5 mg еднаш дневно

Во иницијална, тригодишна рандомизирана, 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 р'бетен 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 пијалок 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 р'бетниот 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 р'бетниот 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 р'бетниот столб. Овој режим на дозирање ја намалил појавата на нови рендгенски видливи скршеници на р'бетниот 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. Инциденцата на клинички значајна скршеница на р'бетниот 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 р'бетниот столб.

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

|                               | Плацебо<br>(n=974) | Ibandronic acid 2,5 mg<br>Еднаш дневно<br>(n=977) |
|-------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|
| Намалување на релативен ризик |                    | 62% (40,9; 75,1)                                  |

|                                                                                     |                        |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|
| Нови скршеници на р'бетен столб, утврдени морфометрички                             |                        |                       |
| Инциденца на нови скршеници на р'бетен столб, утврдени морфометрички                | 9,56% (7,5; 11,7)      | 4,68% (3,2; 6,2)      |
| Намалување на релативен ризик за клинички скршеници на р'бетен столб                |                        | 49%<br>(14,03; 69,49) |
| Инциденца на клинички скршеници на р'бетен столб                                    | 5,33%<br>(3,73; 6,92)  | 2,75%<br>(1,61; 3,89) |
| BMD – средна промена во односот на почетна вредност за р'бетен столб после 3 години | 1,26% (0,8; 1,7)       | 6,54%(6,1; 7,0)       |
| BMD – средна промена во односот на почетна вредност за целосен колк после 3 години  | -0,69%<br>(-1,0; -0,4) | 3,36%<br>(3,0; 3,7)   |

Ефектот од лекувањето со *ibandronic acid*, дополнително е оценуван со популациска анализа на подгрупа од пациенти чија почетна Т-вредност на BMD на лумбалниот дел од р'бетниот столб била помала од -2,5. Намалување на ризикот на скршеници на р'бетниот 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 р'бетниот столб била помала од -2,5

|                                                                                          | Плацебо<br>(n=587)   | Ibandronic acid 2,5 mg<br>Еднаш дневно<br>(n=575) |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------|
| Намалување на релативен ризик<br>Нови скршеници на р'бетен столб, утврдени морфометрички |                      | 59% (34,5; 74,3)                                  |
| Инциденца на нови скршеници на р'бетен столб, утврдени морфометрички                     | 12,54% (9,53; 15,55) | 5,36% (3,31; 7,41)                                |
| Намалување на релативен ризик за клинички скршеници на р'бетен столб                     |                      | 50% (9,49; 71,91)                                 |
| Инциденца на клинички скршеници на р'бетен столб                                         | 6,97% (4,67; 9,27)   | 3,57% (1,89; 5,24)                                |
| BMD – средна промена во односот на почетна вредност за р'бетен столб после 3 години      | 1,13% (0,6; 1,7)     | 7,01% (6,5; 7,6)                                  |
| BMD – средна промена во односот 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 дневно довело до прогресивно зголемување на BMD на р'бетниот столб и останати делови на скелетот.

После три години забележано е зголемување на BMD на лумбалниот дел од р'бетниот 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 трохантер. При употреба на *ibandronic acid* од 2,5mg секој ден, 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.

Еден месец после почетокот на лекување со *ibandronic acid* во доза од 2,5 mg забележано е клинички значајно намалување на биохемиските маркери на коскената ресорпција од 50%.

*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 во оваа група на пациенти.

## 5.2 Фармакокинетски својства

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

Концентрацијата на *ibandronic acid* во плазмата се зголемува пропорционално на дозата после интравенска примена од 0,5 mg до 6 mg.

### *Апсорпција*

Не се применува

### *Дистрибуција*

После почетната 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 апсорбција (проценето на 40-50% кај жени во постменопауза), а остатокот се елиминира како непроменет преку бубрезите.

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 како кај другите бисфосфонати. Почетните вредности во плазмата брзо опаѓаат достигнувајќи 10% од вредностите во време од 3 до 8 часа после интравенска односно перорална употреба.

Вкупниот 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 бубрези не се одвива по пат на познати кисели ниту базни транспортни системи кои се вклучени во излачување на други активни супстанции (видете дел 4.5). Ibandronic acid не ги инхибира главните изоензими на цитохром P450 кај црниот дроб на луѓето и не го индуцира црnodробниот P450 цитохромски систем кај стаорците.

#### Фармакокинетика кај посебна популација

##### *Пол*

Фармакокинетските својства на ibandronic acid се слични кај жените и мажите.

##### *Раса*

Не се докажани клинички значајни меѓуетнички разлики помеѓу Азијци 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 креатининот.

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо до умерено ренално оштетување (CL<sub>cr</sub> еднаков или поголем од 30 ml/min).

Пациентите со тешка бубрежна слабост (CL<sub>cr</sub> 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 на 0,5 mg ibandronic acid кај пациенти со тешка оштетена функција на бубрезите, вкупниот, бубрежниот и небубрежниот клиренс се намалиле за 67%, 77% односно 50%. И покрај зголемената изложеност не дошло до намалување на осетливоста. Bonviva не се



препорачува кај пациенти со тешки оштетувања 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 во такви случаи не смее да се употребува.

*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, кој не се метаболизира по пат на црниот дроб, туку се елиминира по пат на ренална екскреција и со задржување во коската. Затоа не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со оштетена хепатална функција.

*Стари лица (видете дел 4.2)*

Во мултиваријантна анализа 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 функција на бубрезите).

*Педијатриска популација (видете делови 4.2 и 5.1)*

Не постојат податоци за употреба на лекот 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 во дози кои се сметаат за значајно повисоки од максимално дозволените дози кај луѓе, што упатува на мала значајност за клиничка примена.

*Мутагеност/карциногеност:*

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

*Репродуктивна токсичност:*

Досега нема изведено специфични студии за 3 месечен дозен режим. Во студии со дневен интравенски дозен режим, нема докази за директна токсичност на плодот или тератоген ефект кај стаорци и зајци кај кои ibandronic acid се администрирала перорално. Забележано е намалување на тежината во F<sub>1</sub> потомството кај стаорците. Во репродуктивните истражувања, при перорална администрација кај стаорци, ефектот на плодноста опфаќал зголемен преимплантациски губиток во дози од 1 mg/kg на ден, па дури и поголеми. Во репродуктивните истражувања на стаорци кај кои лекот бил администриран по интравенски пат, ibandronic acid го намалил бројот на сперматозоиди при дози од 0,3 и 1 mg/kg на ден, и била забележана намалена плодност кај мажјаци при дози од 1 mg/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 на очекуваните несакани ефекти на бисфосфонати како група на лекови. Тие вклучуваат и намален број на места за имплантација, пореметување на природно раѓање

(дистоција) и зголемување на висцерални варијации (синдром на бубрежен пелвис и уретри).

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 Листа на ексципиенси**

Натриум хлорид  
Глацијална оцетна киселина  
Натриум ацетат трихидрат  
Вода за инјекција

### **6.2 Инкомпатибилност**

Bonviva раствор за инјектирање не смее да се меша со раствори кои содржат калциум ниту со други лекови за интравенска употреба.

### **6.3 Рок на траење**

2 години

### **6.4 Начин на чување**

Нема посебни услови за чување

### **6.5 Природа и содржина на пакувањето**

Наполнет инјекциски шприц (5 ml) е направен од безбојно стакло тип 1, со сив гумен чеп клип и затварач на врвот изработен од бутилна гума обложена со флуороресин, содржи 3 ml раствор за инјекција.

Пакувањето содржи 1 наполнет шприц и 1 инјекциска игла.

На пазарот не мора да се најдат сите величини од пакувањата.

### **6.6 Посебни мерки за претпазливост при отстранување на неупотребените прозиводи**

Кога лекот се администрира по интравенски инфузиски пат, инфузискиот раствор мора да се ограничи на изотоничен раствор на натриум хлорид или 50 mg/ml (5%) раствор на глюкоза. Тоа се однесува и на раствори кои се користат за испирање на инфузискиот прибор.

Неискористениот раствор за инјекција, инјекцискиот шприц и игла потребно е да се складираат во согласност со локалните прописи. Испуштањето на лековите во околината треба да се сведе на најмала можна мерка.

Затоа потребно е стриктно да се придржувате до следниве упатства поврзани со користење и складирање на шприцевите и останатиот остар медицински прибор:



- Иглите и шприцевите не смеат повторно да се употребуваат
- Сите употребени игли и шприцеви треба да се стават во сад наменет за складирање на остри предмети (сад кој не може да се пробие со убоди)
- Таквиот сад држете го подалеку од дофат на деца
- Треба да се избегнува фрлање на садови наменети за складирање на остри предмети во домашен отпад
- Полниот сад треба да биде отстранет во согласност со локалните прописи или според упатство од здравствениот работник.

## **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**

11-1652/3

## **9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОДОБРЕНО 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.