

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bonviva 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg acidum ibandronicum (jako natrii ibandronas monohydricus).

Pomocné látky se známým účinkem:

Obsahuje 154,6 mg laktózy (odpovídající 162,75 mg monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé až bělavé potahované tablety oválného tvaru označené „BNVA“ na jedné straně a „150“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem zlomenin (viz bod 5.1). Bylo prokázáno snížení rizika zlomenin obratlů, účinnost na zlomeniny krčku proximálního femuru nebyla stanovena.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna 150 mg potahovaná tableta jednou měsíčně. Tableta by měla být užitá každý měsíc ve stejný kalendářní den.

Přípravek Bonviva by měl být užíván po celonočním lačnění (alespoň 6 hodin) a 1 hodinu před prvním denním jídlem nebo nápojem (jiným než voda) (viz bod 4.5) nebo jakýmkoli dalším léčivým přípravkem nebo doplňkem (včetně vápníku).

Pokud dojde k vynechání dávky, musí být pacient poučen tak, aby poté, co si na dávku vzpomene, užil další den ráno jednu tabletu přípravku Bonviva 150 mg, jestliže plánovaný čas užití následující dávky nenastane dříve než za 7 dní. Nadále by se pacient měl opět vrátit k plánovanému užívání jedné dávky měsíčně v původně vybraný den.

V případě, že by k užití následující dávky mělo dojít dříve než za 7 dní od užití opomenuté dávky, pacient vyčká do dne užití nové dávky a pak pokračuje v užívání jedné tablety měsíčně podle původního plánu.

Pacienti by neměli užít dvě tablety v průběhu jednoho týdne.

Pacienti by měli dostávat doplňky vápníku a/nebo vitamínu D v případě, že jejich příjem potravou není dostatečný (viz bod 4.4 a 4.5).

Optimální délka léčby bisfosfonáty u osteoporózy nebyla zatím stanovena. Nutnost pokračování v léčbě je třeba pravidelně opakovaně hodnotit s ohledem na prospěch a možná rizika přípravku Bonviva u jednotlivého pacienta, a to zvláště po 5 letech léčby a později.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin

Podávání přípravku Bonviva se pro nedostatečné klinické zkušenosti nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu pod 30 ml/min (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin, kdy clearance kreatininu je 30 ml/min nebo více, není nutné upravovat dávku.

Pacienti se zhoršenou funkcí jater

Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Starší populace (>65 let)

Žádná úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Přípravek Bonviva nemá u dětí mladších 18 let příslušné užití, proto nebyl přípravek Bonviva u této populace studován (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

- Tablety je nutno polykat celé a zapít sklenicí vody (180 až 240 ml), pacient přitom musí sedět nebo stát ve vzpřímené poloze. Voda s vysokou koncentrací vápníku se nemá používat. Pokud jsou obavy ohledně možných vysokých hladin vápníku v kohoutkové vodě (tvrdá voda), doporučuje se použít balenou vodu s nízkým obsahem minerálů.
- Po dobu 1 hodiny po požití přípravku Bonviva pacienti nesmějí ulehnout.
- Přípravek Bonviva lze zapít pouze vodou.
- Pacienti nemají tabletu žvýkat nebo nechat rozpustit v ústech z důvodu rizika vzniku vředů v orofaryngeální oblasti.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na ibandronovou kyselinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Hypokalcemie
- Abnormality jícnu, které vedou k opoždění jeho vyprazdňování, jako např. striktura nebo achalázie
- Neschopnost stát nebo sedět ve vzpřímené poloze po dobu alespoň 60 minut

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypokalcemie

Před zahájením léčby přípravkem Bonviva musí být upravena přítomná hypokalcemie. Stejně účinně by měly být léčeny jiné poruchy kostního a minerálního metabolismu. U všech pacientů je důležitý dostatečný příjem vápníku a vitamínu D.

Gastrointestinální podráždění

Perorálně podané bisfosfonáty mohou způsobit lokální podráždění sliznice horního GIT. Vzhledem k těmto možným iritačním účinkům a potenciálu pro zhoršení již existujícího onemocnění je třeba při podávání přípravku Bonviva pacientům s aktivními problémy horního GIT (např. známý Barrettův jícen, dysfagie, další nemoci jícnu, gastritida, duodenitida nebo vředy) věnovat zvláštní pozornost.

U pacientů užívajících perorálně bisfosfonáty byly zaznamenány nežádoucí účinky, jako např. esofagitida, jícnové vředy a jícnové eroze, v některých případech závažné a vyžadující hospitalizaci, vzácně s krvácením nebo následované strikturou jícnu nebo perforací. Riziko závažných nežádoucích účinků na jícen se zdá vyšší u pacientů, kteří nepostupují přesně podle dávkovacích instrukcí a/nebo kteří i po rozvinutí příznaků, které poukazují na onemocnění jícnu, pokračují v užívání perorálních

bisfosfonátů. Pacienti by měli dávkovacím instrukcím věnovat zvláštní pozornost a měli by být schopni podle nich postupovat (viz bod 4.2).

Lékař by měl aktivně pátrat po všech příznacích, které by mohly ukazovat na možnou reakci jícnu, a pacienti by měli být poučeni, aby léčbu přípravkem Bonviva přerušili a upozornili lékaře, jakmile se u nich rozvine dysfagie, odynofagie, retrosternální bolest nebo zhoršení příp. objevení pálení žáhy. Ačkoliv nebylo v kontrolovaných klinických studiích pozorováno žádné zvýšené riziko, při perorálním podávání bisfosfonátu byly po uvedení přípravku na trh zaznamenány žaludeční a duodenální vředy, v některých případech závažné a s komplikacemi.

Vzhledem k tomu, že podráždění gastrointestinálního traktu mohou kromě bifosfonátů způsobit také nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAIDS), je třeba dbát zvýšené opatrnosti při jejich současném užívání.

Osteonekróza čelisti

Osteonekróza čelisti byla velmi vzácně hlášena v peregistračním sledování u pacientů s osteoporózou léčených přípravkem Bonviva (viz bod 4.8).

U pacientů s nezahojenými otevřenými lézemi měkkých tkání dutiny ústní má být zahájení léčby nebo nového cyklu léčby odloženo.

U pacientů se souběžnými rizikovými faktory se před léčbou přípravkem Bonviva doporučuje zubní vyšetření s případným preventivním ošetřením a zhodnocení přínosů a rizik pro daného pacienta.

Při hodnocení rizika vzniku osteonekrózy čelisti u daného pacienta mají být zohledněny následující rizikové faktory:

- účinnost léčivého přípravku, který inhibuje kostní resorpci (vyšší riziko u vysoce účinných přípravků), cesta podání (vyšší riziko pro parenterální podání) a kumulativní dávka bisfosfonátů
- nádorové onemocnění, komorbidita (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření
- souběžná léčba: kortikosteroidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku
- nedostatečná ústní hygiena, periodontální onemocnění, špatně padnoucí zubní protéza, předchozí zubní onemocnění, invazivní stomatologické zákroky např. trhání zubů.

Lékař má všem pacientům doporučit správnou ústní hygienu, pravidelné zubní prohlídky a okamžité hlášení jakýchkoliv příznaků v ústní dutině, jako je kývání zubů, bolest nebo otok nebo nehojící se rány nebo výtok během léčby přípravkem Bonviva. Během léčby mají být invazivní stomatologické zákroky prováděny pouze po pečlivém zvážení a mají být prováděny s časovým odstupem od podání přípravku Bonviva.

Plán léčby pacientů s osteonekrózou čelisti má být vytvořen v těsné spolupráci mezi ošetřujícím lékařem a stomatologem nebo zubním chirurgem s odbornou znalostí osteonekrózy čelisti. Je-li to možné, má být zváženo dočasné vysazení přípravku Bonviva, dokud se stav nevyřeší a dokud nedojde ke zmírnění souvisejících rizikových faktorů.

Osteonekróza zevního zvukovodu

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

Atypické zlomeniny femuru

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru, zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. Tyto příčné nebo krátké šikmé zlomeniny se mohou objevit kdekoli v celé délce femuru od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu

nebo bez souvislosti s ním a u některých pacientů se mohou projevat bolestí ve stehně nebo tříse, často sdružené na zobrazovacích vyšetřeních s obrazem typickým pro stresové zlomeniny (neobvyklé nízkotraumatické zlomeniny, v angličtině známé jako „insufficiency fractures“), a to týdny až měsíce před manifestací kompletní zlomeniny kosti stehenní. Zlomeniny jsou často oboustranné, proto je nutné u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin. U pacientů, u kterých je podezření na atypickou zlomeninu femuru, je třeba při hodnocení jejich stavu zvážit i přerušení léčby bisfosfonáty, a to na základě zhodnocení prospěchu a rizika léčby u jednotlivého pacienta. Pacienty je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásili jakoukoli bolest v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit z hlediska možné neúplné zlomeniny femuru (viz bod 4.8)

Atypické fraktury jiných dlouhých kostí

U dlouhodobě léčených pacientů byly také hlášeny atypické fraktury jiných dlouhých kostí, např. ulny a tibie. Stejně jako u atypických fraktur femuru se tyto objevují po minimálním nebo žádném traumatu a u některých pacientů se objeví prodromální bolest před manifestací úplné fraktury. V případě fraktury ulny k tomu může dojít po opakované zátěži způsobené dlouhodobým používáním pomůcek pro chůzi (viz bod 4.8).

Renální poškození

Pro nedostatek klinických zkušeností není přípravek Bonviva doporučován u pacientů s hodnotami clearance kreatininu pod 30 ml/min (viz bod 5.2).

Intolerance galaktózy

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti trpící vzácnými dědičnými problémy intolerance galaktózy, s vrozeným deficitem laktázy nebo při malabsorpci glukózy-galaktózy by neměli tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce mezi léčivými přípravky a potravinami

Biologická dostupnost perorálně podané kyseliny ibandronové je obecně v přítomnosti potravy snížena. V souladu s nálezy ze studií na zvířatech interferují s absorpcí přípravku Bonviva zvláště výrobky obsahující vápník, včetně mléka, a jiné polyvalentní kationty (jako jsou hliník, hořčík, železo). Pacienti by tedy měli před požitím přípravku Bonviva dodržet celonoční lačnění (alespoň 6 hodin) a neměli by přijímat potravu další hodinu po požití přípravku Bonviva (viz bod 4.2).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Metabolické interakce nejsou pravděpodobné, protože kyselina ibandronová neinhibuje hlavní lidské jaterní izoenzymy P450 a bylo prokázáno, že u potkanů neindukuje jaterní systém cytochromu P450 (viz bod 5.2). Kyselina ibandronová se vylučuje pouze ledvinami a nepodléhá žádné biotransformaci.

Přípravky s vápníkem, antacida a některé perorální léčivé přípravky obsahující polyvalentní kationty

Přípravky s vápníkem, antacida a některé perorální léčivé přípravky obsahující polyvalentní kationty (jako jsou hliník, hořčík, železo) pravděpodobně interferují s absorpcí přípravku Bonviva. Pacienti by tedy neměli užít jiný perorální léčivý přípravek alespoň 6 hodin před a 1 hodinu po požití přípravku Bonviva.

Kyselina acetylsalicylová a NSAIDs

Vzhledem k tomu, že podání kyseliny acetylsalicylové, nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAIDs) a bisfosfonátů je spojeno s gastrointestinálním podrážděním, je třeba při souběžném podání dbát zvýšené opatrnosti (viz bod 4.4).

H2 blokátory nebo inhibitory protonové pumpy

Při porovnávání měsíčního a denního dávkovacího režimu u více než 1500 pacientek zahrnutých do studie BM16549 bylo zjištěno, že po jednom roce 14 % z nich užívá blokátory histaminu (H₂) nebo inhibitory protonové pumpy a po dvou letech užívá tyto léky 18 % pacientek. V této skupině pacientek byly účinky přípravku Bonviva na horní část gastrointestinálního traktu při podávání dávky 150 mg jednou měsíčně podobné jako u pacientek léčených kyselinou ibandronovou v dávce 2,5 mg jednou denně.

U zdravých mužů-dobrovolníků a u postmenopauzálních žen vedlo intravenózní podání ranitidinu ke zvýšení biologické dostupnosti kyseliny ibandronové zhruba o 20 %, pravděpodobně v důsledku snížené kyselosti žaludku. Protože však toto zvýšení je v mezích normální variability biologické dostupnosti kyseliny ibandronové, není při podání přípravku Bonviva současně s H₂ blokátory nebo jinými léčivými látkami zvyšujícími pH žaludku nutná úprava dávky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Bonviva je určen pouze pro ženy v postmenopauze a nesmí ho užívat ženy ve fertilním věku.

Neexistují dostatečné údaje o užívání kyseliny ibandronové u těhotných žen. Studie na potkanech prokázaly určitou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek Bonviva nemá být podáván během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se kyselina ibandronová vylučuje do lidského mléka. Studie na potkanech v laktaci prokázaly po intravenózním podání přítomnost nízkých hladin kyseliny ibandronové v mléce. Přípravek Bonviva nemá být podáván během kojení.

Fertilita

Údaje týkající se účinků kyseliny ibandronové u člověka nejsou k dispozici. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala fertilitu. Ve studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala fertilitu při vysokých denních dávkách (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlášených nežádoucích účinků lze předpokládat, že přípravek Bonviva nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejzávažnější hlášené nežádoucí účinky jsou anafylaktická reakce/šok, atypické zlomeniny femuru, osteonekróza čelisti, gastrointestinální podráždění, zánět oka (viz odstavec „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a bod 4.4).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou artralgie a příznaky podobné chřipce. Tyto příznaky jsou obvyklé ve spojitosti s podáním první dávky, obecně mají krátké trvání, jsou mírné nebo středně závažné intenzity a obvykle odezní během pokračující léčby bez potřeby zvláštních opatření (viz bod „Onemocnění podobné chřipce“).

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

V tabulce 1 je uveden úplný seznam známých nežádoucích účinků. Bezpečnost perorální léčby kyselinou ibandronovou v dávce 2,5 mg denně byla hodnocena u 1251 pacientů léčených ve 4 placebem kontrolovaných klinických studiích, z nichž většina pacientů pocházela z klíčové tříleté studie se zlomeninami (MF4411).

Ve dvouleté studii u postmenopauzálních žen s osteoporózou (BM 16549) byla celková bezpečnost přípravku Bonviva 150 mg podávaného jednou měsíčně podobná jako u podávání kyseliny ibandronové v dávce 2,5 mg denně. Celkový podíl pacientů, u kterých se vyskytl nežádoucí účinek, byl 22,7 % pro přípravek Bonviva 150 mg podávaný jednou měsíčně po jednom roce a 25,0 % po dvou letech. Většina případů nevedla k ukončení léčby.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů dle databáze MedDRA a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány podle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky, které se objevily u postmenopauzálních žen léčených přípravkem Bonviva 150 mg jednou měsíčně nebo kyselinou ibandronovou 2,5 mg denně ve fázi III studií BM16549 a MF4411 a po uvedení přípravku na trh.

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému		Exacerbace astmatu	Reakce přecitlivělosti	Anafylaktická reakce/šok*†	
Poruchy metabolismu a výživy		Hypokalcemie†			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závratě			
Poruchy oka			Zánět oka*†		
Gastrointestinální poruchy*	Esofagitida, gastritida, gastroezofageální refluxní choroba, dyspepsie, průjem, bolest břicha, nauzea	Esofagitida včetně esofageálních ulcerací nebo striktur a dysfagie, zvracení, flatulence	Duodenitida		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka		Angioedém, otok obličeje, kopřivka	Stevens-Johnsonův syndrom†, erythema multiforme†, bulózní dermatitida†	

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest, svalové křeče, muskuloskeletální ztuhlost	Bolest zad	Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru†	Osteonekróza čelisti*† Osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů) †	Atypické fraktury dlouhých kostí kromě femuru
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Onemocnění podobné chřipce*	Únava			

*Viz další informace níže

†Identifikovány po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Skupině pacientů s onemocněním postihujícím gastrointestinální trakt v anamnéze včetně pacientů s peptickým vředem bez krvácení nebo hospitalizace v poslední době a včetně pacientů s dyspepsií nebo refluxem, kterým byla aplikována příslušná medikace, byl v rámci klinické studie podáván léčivý přípravek jednou měsíčně. U těchto pacientů nebyl nalezen žádný rozdíl v incidenci nežádoucích účinků postihujících horní část gastrointestinálního traktu při léčebném režimu s dávkami 150 mg jednou měsíčně oproti dávkovacímu režimu s 2,5 mg jednou denně.

Onemocnění podobné chřipce

Hlášené příznaky chřipkového typu v akutní fázi nebo symptomy zahrnovaly bolest svalů, bolest kloubů, horečku, třesavku, únavu, nevolnost, ztrátu chuti k jídlu nebo bolest kostí.

Osteonekróza čelisti

Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti převážně u pacientů s nádorovým onemocněním léčených přípravky, které inhibují kostní resorpci, jako je kyselina ibandronová (viz bod 4.4). Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti v peregistračním sledování pro kyselinu ibandronovou.

Atypické subtrochanterické a diafyzární fraktury femuru

Patofyziologie je nejistá, důkazy z epidemiologických studií však naznačují zvýšené riziko atypických subtrochanterických a diafyzárních fraktur femuru při dlouhodobé léčbě postmenopauzální osteoporózy, zejména po více než třech až pěti letech používání. Absolutní riziko atypických subtrochanterických a diafyzárních fraktur dlouhých kostí (což je nežádoucí účinek bisfosfonátů) zůstává velmi nízké.

Zánět oka

Při podávání kyseliny ibandronové byly hlášeny oční zánětlivé reakce, jako jsou uveitida, episkleritida, skleritida. V některých případech tyto nežádoucí reakce neustoupily, dokud podávání kyseliny ibandronové nebylo ukončeno.

Anafylaktická reakce/šok

U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy anafylaktické

reakce/šoku včetně příhod končících úmrtím.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Neexistují žádné specifické informace o léčbě v případě předávkování přípravkem Bonviva. Na základě známých vlastností této terapeutické skupiny může perorální předávkování vyvolat nežádoucí reakce v oblasti horní části trávicí soustavy (např. pocit nevolnosti, dyspepsii, ezofagitidu, gastritidu nebo vznik vředu) nebo hypokalcemii. K vyvážení přípravku Bonviva by mělo být podáno mléko nebo antacida a měla by být zahájena symptomatická léčba všech nežádoucích reakcí. Vzhledem k riziku podráždění jícnu by nemělo být vyvoláváno zvracení a pacient by měl zůstat ve vzpřímené poloze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčivé přípravky ovlivňující stavbu a mineralizaci kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05BA06

Mechanismus účinku

Kyselina ibandronová je vysoce účinný bisfosfonát, který patří do skupiny aminobisfosfonátů, působí selektivně na kostní tkáň a specificky inhibuje aktivitu osteoklastů bez přímého ovlivnění kostní novotvorby. Neinterferuje s aktivací osteoklastů. Podávání kyseliny ibandronové vede k postupnému přibývání kostní hmoty a snížení výskytu zlomenin potlačením zvýšeného kostního obratu do premenopauzálních hodnot u žen po menopauze.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamickým účinkem kyseliny ibandronové je inhibice kostní resorpce. V pokusech provedených in vivo zabraňuje podávání kyseliny ibandronové úbytku kostní hmoty experimentálně navozenému porušením funkce gonád, podáním retinoidů, přítomností nádorů nebo extraktů z nádorů. Endogenní kostní resorpce je inhibována rovněž u mladých (rychle rostoucích) potkanů, což vede ke zvýšení podílu normální kostní hmoty ve srovnání s neléčenými zvířaty.

Zvířecí modely potvrzují, že kyselina ibandronová je vysoce účinný inhibitor aktivity osteoklastů. U rostoucích potkanů nebyly prokázány žádné známky porušené mineralizace, a to dokonce ani v dávkách 5 000krát vyšších než je dávka nezbytná pro léčbu osteoporózy. Dlouhodobé každodenní podávání i podávání po určitých časových intervalech (s dlouhotrvajícím obdobím bez aplikace přípravku) u potkanů, psů a opic vedlo k tvorbě nové kostní hmoty se zachovanou normální kvalitou a udrželo nebo zvýšilo mechanickou pevnost, a to dokonce v dávkách toxického rozsahu. U pacientů, kterým byl přípravek Bonviva podáván, byla v klinické studii (MF 4411) potvrzena účinnost podávání kyseliny ibandronové proti výskytu zlomenin, a to jak při každodenním podávání kyseliny ibandronové, tak i při podávání v delších časových intervalech s obdobím 9-10 týdnů bez podání dávky.

Při studiu na živočišných modelech navodilo podávání kyseliny ibandronové biochemické změny vypovídající o dávkově závislé inhibici kostní resorpce, včetně suprese močových biochemických markerů degradace kostního kolagenu (jako jsou deoxypyridinolin a příčně vázané N- telopeptidy kolagenu typu I (NTX)).

Ve fázi I bioekvivalenční studie zahrnující 72 postmenopauzálních žen, kterým byly orálně podány celkem 4 dávky 150 mg přípravku každých 28 dní, byla po podání první dávky pozorována inhibice sérového CTX. Tato inhibice nastala dříve než 24 hodin po užití dávky (medián inhibice 28 %), přičemž k maximální inhibici došlo o 6 dní později (medián maximální inhibice 69 %). Po podání třetí a čtvrté dávky byl medián maximální inhibice 6 dní po užití 74 %, a po 28 dnech od podání čtvrté dávky došlo ke snížení mediánu inhibice na 56 %. Bez dalšího podávání léčiva dochází ke ztrátě supresivního účinku na biochemické markery kostní resorpce.

Klinická účinnost

Užití nezávislých rizikových faktorů, jako například nízký BMD, věk, přítomnost již prodělaných zlomenin, zlomeniny v rodinné anamnéze, rychlý úbytek kostní hmoty a nízký body mass index, by mělo být zváženo z důvodu identifikace žen, u kterých je zvýšené riziko výskytu osteoporotických zlomenin.

Bonviva 150 mg jednou měsíčně

Denzita kostní hmoty ("bone mineral density", BMD)

Ve dvouleté, dvojitě zaslepené multicentrické klinické studii (BM 16549) prováděné u postmenopauzálních žen s osteoporózou (vstupní hodnota BMD T-skóre v bederní páteři pod -2,5 SD) bylo prokázáno, že podávání přípravku Bonviva v dávce 150 mg jednou měsíčně je z hlediska zvýšení BMD přinejmenším stejně účinné, jako podávání kyseliny ibandronové v dávce 2,5 mg jednou denně.

Tato účinnost byla prokázána jak analýzou primární účinnosti po jednom roce, tak v konfirmační analýze výsledných ukazatelů po dvou letech léčby (tabulka 2).

Tabulka 2: Medián relativní hodnoty změny BMD ve srovnání se vstupní hodnotou u bederní páteře, u celého proximálního femuru, v krčku femuru a v trochanteru po jednom roce (analýza primární účinnosti) a po dvou letech léčby (u populace "per protokol") ve studii BM 16549.

	Údaje ze studie BM 16549 po jednom roce		Údaje ze studie BM 16549 po dvou letech	
	Kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně (N=318)	Bonviva 150 mg jednou měsíčně (N=320)	Kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně (N=294)	Bonviva 150 mg jednou měsíčně (N=291)
Medián relativní hodnoty změny BMD ve srovnání se vstupní hodnotou % [95% CI]				
BMD bederní páteře 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 celého proximálního femuru	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 v krčku femuru	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 v trochanteru	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

Kromě toho bylo v prospektivně plánovaných analýzách potvrzeno, že na zvýšení BMD bederní páteře má Bonviva 150 mg jednou měsíčně lepší účinek než kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně, $p=0,002$ po jednom roce léčby a $p<0,001$ po dvou letech léčby.

Po jednom roce léčby (analýza primární účinnosti) došlo u 91,3 % ($p=0,005$) patientek užívajících přípravek Bonviva 150 mg jednou měsíčně ke zvýšení BMD bederní páteře na vstupní nebo vyšší hodnotu (odpověď na léčbu), u patientek užívajících kyselinu ibandronovou 2,5 mg jednou denně k odpovědi na léčbu došlo v 84,0 % případů. Po dvou letech léčby odpovídalo na léčbu ve skupině léčené přípravkem Bonviva 150 mg jednou měsíčně 93,5 % ($p=0,004$) patientek a ve skupině léčené kyselinou ibandronovou 2,5 mg jednou denně odpovídalo na léčbu 86,4 % patientek.

Pokud jde o BMD celého proximálního femuru, došlo po jednom roce léčby u 90,0 % ($p<0,001$) patientek užívajících přípravek Bonviva 150 mg jednou měsíčně a u 76,7 % patientek užívajících

kyselinu ibandronovou 2,5 mg jednou denně ke zvýšení BMD celého proximálního femuru na vstupní nebo vyšší hodnotu. Po dvou letech léčby došlo u 93,4 % ($p < 0,001$) pacientek užívajících přípravek Bonviva 150 mg jednou měsíčně a u 78,4 % pacientek užívajících kyselinu ibandronovou 2,5 mg jednou denně ke zvýšení BMD celého proximálního femuru na vstupní nebo vyšší hodnotu.

Při použití přísnějšího kritéria, kterým je kombinace BMD bederní páteře a BMD celého proximálního femuru, odpovídalo na léčbu po jednom roce 83,9 % ($p < 0,001$) pacientek užívajících přípravek Bonviva 150 mg jednou měsíčně a 65,7 % pacientek užívajících kyselinu ibandronovou 2,5 mg jednou denně. Po dvou letech léčby splňovalo tato kritéria 87,1 % ($p < 0,001$) pacientek užívajících přípravek Bonviva 150 mg jednou měsíčně a 70,5 % pacientek užívajících přípravek Bonviva 2,5 mg jednou denně.

Biochemické markery kostní obnovy

Klinicky významné snížení hladin CTX v séru bylo pozorováno ve všech časových bodech studie, tedy v měsících 3, 6, 12 a 24. Po jednom roce léčby (analýza primární účinnosti) byl medián relativní změny ve srovnání se vstupní hodnotou u pacientek užívajících přípravek Bonviva 150 mg jednou měsíčně 76 % a u pacientek užívajících kyselinu ibandronovou 2,5 mg jednou denně 67 %. Po dvou letech léčby byl medián relativní změny ve srovnání se vstupní hodnotou 68 % ve skupině s dávkou 150 mg jednou měsíčně a 62 % ve skupině s dávkou 2,5 mg jednou denně.

Po jednom roce léčby došlo u 83,5 % ($p = 0,006$) pacientek užívajících přípravek Bonviva 150 mg jednou měsíčně a u 73,9 % pacientek užívajících kyselinu ibandronovou 2,5 mg jednou denně k odpovědi na léčbu (definována jako snížení o ≥ 50 % ve srovnání se vstupní hodnotou). Po dvou letech byla odpověď na léčbu ve skupině léčené 150 mg měsíčně u 78,7 % ($p = 0,002$) pacientek a ve skupině léčené 2,5 mg denně u 65,6 % pacientek.

Na základě výsledků studie BM 16549 lze očekávat, že přípravek Bonviva podávaný v dávce 150 mg jednou měsíčně bude přinejmenším stejně účinný v prevenci zlomenin, jako při podávání kyseliny ibandronové v dávce 2,5 mg jednou denně.

Kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně

V úvodní tříleté, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii sledující výskyt zlomenin (MF 4411) bylo prokázáno statisticky významné a léčebně relevantní snížení incidence nových radiograficky prokázaných, morfometrických a klinických zlomenin obratlů (tabulka 3). V této studii byla posuzována perorální forma kyseliny ibandronové v dávce 2,5 mg jednou denně a 20 mg periodicky v rámci výzkumného režimu. Kyselina ibandronová byla užívána 60 minut před prvním denním jídlem nebo nápojem (období lačnění po požití přípravku). Do studie byly zařazeny ženy ve věku od 55 do 80 let, alespoň 5 let po menopauze, s BMD bederní páteře v rozmezí od 2 do 5 SD pod průměr premenopauzálních žen (T-skóre), a to alespoň v jednom obratli [L1 – L4] a s jednou až čtyřmi předchozími zlomeninami obratlů. Všechny pacientky dostávaly 500 mg vápníku a 400 IU vitamínu D denně. Účinnost byla posuzována u 2928 pacientek.

Užívání kyseliny ibandronové v dávce 2,5 mg denně vedlo ke statisticky významnému a léčebně relevantnímu snížení incidence nových zlomenin obratlů. Za tři roky trvání studie byl snížen výskyt nových radiograficky potvrzených zlomenin obratlů o 62 % ($p = 0,0001$). Po 2 letech bylo pozorováno snížení relativního rizika o 61 % ($p = 0,0006$). Po jednom roce léčby nebyl statisticky významný rozdíl zaznamenán ($p = 0,056$). Účinek na zlomeniny byl během trvání celé studie konzistentní. Nebyl žádný náznak svědčící o oslabení tohoto účinku v čase.

Incidence klinických zlomenin obratlů byla také signifikantně snížena o 49 % ($p = 0,011$). Výrazný účinek na vertebrální zlomeniny se dále odrazil ve statisticky významném snížení ztráty tělesné výšky ve srovnání s placebem ($p < 0,0001$).

Tabulka 3: Výsledky 3-leté studie MF 4411 sledující účinek na zlomeniny (% , 95 % CI)

	Placebo (N=974)	Kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně (N=977)
Snížení relativního rizika Nové morfometrické vertebrální fraktury		62 % (40,9, 75,1)
Incidence nových morfometrických vertebrálních fraktur	9,56 % (7,5, 11,7)	4,68 % (3,2,6,2)
Snížení relativního rizika klinických vertebrálních fraktur		49 % (14,03, 69,49)
Incidence klinických vertebrálních fraktur	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
BMD – průměrná změna oproti vstupní hodnotě v bederní páteři ve 3. roce	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)
BMD – průměrná změna oproti vstupní hodnotě v celkovém proximálním femuru ve 3. roce	-0,69 % (-1,0, -0,4)	3,36 % (3,0, 3,7)

Terapeutický efekt kyseliny ibandronové byl dále posuzován v analýze subpopulace pacientek se vstupní hodnotou BMD T-skóre v bederní páteři pod $-2,5$. Snížení rizika zlomeniny obratle bylo velmi obdobné jako u celé sledované populace.

Tabulka 4: Výsledky 3-leté studie MF 4411 (% , 95 % CI) u pacientek se vstupní hodnotou BMD T-skóre v bederní páteři pod $-2,5$

	Placebo (N=587)	Kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně (N=575)
Snížení relativního rizika nové morfometrické vertebrální fraktury		59 % (34,5, 74,3)
Incidence nových morfometrických vertebrálních fraktur	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)
Snížení relativního rizika klinických vertebrálních fraktur		50 % (9,49, 71,91)
Incidence klinických vertebrálních fraktur	6,97 % (4,67, 9,27)	3,57 % (1,89, 5,24)
BMD – průměrná změna oproti vstupní hodnotě v bederní páteři ve 3. roce	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)
BMD – průměrná změna oproti vstupní hodnotě v celkovém proximálním femuru ve 3. roce	-0,70 % (-1,1, -0,2)	3,59 % (3,1, 4,1)

V celkové populaci pacientů zařazených do studie MF4411 nebylo zaznamenáno snížení počtu nevertebrálních zlomenin, avšak při denním podávání kyseliny ibandronové byla prokázána účinnost u vysoce rizikové subpopulace (s hodnotami BMD T-skóre $< -3,0$ v krčku proximálního femuru), kde bylo zaznamenáno snížení rizika nevertebrálních zlomenin o 69 %.

Denní podávání dávky 2,5 mg vedlo k postupnému zvyšování BMD jak v oblasti obratlů, tak na ostatních místech skeletu.

Za tři roky léčby bylo zvýšení BMD bederní páteře ve srovnání s placebem 5,3 % a 6,5 % oproti vstupní hodnotě. V oblasti proximálního femuru byla zaznamenána zvýšení oproti vstupním hodnotám 2,8 % v krčku femuru, 3,4 % v celkovém proximálním femuru a 5,5 % v trochanteru.

Biochemické markery kostního obratu (jako jsou močový CTX a sérový osteokalcin) vykázaly očekávanou supresi na premenopauzální úroveň a maximální suprese bylo dosaženo během období 3 - 6 měsíců.

Klinicky významný pokles biochemických markerů kostní resorpce o 50 % byl pozorován již jeden měsíc po zahájení léčby kyselinou ibandronovou 2,5 mg.

Po vysazení léčby dochází k návratu k patologicky zvýšené osteoresorpci spojené s postmenopauzální osteoporózou.

Histologická analýza kostních biopsií odebraných po dvou a třech letech léčby žen po menopauze prokázala normální kvalitu kostí a neprokázala žádné známky porušené mineralizace.

Pediatrická populace (viz body 4.2 a 5.2)

Podávání přípravku Bonviva nebylo studováno v pediatrické populaci, proto nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti nebo bezpečnosti pro tuto skupinu pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Různé studie u zvířat i lidí prokázaly, že primární farmakologické účinky kyseliny ibandronové na kost nejsou v přímém vztahu k jejím aktuálním plazmatickým koncentracím.

Absorpce

Absorpce kyseliny ibandronové v horní části gastrointestinálního traktu je po perorálním podání rychlá a plazmatické koncentrace se zvyšují v závislosti na dávce až do perorální dávky 50 mg, přičemž při dávkách nad 50 mg byl vzestup vyšší, než by odpovídalo zvýšení dávky. Maximální pozorované plazmatické koncentrace byly dosaženy během 0,5 až 2 hodin (průměrně za 1 hodinu) ve stavu nalačno a absolutní biologická dostupnost byla okolo 0,6 %. Stupeň absorpce je porušen, je-li přípravek podán s jídlem nebo nápojem (jiným než voda). Biologická dostupnost je při podání kyseliny ibandronové se standardní snídaní snížena zhruba o 90 % ve srovnání s biologickou dostupností pozorovanou u lačných osob. Žádný významný pokles biologické dostupnosti není pozorován, je-li kyselina ibandronová podána 60 minut před prvním denním jídlem. V případě požití jídla nebo nápoje dříve než za 60 minut po podání kyseliny ibandronové jsou sníženy jak biologická dostupnost, tak přírůstky BMD.

Distribuce

Po počáteční systémové expozici se kyselina ibandronová rychle váže v kosti nebo je vyloučena do moči. Konečný distribuční objem u člověka je alespoň 90 l a velikost dávky, která se dostane do kosti je odhadována na 40-50 % cirkulující dávky. Vazba na plazmatické bílkoviny u člověka je přibližně 85 % - 87 % (zjištěno *in vitro* při terapeutických koncentracích) a tudíž potenciál pro interakce s jinými léčivými přípravky způsobené vytěsněním z vazby je nízký.

Biotransformace

Metabolizace kyseliny ibandronové nebyla prokázána u zvířat ani lidí.

Eliminace

Absorbovaný podíl kyseliny ibandronové je odstraněn z cirkulace vychytáním v kosti (absorpce v kosti je odhadována u postmenopauzálních žen na 40-50 %) a zbývající podíl je vyloučen v nezměněném stavu ledvinami. Nevstřebaná frakce kyseliny ibandronové je vyloučena v nezměněném stavu stolicí.

Rozmezí pozorovaných poločasů je široké a terminální poločas se obecně pohybuje v rozmezí 10-72 hodin. Vypočtené hodnoty jsou z velké části závislé na trvání studie, použité dávce a citlivosti stanovení, proto je skutečný terminální poločas stejně jako u jiných bisfosfonátů pravděpodobně mnohem delší. Časně dosažené plazmatické koncentrace se však rychle snižují a dosahují 10 % vrcholových hodnot během 3 a 8 hodin po intravenózním, resp. perorálním podání.

Celková clearance kyseliny ibandronové je nízká, s průměrnými hodnotami v rozmezí 84-160 ml/min. Renální clearance (zhruba 60 ml/min u zdravých postmenopauzálních žen) odpovídá za 50-60 % celkové clearance a je v relaci s clearancí kreatininu. Rozdíl mezi celkovou a renální clearancí odráží vychytávání přípravku kostí.

Sekreční cesta se nepřekrývá s žádným ze známých kyselých nebo zásaditých transportních systémů, které se podílejí na vylučování jiných léčivých látek. Kyselina ibandronová dále neinhibuje hlavní lidské hepatické izoenzymy P450 a neindukuje systém hepatického cytochromu P 450 u potkanů.

Farmakokinetika ve zvláštních klinických situacích

Pohlaví

Biologická dostupnost a farmakokinetika kyseliny ibandronové jsou u mužů i žen obdobné.

Rasa

Neexistují žádné důkazy pro klinicky významné rozdíly v chování kyseliny ibandronové u příslušníků jednotlivých etnických skupin bělošského a asijského původu. U pacientů afro-amerického původu jsou k dispozici pouze omezená data.

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin

Renální clearance kyseliny ibandronové u pacientů s různým stupněm renální insuficience je přímo úměrná clearancí kreatininu.

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou renální insuficiencí (CLcr vyšší nebo rovna 30 ml/min) není nutná žádná úprava dávky. Tato skutečnost byla prokázána ve studii BM 16549, která zahrnovala většinu pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin.

Pacienti s těžkou renální insuficiencí (CLcr nižší než 30 ml/min), kteří denně dostávali 10 mg kyseliny ibandronové v perorální formě po dobu 21 dnů, měli 2-3krát vyšší plazmatické koncentrace než osoby s normální funkcí ledvin a celková clearance kyseliny ibandronové činila 44 ml/min. Po intravenózním podání dávky 0,5 mg se u osob s těžkou renální insuficiencí snížila celková, renální a nerenální clearance o 67 %, 77 %, resp. 50 %, nebyl však pozorován pokles snášenlivosti spojený se zvýšenou expozicí. Pro nedostatečné klinické zkušenosti není přípravek Bonviva doporučován u pacientů s těžkou renální insuficiencí (viz bod 4.2 a bod 4.4). Farmakokinetika kyseliny ibandronové nebyla posuzována u pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin léčených jinými způsoby než hemodialýzou. Farmakokinetika kyseliny ibandronové u těchto pacientů není známá, proto by kyselina ibandronová neměla být za těchto okolností podávána.

Pacienti se zhoršenou funkcí jater (viz bod 4.2)

Neexistují žádné údaje o farmakokinetice kyseliny ibandronové při podávání u pacientů s jaterní insuficiencí. Játra nemají významnou úlohu v clearancí kyseliny ibandronové, která není metabolizována, ale je vylučována ledvinami a absorbována v kostech. U pacientů s jaterní insuficiencí není tedy úprava dávky nutná.

Starší populace (viz bod 4.2)

V multivariační analýze nebyl prokázán věk jako nezávislý faktor žádného ze sledovaných farmakokinetických parametrů. Jediným faktorem, který je nutné vzít v úvahu, je pokles funkce ledvin s věkem (viz bod Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin).

Pediatriká populace (viz body 4.2 a 5.1)

Neexistují žádné údaje o užívání přípravku Bonviva v těchto věkových skupinách.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxické účinky, např. známky poškození ledvin, byly pozorovány u psů pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí pro malý význam při klinickém použití.

Mutagenita/Kancerogenita:

Nebyly pozorovány žádné známky kancerogenního potenciálu. Studie na genotoxicitu neodhalily žádný důkaz genetické aktivity kyseliny ibandronové.

Reprodukční toxicita:

Nebyl nalezen žádný důkaz přímé fetální toxicity nebo teratogenního účinku kyseliny ibandronové u perorálně léčených potkanů a králíků a nebyly prokázány žádné nežádoucí účinky na rozvoj F1 generace u potkanů v expozici extrapolované na alespoň třicetipětinásobek expozice u člověka. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů se účinky na fertilitu sestávaly ze zvýšených preimplantačních ztrát při dávkách 1 mg/kg/den a vyšších. V reprodukčních studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala počet spermií při dávkách 0,3 a 1 mg/kg/den a snižovala fertilitu u samců při dávkách 1 mg/kg/den a u samic při dávkách 1,2 mg/kg/den. Nežádoucí účinky kyseliny ibandronové ve studiích reprodukční toxicity se u potkanů nelišily od nežádoucích účinků pozorovaných u bisfosfonátů jako celé skupiny. Zahrnují snížený počet implantačních míst, interferenci s přirozeným způsobem porodu (dystocie) a zvýšení výskytu viscerálních variací (tzv. "renal pelvis ureter syndrom").

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy

Povidon

Mikrokrytalická celulóza

Krospovidon

Kyselina stearová

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E 171)

Mastek

Makrogol 6000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované tablety Bonviva 150 mg jsou dodávány v blistrech (PVC/PVDC, zatavené v hliníkové fólii) obsahujících 1 nebo 3 tablety.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/265/003

EU/1/03/265/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. února 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 18. prosince 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bonviva 3 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 3 mg acidum ibandronicum (jako natrii ibandronas monohydricus) ve 3 ml roztoku.

Koncentrace kyseliny ibandronové v injekčním roztoku je 1 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem zlomenin (viz bod 5.1). Bylo prokázáno snížení rizika zlomenin obratlů, účinnost na zlomeniny krčku proximálního femuru nebyla stanovena.

4.2 Dávkování a způsob podání

Pacienti léčení přípravkem Bonviva mají obdržet příbalovou informaci a kartu pacienta.

Dávkování

Doporučená dávka kyseliny ibandronové je 3 mg podávaná formou intravenózní injekce během 15 - 30 vteřin, jedenkrát za tři měsíce.

Pacienti musí dostávat doplňky vápníku a vitamínu D (viz bod 4.4 a bod 4.5).

Pokud dojde k vynechání dávky, měla by být injekce aplikována co možná nejdříve. Poté je třeba naplánovat další aplikaci injekcí v intervalu 3 měsíců od data poslední injekce.

Optimální délka léčby bisfosfonáty u osteoporózy nebyla zatím stanovena. Nutnost pokračování v léčbě je třeba pravidelně opakovaně hodnotit s ohledem na prospěch a možná rizika přípravku Bonviva u jednotlivého pacienta, a to zvláště po 5 letech léčby a později.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin

Injekční podávání přípravku Bonviva u pacientů s hodnotou kreatininu v séru nad 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) nebo s clearance kreatininu (zjištěnou nebo předpokládanou) pod 30 ml/min se pro omezené údaje z klinických studií u těchto pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin, kdy hodnota kreatininu v séru je rovna nebo menší než 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) nebo u nichž je clearance kreatininu (zjištěná nebo předpokládaná) rovna 30 ml/min nebo vyšší, není úprava dávky nutná.

Pacienti se zhoršenou funkcí jater

Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Starší populace (>65 let)

Žádná úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

U dětí mladších 18 let nemá příslušné užití, proto nebyl přípravek Bonviva u této populace studován (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Intravenózní podání po dobu 15 – 30 vteřin, každé 3 měsíce.

Je nutné přísně dodržovat intravenózní způsob podání (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na ibandronovou kyselinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Hypokalcemie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Chybné podání

Musí být zabezpečeno, aby nedošlo k aplikaci injekce přípravku Bonviva intraarteriálně nebo paravenózně, což by mohlo vést k poškození tkáně.

Hypokalcemie

Přípravek Bonviva, stejně jako jiné bisfosfonáty podávané intravenózně, může zapříčinit přechodné snížení hladiny vápníku v séru.

Před zahájením injekční léčby přípravkem Bonviva musí být upravena přítomná hypokalcemie. Stejně účinně by měly být před zahájením injekční terapie přípravkem Bonviva léčeny i jiné poruchy kostního a minerálního metabolismu.

Všichni pacienti musí dostávat přiměřené množství doplňků obsahujících vápník a vitamín D.

Anafylaktická reakce/šok

U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy anafylaktické reakce/šoku včetně příhod končících úmrtím.

Pokud je podávána intravenózní injekce přípravku Bonviva, je třeba, aby byla dostupná vhodná lékařská péče a zajištěno odpovídající sledování pacienta. Jestliže se objeví anafylaktické nebo jiné závažné hypersenzitivní/alergické reakce, okamžitě ukončete podávání injekce a zahajte příslušnou léčbu.

Renální poškození

Pacienti trpící současně jinými chorobami nebo pacienti užívající léčivé přípravky, které mohou mít nežádoucí účinky na ledviny, by měli být během léčby pravidelně kontrolováni v souladu se zásadami správné lékařské praxe.

Pro nedostatek klinických zkušeností není přípravek Bonviva v injekční formě doporučován u pacientů s hodnotami kreatininu v séru vyššími než 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) nebo s hodnotami clearance kreatininu pod 30 ml/min (viz bod 4.2 a bod 5.2).

Pacienti s poruchou srdečních funkcí

U pacientů, u kterých je riziko srdečního selhání, je třeba se vyvarovat převodnění.

Osteonekróza čelisti

Osteonekróza čelisti byla velmi vzácně hlášena v poregistračním sledování u pacientů s osteoporózou léčených přípravkem Bonviva (viz bod 4.8).

U pacientů s nezahojenými otevřenými lézemi měkkých tkání dutiny ústní má být zahájení léčby nebo nového cyklu léčby odloženo.

U pacientů se souběžnými rizikovými faktory se před léčbou přípravkem Bonviva doporučuje zubní vyšetření s případným preventivním ošetřením a zhodnocení přínosů a rizik pro daného pacienta.

Při hodnocení rizika vzniku osteonekrózy čelisti u daného pacienta mají být zohledněny následující rizikové faktory:

- účinnost léčivého přípravku, který inhibuje kostní resorpci (vyšší riziko u vysoce účinných přípravků), cesta podání (vyšší riziko pro parenterální podání) a kumulativní dávka bisfosfonátů
- nádorové onemocnění, komorbidity (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření
- souběžná léčba: kortikosteroidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku
- nedostatečná ústní hygiena, periodontální onemocnění, špatně padnoucí zubní protéza, předchozí zubní onemocnění, invazivní stomatologické zákroky např. trhání zubů.

Lékař má všem pacientům doporučit správnou ústní hygienu, pravidelné zubní prohlídky a okamžité hlášení jakýchkoliv příznaků v ústní dutině, jako je kývání zubů, bolest nebo otok nebo nehojící se rány nebo výtok během léčby přípravkem Bonviva. Během léčby mají být invazivní stomatologické zákroky prováděny pouze po pečlivém zvážení a mají být prováděny s časovým odstupem od podání přípravku Bonviva.

Plán léčby pacientů s osteonekrózou čelisti má být vytvořen v těsné spolupráci mezi ošetřujícím lékařem a stomatologem nebo zubním chirurgem s odbornou znalostí osteonekrózy čelisti. Je-li to možné, má být zváženo dočasné vysazení přípravku Bonviva, dokud se stav nevyřeší a dokud nedojde ke zmírnění souvisejících rizikových faktorů.

Osteonekróza zevního zvukovodu

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

Atypické zlomeniny femuru

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru, zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. Tyto příčné nebo krátké šikmé zlomeniny se mohou objevit kdekoli v celé délce femuru od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu nebo bez souvislosti s ním a u některých pacientů se mohou projevovat bolestí ve stehně nebo třísele, často sdružené na zobrazovacích vyšetřeních s obrazem typickým pro stresové zlomeniny (neobvyklé nízkotraumatické zlomeniny, v angličtině známé jako „insufficiency fractures“), a to týdny až měsíce před manifestací kompletní zlomeniny kosti stehenní. Zlomeniny jsou často oboustranné, proto je nutné u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin. U pacientů, u kterých je podezření na atypickou zlomeninu femuru, je třeba při hodnocení jejich stavu zvážit i přerušení léčby bisfosfonáty, a to na základě zhodnocení prospěchu a rizika léčby u jednotlivého pacienta. Pacienty je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásili jakoukoli bolest v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit z hlediska možné neúplné zlomeniny femuru (viz bod 4.8)

Atypické fraktury jiných dlouhých kostí

U dlouhodobě léčených pacientů byly také hlášeny atypické fraktury jiných dlouhých kostí, např. ulny a tibie. Stejně jako u atypických fraktur femuru se tyto objevují po minimálním nebo žádném traumatu a u některých pacientů se objeví prodromální bolest před manifestací úplné fraktury. V případě fraktury ulny k tomu může dojít po opakované zátěži způsobené dlouhodobým používáním pomůcek pro chůzi (viz bod 4.8).

Přípravek Bonviva v podstatě neobsahuje sodík.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolické interakce nejsou pravděpodobné, protože kyselina ibandronová neinhibuje hlavní lidské jaterní izoenzymy P450 a bylo prokázáno, že neindukuje jaterní systém cytochromu P450 u potkanů (viz bod 5.2). Kyselina ibandronová se vylučuje pouze ledvinami a nepodléhá žádné biotransformaci.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Bonviva je určen pouze pro ženy v postmenopauze a nesmí ho užívat ženy ve fertilním věku.

Neexistují dostatečné údaje o užívání kyseliny ibandronové u těhotných žen. Studie na potkanech prokázaly určitou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek Bonviva nemá být podáván během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se kyselina ibandronová vylučuje do lidského mléka. Studie na potkanech v laktaci prokázaly po intravenózním podání přítomnost nízkých hladin kyseliny ibandronové v mléce. Přípravek Bonviva nemá být podáván během kojení.

Fertilita

Údaje týkající se účinků kyseliny ibandronové u člověka nejsou k dispozici. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala fertilitu. Ve studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala fertilitu při vysokých denních dávkách (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamického a farmakokinetického profilu a hlášených nežádoucích účinků lze předpokládat, že přípravek Bonviva nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejzávažnější hlášené nežádoucí účinky jsou anafylaktická reakce/šok, atypické zlomeniny femuru, osteonekróza čelisti, zánět oka (viz odstavec „Popis vybraných nežádoucích účinků“ a bod 4.4). Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou artralgie a příznaky podobné chřipce. Tyto příznaky jsou obvyklé ve spojitosti s podáním první dávky, obecně mají krátké trvání, jsou mírné nebo středně závažné intenzity a obvykle odezní během pokračující léčby bez potřeby zvláštních opatření (viz bod “Onemocnění podobné chřipce“).

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

V tabulce 1 je uveden úplný seznam známých nežádoucích účinků.

Bezpečnost perorální léčby kyselinou ibandronovou v dávce 2,5 mg denně byla hodnocena u 1251 pacientů léčených ve 4 placebem kontrolovaných klinických studiích, z nichž většina pacientů pocházela z klíčové tříleté studie se zlomeninami (MF4411).

V klíčové dvouleté studii u postmenopauzálních žen s osteoporózou (BM16550) byla celková bezpečnost intravenózní injekce přípravku Bonviva 3 mg podávané každé tři měsíce podobná jako u perorálního podání kyseliny ibandronové v dávce 2,5 mg denně. Celkový podíl pacientů, u kterých se vyskytl nežádoucí účinek, byl 26,0 % pro injekce přípravku Bonviva 3 mg podávané každé tři měsíce po jednom roce a 28,6 % po dvou letech. Většina případů nežádoucích účinků nevedla k ukončení léčby.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů dle databáze MedDRA a četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány podle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky, které se objevily u postmenopauzálních žen léčených přípravkem Bonviva 150 mg jednou měsíčně nebo kyselinou ibandronovou 2,5 mg denně ve fázi III studií BM16549 a MF4411 a po uvedení přípravku na trh.

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému		Exacerbace astmatu	Reakce přecitlivělosti	Anafylaktická reakce/šok*†	
Poruchy metabolismu a výživy		Hypokalcemie†			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy				
Poruchy oka			Zánět oka*†		
Cévní poruchy		Flebitida/thromboflebitida			
Gastrointestinální poruchy	Gastritida, dyspepsie, průjem, bolest břicha, nevolnost, zácpa				
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka		Angioedém, otok obličeje/edém, kopřivka	Stevens-Johnsonův syndrom†, erythema multiforme†, bulózní dermatitida†	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest, bolest zad	Bolest kostí	Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru†	Osteonekróza čelisti*† Osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů) †	Atypické fraktury dlouhých kostí kromě femuru

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Onemocnění podobné chřipce*, únava	Reakce v místě aplikace, astenie			

*Viz další informace níže

†Identifikovány po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

Onemocnění podobné chřipce

Příznaky a reakce včetně příznaků chřipkového typu během akutní fáze zahrnovaly bolest svalů, bolest kloubů, horečku, třesavku, únavu, nevolnost, ztrátu chuti k jídlu a bolest kostí.

Osteonekróza čelisti

Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti převážně u pacientů s nádorovým onemocněním léčených přípravky, které inhibují kostní resorpci, jako je kyselina ibandronová (viz bod 4.4). Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti v peregistračním sledování pro kyselinu ibandronovou.

Atypické subtrochanterické a diafyzární fraktury femuru

Patofyziologie je nejistá, konzistentní důkazy z epidemiologických studií však naznačují zvýšené riziko atypických subtrochanterických a diafyzárních fraktur femuru při dlouhodobé léčbě postmenopauzální osteoporózy, zejména po více než třech až pěti letech používání. Absolutní riziko atypických subtrochanterických a diafyzárních fraktur dlouhých kostí (což je nežádoucí účinek bisfosfonátů) zůstává velmi nízké.

Zánět oka

Při podávání kyseliny ibandronové byly hlášeny oční zánětlivé reakce, jako jsou uveitida, episkleritida, skleritida. V některých případech tyto nežádoucí reakce neustoupily, dokud podávání kyseliny ibandronové nebylo ukončeno.

Anafylaktická reakce/šok

U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy anafylaktické reakce/šoku včetně příhod končících úmrtím.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Neexistují žádné specifické informace o léčbě v případě předávkování přípravkem Bonviva.

Na základě známých vlastností této terapeutické skupiny může intravenózní předávkování vyvolat hypokalcemii, hypofosfatemii a hypomagnezemii. Klinicky významný pokles hladin vápníku, fosforu a hořčíku v séru by měl být upraven podáním glukonátu vápenatého, fosforečnanu draselného nebo sodného resp. síranu hořečnatého.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčivé přípravky ovlivňující stavbu a mineralizaci kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05BA06

Mechanismus účinku

Kyselina ibandronová je vysoce účinný bisfosfonát, který patří do skupiny aminobisfosfonátů, působí selektivně na kostní tkáň a specificky inhibuje aktivitu osteoklastů bez přímého ovlivnění kostní novotvorby. Neinterferuje s aktivací osteoklastů. Podávání kyseliny ibandronové u žen po menopauze vede k postupnému přibývání kostní hmoty a snížení výskytu zlomenin v důsledku potlačení zvýšeného kostního obratu až na premenopauzální úroveň.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamickým účinkem kyseliny ibandronové je inhibice kostní resorpce. V pokusech provedených in vivo zabraňuje podávání kyseliny ibandronové destrukci kostí experimentálně navozené při poruše funkce gonád, podání retinoidů, přítomnosti nádorů nebo extraktů z nádorů. Endogenní kostní resorpce je inhibována rovněž u mladých (rychle rostoucích) potkanů, což vede ke zvýšení normální kostní hmoty ve srovnání s neléčenými zvířaty.

Zvířecí modely potvrzují, že kyselina ibandronová je vysoce účinný inhibitor aktivity osteoklastů. U rostoucích potkanů nebyly prokázány žádné známky porušené mineralizace, a to dokonce ani v dávkách 5000krát vyšších než je dávka nezbytná pro léčbu osteoporózy.

Jak denní, tak intermitentní dlouhodobé podávání (s prodlouženými intervaly bez aplikace dávky) vedlo u potkanů, psů a opic k tvorbě nové kostní hmoty se zachovanou normální kvalitou a udrželo nebo zvýšilo mechanickou pevnost dokonce v dávkách v rozmezí toxicity. V klinické studii (MF 4411), která byla zaměřena na účinnost kyseliny ibandronové proti vzniku zlomenin, byla potvrzena účinnost kyseliny ibandronové při každodenním i intermitentním podávání s intervalem bez aplikace dávky v rozmezí 9 - 10 týdnů.

Při studiu na živočišných modelech navodilo podávání kyseliny ibandronové biochemické změny vypovídající o dávkově závislé inhibici kostní resorpce, včetně suprese močových biochemických markerů degradace kostního kolagenu (jako jsou deoxyypyridinolin a příčně vázané N- telopeptidy kolagenu typu I (NTX)).

U postmenopauzálních žen došlo při každodenním i při intermitentním podávání (s intervalem bez podávání dávky trvajícím 9 - 10 týdnů ve čtvrtletí) kyseliny ibandronové perorálně i intravenózně k biochemickým změnám značícím inhibici kostní resorpce v závislosti na dávce přípravku.

Po intravenózní injekci přípravku Bonviva došlo k poklesu hladiny alfa řetězce C-telopeptidu kolagenu typu I v séru (CTX) během 3 - 7 dnů od zahájení léčby a ke snížení hladin osteokalcinu během 3 měsíců.

Po zastavení léčby dochází k opětovnému obnovení patologických hodnot zvýšené kostní přeměny, které se vyskytovaly před léčbou v souvislosti s postmenopauzální osteoporózou.

Histologická analýza biopsií kosti u postmenopauzálních pacientek, jimž byla podávána kyselina ibandronová perorálně v dávce 2,5 mg jednou denně a intermitentně intravenózní dávky až do 1 mg vždy jednou za 3 měsíce, prokázala po dvou a třech letech léčby normální kvalitu kostí a žádné známky poruchy mineralizace kostí. Po dvou letech léčby přípravkem Bonviva při injekčním podávání dávky 3 mg bylo rovněž pozorováno očekávané snížení kostního obratu ("bone turnover"), normální kvalita kosti a nepřítomnost poruch mineralizace.

Klinická účinnost

Užití nezávislých rizikových faktorů, jako například nízký BMD, věk, přítomnost již prodělaných zlomenin, zlomeniny v rodinné anamnéze, rychlý úbytek kostní hmoty a nízký body mass index, by mělo být zvaženo z důvodu identifikace žen, u kterých je zvýšené riziko výskytu osteoporotických zlomenin.

Bonviva 3 mg injekčně jedenkrát za 3 měsíce

Denzita kostní hmoty ("bone mineral density", BMD)

Ve dvouleté, randomizované, dvojitě zaslepené multicentrické, non-inferioritní klinické studii (BM16550) prováděné u postmenopauzálních žen (1386 žen ve věku 55 - 80 let) s osteoporózou (vstupní hodnota BMD T-skóre v bederní páteři pod -2,5 SD) bylo prokázáno, že podávání přípravku Bonviva v dávce 3 mg jedenkrát za 3 měsíce je přinejmenším stejně účinné, jako podávání dávky 2,5 mg kyseliny ibandronové jednou denně. Tato skutečnost byla potvrzena jak primární analýzou po prvním roce léčby, tak i konfirmační analýzou po dvou letech léčby (tabulka 2).

Primární analýzou údajů získaných ve studii BM16550 po prvním roce a konfirmační analýzou po 2 letech léčby nebyla prokázána nižší účinnost dávkovacího režimu 3 mg intravenózně jedenkrát za 3 měsíce v porovnání s dávkovacím režimem 2,5 mg perorálně jedenkrát denně, z hlediska průměrného zvýšení BMD v bederní páteři, v celkovém proximálním femuru ("total hip"), v krčku femuru a trochanteru (tabulka 2).

Tabulka 2: Průměrná relativní změna BMD od výchozích hodnot v bederní páteři, celkovém proximálním femuru, v krčku femuru a trochanteru po jednom roce léčby (primární analýza) a po dvou letech léčby (populace per-protokol) zjištěná ve studii BM16550

	Údaje ze studie BM16550 po prvním roce léčby		Údaje ze studie BM16550 po dvou letech léčby	
	Kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně (N=377)	Bonviva 3 mg injekce jednou za 3 měsíce (N=365)	Kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně (N=334)	Bonviva 3 mg injekce jednou za 3 měsíce (N=334)
Průměrná relativní změna od výchozích hodnot v % [95% CI]				
BMD v bederní páteři L2- L4	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
BMD v celkovém proximálním femuru	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 v krčku femuru	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 v trochanteru	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

Bylo doloženo, že injekce přípravku Bonviva 3 mg aplikované jedenkrát za 3 měsíce měly lepší účinek než perorálně podávaná kyselina ibandronová v dávce 2,5 mg jednou denně, z hlediska zvýšení BMD v bederní páteři v prospektivně plánované analýze po prvním roce bylo $p < 0,001$ a po dvou letech $p < 0,001$.

V případě BMD v bederní páteři došlo po jednom roce léčby u 92,1 % patientek, které obdržely 3 mg injekce jedenkrát za 3 měsíce, ke zvýšení BMD nebo tato hodnota zůstala beze změn (jednalo se tedy o pacientky odpovídající na léčbu), v porovnání s 84,9 % patientek, kterým byla perorálně podávána dávka 2,5 mg jednou denně ($p = 0,002$). Po dvou letech léčby byla u 92,8 % patientek, jimž byly aplikovány 3 mg injekce jedenkrát za 3 měsíce a u 84,7 % patientek léčených dávkou 2,5 mg perorálně jednou denně, hodnota BMD v bederní páteři vyšší nebo se nezměnila ($p = 0,001$).

Z hlediska BMD v celkovém proximálním femuru odpovídalo na léčbu po prvním roce 82,3 % patientek, kterým byly aplikovány injekce 3 mg jedenkrát za 3 měsíce v porovnání se 75,1 % patientek, které dostávaly 2,5 mg perorálně jedenkrát denně ($p = 0,02$). Po dvou letech léčby se hodnota BMD v celkovém proximálním femuru zvýšila nebo nezměnila u 85,6 % patientek, jimž byly

aplikovány 3 mg injekce jedenkrát za 3 měsíce a u 77,0 % patientek léčených dávkou 2,5 mg perorálně jednou denně ($p=0,004$).

Podíl patientek, u nichž došlo ke zvýšení BMD v bederní páteři i v celkovém proximálním femuru nebo se tato hodnota nezměnila po prvním roce léčby, byl 76,2 % ve skupině, jíž byly aplikovány 3 mg injekce jedenkrát za 3 měsíce a 67,2 % ve skupině léčené dávkou 2,5 mg perorálně jednou denně ($p=0,007$). Po dvou letech bylo toto kritérium splněno u 80,1 % patientek ve skupině léčené 3 mg injekcemi jedenkrát za 3 měsíce a u 68,8 % patientek ve skupině léčené dávkou 2,5 mg perorálně jednou denně ($p=0,001$).

Biochemické markery kostního obratu

Klinicky významné snížení hladin CTX v séru bylo pozorováno ve všech časových bodech studie. V 12. měsíci byl u léčebného režimu s podáváním intravenózních injekcí 3 mg jedenkrát za 3 měsíce medián vyjadřující relativní změnu od výchozích hodnot -58,6 % a u režimu s podáváním dávky 2,5 mg perorálně jednou denně -62,6 %. Na léčbu odpovídalo 64,8 % pacientů, jimž byla intravenózně aplikována dávka 3 mg jedenkrát za tři měsíce a 64,9 % pacientů léčených perorálně podávanou dávkou 2,5 mg jednou denně (odpovídavost byla definována jako snížení o >50 % od výchozích hodnot). Snížení CTX v séru přetrvávalo více než 2 roky u více než poloviny pacientů, kteří odpovídali na léčbu v obou léčebných skupinách.

Na základě výsledků studie BM16550 lze očekávat, že přípravek Bonviva podávaný formou intravenózních injekcí v dávce 3 mg jedenkrát za tři měsíce bude v prevenci zlomenin přinejmenším stejně účinný jako podávání kyseliny ibandronové perorálně v dávce 2,5 mg jednou denně.

Tablety kyseliny ibandronové 2,5 mg jedenkrát denně

V úvodní tříleté, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii sledující výskyt zlomenin (MF 4411) bylo prokázáno statisticky významné a léčebně relevantní snížení incidence nových radiograficky prokázaných, morfometrických a klinických zlomenin obratlů (tabulka 3). V této studii bylo posuzováno perorální podávání kyseliny ibandronové v dávce 2,5 mg denně a 20 mg periodicky v rámci výzkumného režimu. Kyselina ibandronová byla užívána 60 minut před prvním denním jídlem nebo nápojem (období lačnění po požití přípravku). Do studie byly zařazeny ženy ve věku od 55 do 80 let, alespoň 5 let po menopauze, s BMD v bederní páteři v rozmezí od 2 do 5 SD pod průměr premenopauzálních žen (T-skóre) a to alespoň v jednom obratli [L1 – L4] a s jednou až čtyřmi předchozími zlomeninami obratlů. Všechny pacientky dostávaly 500 mg vápníku a 400 m.j. vitamínu D denně. Účinnost byla posuzována u 2928 patientek. Užívání kyseliny ibandronové v dávce 2,5 mg denně vedlo ke statisticky významnému a léčebně relevantnímu snížení incidence nových zlomenin obratlů. Za tři roky trvání studie byl snížen výskyt nových radiograficky potvrzených zlomenin obratlů o 62 % ($p=0,0001$). Po 2 letech bylo pozorováno snížení relativního rizika o 61 % ($p=0,0006$). Po jednom roce léčby nebyl statisticky významný rozdíl zaznamenán ($p=0,056$). Účinek na zlomeniny byl během trvání celé studie konzistentní. Nebyl žádný náznak svědčící o oslabení tohoto účinku v čase.

Po třech letech léčby byla také signifikantně snížena incidence klinických zlomenin obratlů o 49 % ($p=0,011$). Výrazný účinek na vertebrální zlomeniny se dále odrazil ve statisticky významném snížení ztráty tělesné výšky ve srovnání s placebem ($p<0,0001$).

Tabulka 3: Výsledky 3-leté studie MF 4411 sledující účinek na zlomeniny (% , 95 % CI)

	Placebo (N=974)	Kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně (N=977)
Snížení relativního rizika výskytu nových morfometrických vertebrálních fraktur		62 % (40,9, 75,1)

	Placebo (N=974)	Kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně (N=977)
Incidence nových morfometrických vertebrálních fraktur	9,56 % (7,5, 11,7)	4,68 % (3,2,6,2)
Snížení relativního rizika klinických vertebrálních fraktur		49 % (14,03, 69,49)
Incidence klinických vertebrálních fraktur	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
BMD – průměrná změna oproti vstupní hodnotě v bederní páteři ve 3. roce	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)
BMD – průměrná změna oproti vstupní hodnotě v celkovém proximálním femuru ve 3. roce	-0,69 % (-1,0, -0,4)	3,36 % (3,0, 3,7)

Terapeutický efekt kyseliny ibandronové byl dále posuzován v analýze subpopulace pacientek se vstupní hodnotou BMD T-skóre v bederní páteři pod $-2,5$ (tabulka 4). Snížení rizika zlomeniny obratle bylo velmi obdobné jako u celé sledované populace.

Tabulka 4: Výsledky 3-leté studie MF 4411 (% , 95 % CI) sledující účinek na zlomeniny u pacientek se vstupní hodnotou BMD T-skóre pod $-2,5$

	Placebo (N=587)	Kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně (N=575)
Snížení relativního rizika výskytu nových morfometrických vertebrálních fraktur		59 % (34,5, 74,3)
Incidence nových morfometrických vertebrálních fraktur	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)
Snížení relativního rizika klinických vertebrálních fraktur		50 % (9,49, 71,91)
Incidence klinických vertebrálních fraktur	6,97 % (4,67, 9,27)	3,57 % (1,89, 5,24)
BMD – průměrná změna oproti vstupní hodnotě v bederní páteři ve 3. roce	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)
BMD – průměrná změna oproti vstupní hodnotě v celkovém proximálním femuru ve 3. roce	-0,70 % (-1,1, -0,2)	3,59 % (3,1, 4,1)

V celkové populaci pacientů zařazených do studie MF4411 nebylo zaznamenáno snížení počtu nevertebrálních zlomenin, avšak při denním podávání kyseliny ibandronové byla prokázána účinnost u vysoce rizikové subpopulace (s hodnotami BMD T-skóre $< -3,0$ v krčku proximálního femuru), kde bylo zaznamenáno snížení rizika nevertebrálních zlomenin o 69 %.

Denní perorální podávání tablet kyseliny ibandronové v dávce 2,5 mg vedlo k postupnému zvyšování BMD jak v oblasti obratlů, tak na ostatních místech skeletu.

Za tři roky léčby bylo zvýšení BMD v bederní páteři ve srovnání s placebem 5,3 % a 6,5 % oproti vstupní hodnotě. V oblasti proximálního femuru byla zaznamenána zvýšení oproti vstupním hodnotám 2,8 % v krčku femuru, 3,4 % v celkovém proximálním femuru a 5,5 % v trochanteru.

Biochemické markery kostního obratu (jako jsou močový CTX a sérový osteokalcin) vykázaly očekávanou supresi na premenopauzální úroveň a maximální suprese bylo dosaženo během období 3 - 6 měsíců užívání 2,5 mg kyseliny ibandronové jednou denně.

Klinicky významný pokles biochemických markerů kostní resorpce o 50 % byl pozorován již jeden měsíc po zahájení léčby kyselinou ibandronovou 2,5 mg.

Pediatrická populace (viz body 4.2 a 5.2)

Podávání přípravku Bonviva nebylo studováno v pediatrické populaci, proto nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti nebo bezpečnosti pro tuto skupinu pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Různé studie u zvířat i lidí prokázaly, že primární farmakologické účinky kyseliny ibandronové na kost nejsou v přímém vztahu k aktuálním plazmatickým koncentracím.

Po intravenózním podání 0,5 mg – 6 mg kyseliny ibandronové se úměrně k dávce zvýšila koncentrace této látky v plazmě.

Absorpce

Není relevantní

Distribuce

Po počáteční systémové expozici se kyselina ibandronová rychle váže v kosti nebo je vyloučena do moči. Konečný distribuční objem u člověka je alespoň 90 l a velikost dávky, která se dostane do kostí je odhadována na 40 - 50 % cirkulující dávky. Vazba na plazmatické bílkoviny u člověka je přibližně 85 % - 87 % (zjištěno *in vitro* při terapeutických koncentracích kyseliny ibandronové) a tudíž potenciál pro interakce s jinými léčivými přípravky způsobené vytěsněním z vazby je nízký.

Biotransformace

Metabolizace kyseliny ibandronové nebyla prokázána u zvířat ani lidí.

Eliminace

Kyselina ibandronová je z krevního oběhu odstraněna absorpcí do kostí (u postmenopauzálních žen jde zhruba o 40 - 50 %), zbývající množství je v nezměněné formě vyloučeno ledvinami.

Rozmezí pozorovaných poločasů je široké, ale terminální poločas se obecně pohybuje v rozmezí 10 - 72 hodin. Vypočtené hodnoty jsou z velké části závislé na trvání studie, použité dávce a citlivosti stanovení, proto je skutečný terminální poločas stejně jako u jiných bisfosfonátů pravděpodobně mnohem delší. Časně dosažené plazmatické koncentrace se rychle snižují a dosahují 10 % vrcholových hodnot během 3 a 8 hodin po intravenózním, resp. perorálním podání.

Celková clearance kyseliny ibandronové je nízká, s průměrnými hodnotami v rozmezí 84 - 160 ml/min. Renální clearance (zhruba 60 ml/min u zdravých postmenopauzálních žen) odpovídá za 50 - 60 % celkové clearance a je v relaci s clearancí kreatininu. Rozdíl mezi celkovou a renální clearancí odráží vychytávání přípravku kostí.

Sekreční cesta se nepřekrývá s žádným ze známých kyselých nebo zásaditých transportních systémů, které se podílejí na vylučování jiných léčivých látek (viz bod 4.5). Kyselina ibandronová dále neinhibuje hlavní lidské hepatické izoenzymy P450 a neindukuje systém hepatického cytochromu P 450 u potkanů.

Farmakokinetika ve zvláštních klinických situacích

Pohlaví

Farmakokinetika kyseliny ibandronové je u mužů i žen obdobná.

Rasa

Neexistují žádné důkazy pro klinicky významné rozdíly v chování kyseliny ibandronové u příslušníků jednotlivých etnických skupin bělošského a asijského původu. U pacientů afro-amerického původu jsou k dispozici pouze omezená data.

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin

Renální clearance kyseliny ibandronové u pacientů s různým stupněm renální insuficience je přímo úměrná clearanci kreatininu (CLcr).

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou renální insuficiencí (CLcr vyšší nebo rovna 30 ml/min) není nutná žádná úprava dávky.

Pacienti s těžkou renální insuficiencí (CLcr nižší než 30 ml/min), kteří denně dostávali 10 mg kyseliny ibandronové v perorální formě po dobu 21 dnů, měli 2 - 3krát vyšší plazmatické koncentrace než osoby s normální funkcí ledvin a celková clearance kyseliny ibandronové činila 44 ml/min. Po intravenózním podání dávky 0,5 mg kyseliny ibandronové se u osob s těžkou renální insuficiencí snížila celková, renální a nerenální clearance o 67 %, 77 %, resp. 50 %, nebyl však pozorován pokles snášenlivosti spojený se zvýšenou expozicí. Pro nedostatečné klinické zkušenosti není přípravek Bonviva doporučován u pacientů s těžkou renální insuficiencí (viz bod 4.2 a bod 4.4). Farmakokinetika kyseliny ibandronové byla posuzována u nízkého počtu pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin léčených hemodialýzou, u pacientů, kteří nepodstupují dialýzu, není farmakokinetika kyseliny ibandronové známa. U pacientů v konečné fázi onemocnění ledvin jsou k dispozici pouze omezené údaje, proto by kyselina ibandronová neměla být v těchto případech podávána.

Pacienti se zhoršenou funkcí jater (viz bod 4.2)

Neexistují žádné údaje o farmakokinetice při podávání kyseliny ibandronové u pacientů s jaterní insuficiencí. Játra nemají významnou úlohu v clearanci kyseliny ibandronové, která není metabolizována, ale je vylučována ledvinami a absorbována v kostech. U pacientů s jaterní insuficiencí není tedy úprava dávky nutná.

Starší populace (viz bod 4.2)

V multivariační analýze nebyl prokázán věk jako nezávislý faktor žádného ze sledovaných farmakokinetických parametrů. Jediným faktorem, který je nutné vzít v úvahu, je pokles funkce ledvin s věkem (viz bod Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin).

Pediatrická populace (viz body 4.2 a 5.1)

Neexistují žádné údaje o užívání přípravku Bonviva v těchto věkových skupinách.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxické účinky, např. známky poškození ledvin, byly pozorovány u psů pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí pro malý význam při klinickém použití.

Mutagenita/Kancerogenita:

Nebyly pozorovány žádné známky kancerogenního potenciálu. Studie na genotoxicitu neodhalily žádný důkaz genetické aktivity kyseliny ibandronové.

Reprodukční toxicita:

Specifické studie zaměřené na tříměsíční dávkovací režim nebyly prováděny. Ve studiích dávkovacího režimu založeného na denní i.v. aplikaci nebyl nalezen žádný důkaz přímé fetální toxicity nebo teratogenního účinku kyseliny ibandronové u potkanů ani králíků. U potkanů v generaci F1 došlo k poklesu tělesné hmotnosti. V reprodukčních studiích s perorálním podáním u potkanů se účinky na fertilitu sestávaly ze zvýšených preimplantačních ztrát při dávkách 1 mg/kg/den a vyšších. V reprodukčních studiích s intravenózním podáním u potkanů kyselina ibandronová snižovala počet spermií při dávkách 0,3 a 1 mg/kg/den a snižovala fertilitu u samců při dávkách 1 mg/kg/den a u samic

při dávkách 1,2 mg/kg/den. Další nežádoucí účinky kyseliny ibandronové ve studiích reprodukční toxicity u potkanů se nelišily od nežádoucích účinků pozorovaných u bisfosfonátů jako celé skupiny. Zahrnují snížený počet implantačních míst, interferenci s přirozeným způsobem porodu (dystocie) a zvýšení výskytu viscerálních variací (tzv. "renal pelvis ureter syndrom").

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Ledová kyselina octová
Trihydrát octanu sodného
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Injekční roztok přípravku Bonviva nesmí být mísen s roztoky obsahujícími kalcium ani s jinými intravenózně podávanými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněné injekční stříkačky (5 ml) vyrobené z bezbarvého skla typu I, opatřené šedou pryžovou zátkou a víčkem z butylové pryže potažené fluororesinem, obsahují 3 ml injekčního roztoku. Balení po 1 předplněné injekční stříkačce s 1 injekční jehlou nebo po 4 předplněných injekčních stříkačkách se 4 injekčními jehlami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

V případě, že léčivý přípravek je podán za využití již zavedené i.v. infuzní sestavy, může být k infuzi použit pouze fyziologický roztok nebo roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Toto platí to také pro roztoky používané k promytí křídelkového adaptéru a dalších zařízení.

Veškerý nepoužitý injekční roztok, stříkačky i injekční jehly musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky. Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu.

Je třeba přesně dodržovat následující body týkající se použití a likvidace stříkaček a jiných ostrých předmětů:

- Jehly a stříkačky se nikdy nesmí použít znovu.
- Odložte všechny použité jehly a stříkačky do nádoby na ostré předměty (nepropíchnutelné nádoby, kterou máte k dispozici).
- Uchovávejte tuto nádobu mimo dosah dětí.
- Použité nádoby na ostré předměty se nesmí vyhazovat do domácího odpadu.
- Naplněnou nádobu zlikvidujte v souladu s místními požadavky nebo dle instrukcí zdravotnického personálu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. února 2004
Datum posledního prodloužení registrace: 18. prosince 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Potahované tablety:

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

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

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce:

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

Tištěná verze příbalové informace léčivého přípravku musí obsahovat název a adresu výrobce odpovědného za propouštění příslušné šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit implementaci karty pacienta s informacemi týkajícími se osteonekrózy čelisti.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU NEBO NA VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bonviva 150 mg potahované tablety
Acidum ibandronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg acidum ibandronicum (jako natrii ibandronas monohydricus).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tablety také obsahují laktózu. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety
1 potahovaná tableta
3 potahované tablety

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tablety necucejte, nežvýkejte ani nedrťte
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Jedna tableta měsíčně
Perorální podání

Měsíc 1 __/__/__ 3 potahované tablety
Měsíc 2 __/__/__ 3 potahované tablety
Měsíc 3 __/__/__ 3 potahované tablety
Poznamenejte si datum, kdy jste užil(a) tabletu

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/265/003 1 potahovaná tableta
EU/1/03/265/004 3 potahované tablety

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

bonviva 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bonviva 150 mg potahované tablety
Acidum ibandronicum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU NEBO NA VNITŘNÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bonviva 3 mg injekční roztok
Acidum ibandronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 3 mg acidum ibandronicum (jako natrii ibandronas monohydricus) ve 3 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také chlorid sodný, ledovou kyselinu octovou, trihydrát octanu sodného, vodu na injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 předplněná injekční stříkačka + 1 injekční jehla
4 předplněné injekční stříkačky + 4 injekční jehly

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Pouze k intravenóznímu podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/265/005 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/03/265/006 4 předplněné injekční stříkačky

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Neuplatňuje se – odůvodnění přijato.]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Bonviva 3 mg injekční roztok
Acidum ibandronicum
Pouze pro i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3 mg/3 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Bonviva

150 mg potahované tablety

Acidum ibandronicum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Bonviva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bonviva užívat
3. Jak se přípravek Bonviva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Bonviva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Bonviva a k čemu se používá

Přípravek Bonviva patří do skupiny léčivých přípravků zvaných bisfosfonáty. Obsahuje léčivou látku kyselinu ibandronovou.

Přípravek Bonviva může zvrátit kostní ztráty zastavením dalších ztrát kosti a zvýšením kostní hmoty u většiny žen, které jej užívají, a to i přesto, že ženy nemusí vidět nebo pociťovat rozdíl. Přípravek Bonviva může pomoci snížit riziko zlomenin kostí (fraktur). Toto snížení zlomenin bylo prokázáno u páteře (obratlů), ale ne u kyčelní kosti.

Přípravek Bonviva Vám byl předepsán k léčbě postmenopauzální osteoporózy, neboť je u Vás zvýšené riziko výskytu zlomenin. Osteoporóza znamená řídnutí a slábnutí kostí, běžně se vyskytuje u žen po menopauze. V období menopauzy přestávají vaječníky tvořit ženský pohlavní hormon, estrogen, který pomáhá udržovat kosti v dobrém stavu.

Čím dříve žena dosáhne menopauzy, tím vyšší je u ní riziko zlomenin z důvodu osteoporózy.

Dalšími faktory, které mohou zvyšovat riziko zlomenin, jsou:

- nedostatečný přívod vápníku a vitamínu D v potravě
- kouření nebo nadměrné pití alkoholu
- nedostatek pohybu nebo jiné fyzické aktivity zatěžující skelet
- výskyt osteoporózy v rodině.

Zdravý životní styl Vám rovněž pomůže, aby pro Vás byla léčba co možná nejpřínosnější. Znamená to:

- příjem vyvážené potravy bohaté na vápník a vitamín D
- pravidelnou chůzi nebo jiné cvičení zatěžující skelet
- nekouřit, nepít nadměrné množství alkoholu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bonviva užívat

Neužívejte přípravek Bonviva

- jestliže jste alergický(á) na kyselinu ibandronovou nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte určité problémy s jícnem/trávicí trubící, jako je jeho zúžení nebo potíže s polykáním.
- jestliže nevydržíte stát nebo sedět ve vzpřímené poloze po dobu jedné hodiny (60 minut).
- **jestliže máte nebo jste měl(a) sníženou hladinu vápníku v krvi.** Tuto skutečnost, prosím, konzultujte se svým lékařem.

Upozornění a opatření

U pacientů s osteoporózou léčených přípravkem Bonviva byl v poregistračním sledování ve velmi vzácných případech hlášen nežádoucí účinek nazývaný osteonekróza čelisti (poškození čelistní kosti). Ke vzniku osteonekrózy čelisti může dojít i po ukončení léčby.

Je důležité se pokusit zabránit vzniku osteonekrózy čelisti, protože jde o bolestivé onemocnění, které může být obtížně léčitelné. Za účelem snížení rizika vzniku osteonekrózy čelisti máte dodržovat některá opatření.

U pacientů dlouhodobě léčených ibandronátem byly také hlášeny atypické zlomeniny jiných dlouhých kostí, např. loketní a holenní. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním poranění nebo i bez něj a u některých pacientů se na postiženém místě objeví bolest ještě před vznikem úplné zlomeniny.

Před zahájením léčby informujte lékaře/zdravotní sestru (zdravotního pracovníka), jestliže:

- máte jakékoliv případné problémy v ústní dutině nebo se zuby, jako je nedostatečná zubní hygiena, onemocnění dásní nebo máte plánované trhání zubu
- nepodstupujete pravidelné zubní prohlídky nebo jste dlouho neabsolvoval(a) zubní prohlídku
- kouříte (kouření může zvýšit riziko zubních problémů)
- jste se v minulosti léčil(a) bifosfonátem (látka používaná k léčbě nebo prevenci kostních poruch)
- užíváte léčivé přípravky nazývané kortikosteroidy (jako je prednisolon nebo dexamethason)
- máte nádorové onemocnění.

Lékař Vás může požádat, abyste před zahájením léčby přípravkem Bonviva absolvoval(a) zubní prohlídku.

Po dobu léčby máte dodržovat správnou ústní hygienu (včetně pravidelného čištění zubů) a absolvovat pravidelné zubní prohlídky. Pokud nosíte zubní protézu, ujistěte se, že Vám dobře sedí. Jestliže se léčíte se zuby nebo plánujete zubní chirurgický zákrok (např. trhání zubu), informujte o zubní léčbě lékaře a sdělte stomatologovi, že užíváte přípravek Bonviva.

V případě jakýchkoliv problémů v ústní dutině nebo se zuby, jako je uvolněný zub, bolest nebo otok nebo nehojící se léze nebo výtok, se okamžitě obraťte na lékaře a stomatologa, protože by se mohlo jednat o příznaky osteonekrózy čelisti.

Některé osoby musí být při užívání přípravku Bonviva obzvlášť opatrné. Před užitím přípravku Bonviva se poraďte se svým lékařem:

- Jestliže Vám byla prokázána porucha minerálního metabolismu (jako je nedostatek vitamínu D).
- Jestliže trpíte zhoršenou funkcí ledvin.
- Jestliže máte jakékoli potíže s polykáním nebo trávením.

Mohou se objevit příznaky jako podráždění, zánět nebo vředy jícnu/trávicí trubice, často s příznaky, jako jsou závažná bolest na hrudi, výrazná bolest při polykání jídla a/nebo tekutin, těžká nauzea (nevolnost) nebo zvracení, a to zvláště pokud v průběhu jedné hodiny od užití přípravku Bonviva nevypijete plnou sklenici vody a/nebo pokud si lehnete. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, přestaňte přípravek Bonviva užívat a okamžitě kontaktujte svého lékaře (viz bod 3).

Děti a dospívající

Nedávejte přípravek Bonviva dětem nebo dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Bonviva

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, což jsou zejména:

- **Doplňkové potravinové přípravky obsahující vápník, hořčík, železo nebo hliník**, protože pravděpodobně mohou ovlivnit účinky přípravku Bonviva.
- Acetylsalicylová kyselina a jiné nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAIDs) mohou dráždit žaludeční a střevní sliznici. Podobný účinek může mít i přípravek Bonviva. Buďte tedy obzvláště opatrný(á), pokud užíváte Bonviva a vezmete si analgetika nebo protizánětlivé přípravky typu NSAIDs. (NSAIDs zahrnují ibuprofen, sodnou sůl diklofenaku, naproxen a kyselinu acetylsalicylovou).

Po užití Vaší měsíční tablety přípravku Bonviva **počkejte 1 hodinu, než si vezmete jakékoli další léky**, včetně tablet zlepšujících trávení, přípravků s vápníkem nebo vitamínů.

Přípravek Bonviva s jídlem a pitím

Neužívejte přípravek Bonviva s jídlem. Pokud si vezmete přípravek Bonviva spolu s jídlem, je méně účinný.

Můžete pít pouze vodu, ale ne jiné nápoje.

Prosím počkejte 1 hodinu po užití přípravku Bonviva, než si dáte první jídlo a další pití (viz bod 3. Jak se přípravek Bonviva užívá).

Těhotenství a kojení

Přípravek Bonviva je určen pouze pro ženy v postmenopauze a nesmí ho užívat ženy, které stále mohou otěhotnět.

Neužívejte přípravek Bonviva, jestliže jste těhotná nebo kojíte.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Můžete řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje, protože lze předpokládat, že přípravek Bonviva nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Bonviva obsahuje laktózu.

Pokud Vám někdy lékař sdělil, že nesnášíte, nebo nemůžete strávit některé cukry (např. trpíte-li nesnášenlivostí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo máte problémy se vstřebáváním glukózy-galaktózy), poradte se s ním, než začnete užívat tento přípravek.

3. Jak se přípravek Bonviva užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklá dávka přípravku Bonviva je jedna tableta měsíčně.

Užívání Vaší měsíční tablety

Je důležité pečlivě dodržovat následující instrukce. Jejich smyslem je umožnit přípravku Bonviva dostat se co nejrychleji do žaludku a tím snížit pravděpodobnost podráždění jícnu.

- **Jednu 150 mg tabletu přípravku Bonviva užíjte jedenkrát za měsíc.**
- V každém měsíci si **určete konkrétní den**, který si snadno zapamatujete; může to být stejné datum v každém měsíci (např. vždy první den měsíce) nebo stejný den v měsíci (např. první

neděle v měsíci) a v tento den užíjte tabletu přípravku Bonviva. Zvolte den, který nejlépe vyhovuje Vašemu běžnému režimu.

- Tabletou Bonviva užíjte **po předchozím lačnění, které trvalo alespoň 6 hodin**, během kterých jste nic nejedl(a) ani nepil(a), s výjimkou vody.
- Užíjte Vaši tabletu Bonviva
 - **hned jak ráno vstanete z postele a**
 - **předtím, než cokoli sníte nebo vypijete** (tedy na prázdný žaludek)
- **Zapijte tabletu plnou sklenicí vody** (alespoň 180 ml).

K zapití nepoužívejte vodu s vysokou koncentrací vápníku, ovocný džus nebo jakýkoli jiný nápoj. Pokud jsou obavy ohledně možných vysokých hladin vápníku v kohoutkové vodě (tvrdá voda), doporučuje se použít balenou vodu s nízkým obsahem minerálů.

- **Tabletu polkněte celou** – nežvýkejte ji, nekousejte ani nenechávejte rozpustit v ústech.
- **Následující hodinu (60 minut) po užití tablety**
 - **neulehejte**; pokud nezůstanete ve vzpřímené poloze (vestoje nebo vsedě), část přípravku může proniknout zpět do Vašeho jícnu



- **nic nejzte**



- **nic nepijte** (kromě vody v případě potřeby)
- **neužívejte žádné jiné léky**

- Poté co jste hodinu počkal(a), můžete si dát Vaše první denní jídlo a nápoj. Po jídle můžete klidně znovu ulehnout a vzít si jakékoli další léky, které potřebujete.

Pokračování v užívání přípravku Bonviva

Je důležité užívat Bonvivu každý měsíc tak dlouho, jak Vám ji Váš lékař bude předepisovat. Po 5 letech užívání přípravku Bonviva se, prosím, zeptejte svého lékaře, zda máte pokračovat v užívání přípravku Bonviva.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Bonviva, než jste měl(a)

Pokud jste omylem užila více než jednu tabletu, **vypijte plnou sklenici mléka a okamžitě vyhledejte svého lékaře.**

Nesnažte se vyvolat zvracení a neulehejte – přípravek Bonviva by mohl podráždit Váš jícen.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Bonviva

- Jestliže jste ve zvolený den ráno zapomněl(a) svoji tabletu užít, **neberte si tabletu později během dne.**
Najděte si v kalendáři den, kdy si vezmete další dávku.

- Jestliže jste ve zvolený den zapomněl(a) užít tabletu a pokud Vám do další dávky zbývá jen 1 až 7 dní...

Nikdy neužívejte dvě tablety přípravku Bonviva během jednoho týdne. Vyčkejte do další dávky a tu užijte, jak jste zvyklý(á); pak pokračujte v užívání jedné tablety měsíčně v den, který máte vyznačen v kalendáři.

- Jestliže jste ve zvolený den zapomněl(a) užít tabletu a pokud Vám do další dávky zbývá více než 7 dní...
Měl(a) byste užít tabletu následující den ráno poté, co jste si vzpomněl(a), poté pokračujte v užívání jedné tablety měsíčně v den, který máte vyznačen v kalendáři.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to ihned zdravotní sestře nebo lékaři – je možné, že budete potřebovat akutní lékařské ošetření:

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- závažná bolest na hrudníku, prudká bolest po polykání jídla nebo pití, těžká nevolnost nebo zvracení, potíže s polykáním. Můžete mít závažný zánět jícnu/trávicí trubice s možnými bolavými místy nebo zúžením jícnu/trávicí trubice.

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1000):

- svědění, otok obličeje, rtů, jazyka a hrdla, s obtížným dýcháním
- přetrvávající bolest a zánět oka
- nová bolest, slabost nebo nepříjemné pocity v oblasti stehna, kyčle nebo třísla. Můžete mít časné známky možné neobvyklé zlomeniny stehenní kosti.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10000):

- bolest nebo bolavé místo v ústech nebo čelisti. Můžete mít časné známky závažných potíží s čelistí (nekrózy (mrtvé kostní tkáň) v čelistní kosti)
- poraďte se se svým lékařem, pokud máte bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v uchu
- závažná, možno život ohrožující, alergická reakce
- závažné nežádoucí kožní reakce.

Další možné nežádoucí účinky

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- bolest hlavy
- pálení žáhy, nepříjemné polykání, bolest žaludku nebo břicha (může být z důvodu zánětu žaludku), porucha trávení, nevolnost, průjem (řídka stolice)
- křeče svalů, ztuhlost kloubů a končetin
- příznaky podobné chřipce, včetně horečky, třesu a chvění, člověk se celkově necítí dobře, bolesti kostí a bolesti svalů a kloubů. Pokud Vás kterýkoli z těchto účinků začne obtěžovat nebo trvá více než několik dní, sdělte to zdravotní sestře nebo lékaři.
- vyrážka.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- závratě
- plynatost (větry, pocit nadýmání)
- bolest zad

- pocit únavy a vyčerpanosti
- záchvaty astmatu.
- příznaky nízké hladiny vápníku v krvi (hypokalcemie) včetně svalových křečí nebo spasmů a/nebo pocitu mravenčení v prstech nebo kolem úst

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1000):

- zánět dvanácterníku (první části tenkého střeva) způsobující bolest žaludku
- kopřivka.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Bonviva uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Bonviva obsahuje

- Léčivou látkou je acidum ibandronicum. Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg kyseliny ibandronové (ve formě monohydrátu natrium-ibandronátu).
- Dalšími složkami jsou:

jádro tablety: monohydrát laktózy, povidon, mikrokrytalická celulóza, krosповidon, kyselina stearová, koloidní bezvodý oxid křemičitý

potahová vrstva tablety: hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), mastek, makrogol 6000

Jak přípravek Bonviva vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety Bonviva jsou bílé až bělavé, oválného tvaru označené „BNVA“ na jedné straně a „150“ na druhé straně. Tablety jsou dodávány v blistrech obsahujících 1 tabletu nebo 3 tablety.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dánsko

Výrobce

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

PLÁN UŽÍVÁNÍ PŘÍPRAVKU BONVIVA

Dávkování přípravku Bonviva je jedna tableta měsíčně. Vyberte si den, který si snadno zapamatujete:

- stejné datum v každém měsíci (např. vždy první den měsíce)
- nebo stejný den v měsíci (např. každou první neděli v měsíci).

Je důležité užívat přípravek Bonviva každý měsíc.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Bonviva 3 mg injekční roztok Acidum ibandronicum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Bonviva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bonviva používat
3. Jak se přípravek Bonviva používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Bonviva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Bonviva a k čemu se používá

Přípravek Bonviva patří do skupiny léčivých přípravků zvaných bisfosfonáty. Obsahuje léčivou látku kyselinu ibandronovou.

Přípravek Bonviva může zvrátit kostní ztráty zastavením dalších ztrát kosti a zvýšením kostní hmoty u většiny žen, které jej užívají, a to i přesto, že ženy nemusí vidět nebo pociťovat rozdíl. Přípravek Bonviva může pomoci snížit riziko zlomenin kostí (fraktur). Toto snížení zlomenin bylo prokázáno u páteře (obratlů), ale ne u kyčelní kosti.

Přípravek Bonviva Vám byl předepsán k léčbě postmenopauzální osteoporózy, neboť je u Vás zvýšené riziko výskytu zlomenin. Osteoporóza znamená řídnutí a slábnutí kostí, běžně se vyskytuje u žen po menopauze. V období menopauzy přestávají vaječníky tvořit ženský pohlavní hormon, estrogen, který pomáhá udržovat kostní skelet v dobrém stavu. Čím dříve žena dosáhne menopauzy, tím vyšší je u ní riziko zlomenin z důvodu osteoporózy.

Další faktory, které mohou zvyšovat riziko zlomenin, zahrnují:

- nedostatečný přívod vápníku a vitamínu D v potravě
- kouření cigaret nebo nadměrné pití alkoholu
- nedostatek pohybu nebo jiné fyzické aktivity zatěžující skelet
- výskyt osteoporózy v rodině

Zdravý životní styl Vám rovněž pomůže, aby pro Vás byla léčba co možná nejpřínosnější. Znamená to:

- příjem vyvážené potravy bohaté na vápník a vitamín D
- pravidelnou chůzi nebo cvičení zatěžující skelet
- nekouřit a nepít nadměrné množství alkoholu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bonviva používat

Nepoužívejte přípravek Bonviva

- **pokud máte, nebo jste měl(a) sníženou hladinu vápníku v krvi.** Prosím, konzultujte tuto skutečnost s Vaším lékařem
- jestliže jste alergický(á) na kyselinu ibandronovou nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)

Upozornění a opatření

U pacientů s osteoporózou léčených přípravkem Bonviva byl v poregistračním sledování ve velmi vzácných případech hlášen nežádoucí účinek nazývaný osteonekróza čelisti (poškození čelistní kosti). Ke vzniku osteonekrózy čelisti může dojít i po ukončení léčby.

Je důležité se pokusit zabránit vzniku osteonekrózy čelisti, protože jde o bolestivé onemocnění, které může být obtížně léčitelné. Za účelem snížení rizika vzniku osteonekrózy čelisti máte dodržovat některá opatření.

U pacientů dlouhodobě léčených ibandronátem byly také hlášeny atypické zlomeniny jiných dlouhých kostí, např. loketní a holenní. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním poranění nebo i bez něj a u některých pacientů se na postiženém místě objeví bolest ještě před vznikem úplné zlomeniny.

Před zahájením léčby informujte lékaře/zdravotní sestru (zdravotního pracovníka), jestliže:

- máte jakékoliv případné problémy v ústní dutině nebo se zuby, jako je nedostatečná zubní hygiena, onemocnění dásní nebo máte plánované trhání zubu
- nepodstupujete pravidelné zubní prohlídky nebo jste dlouho neabsolvoval(a) zubní prohlídku
- kouříte (kouření může zvýšit riziko zubních problémů)
- jste se v minulosti léčil(a) bisfosfonátem (látka používaná k léčbě nebo prevenci kostních poruch)
- užíváte léčivé přípravky nazývané kortikosteroidy (jako je prednisolon nebo dexamethason)
- máte nádorové onemocnění.

Lékař Vás může požádat, abyste před zahájením léčby přípravkem Bonviva absolvoval(a) zubní prohlídku.

Po dobu léčby máte dodržovat správnou ústní hygienu (včetně pravidelného čištění zubů) a absolvovat pravidelné zubní prohlídky. Pokud nosíte zubní protézu, ujistěte se, že Vám dobře sedí. Jestliže se léčíte se zuby nebo plánujete zubní chirurgický zákrok (např. trhání zubu), informujte o zubní léčbě lékaře a sdělte stomatologovi, že užíváte přípravek Bonviva.

V případě jakýchkoliv problémů v ústní dutině nebo se zuby, jako je uvolněný zub, bolest nebo otok nebo nehojící se léze nebo výtok, se okamžitě obraťte na lékaře a stomatologa, protože by se mohlo jednat o příznaky osteonekrózy čelisti.

Některé osoby musí být při používání přípravku Bonviva obzvlášť opatrné. Před použitím přípravku Bonviva se poradte se svým lékařem:

- Pokud máte nebo jste někdy měl(a) potíže s ledvinami, selhání ledvin, pokud jste někdy podstoupil(a) dialýzu nebo trpíte jiným onemocněním, které může ovlivňovat Vaše ledviny
- Jestliže Vám byla prokázána porucha metabolismu minerálů (jako je nedostatek vitamínu D)
- Pokud dostáváte přípravek Bonviva, měl(a) byste užívat doplňky obsahující vápník a vitamín D. Pokud je nemůžete užívat, měl(a) byste informovat svého lékaře
- Pokud máte srdeční obtíže a Váš lékař Vám doporučil omezit denní příjem tekutin.

U pacientů léčených kyselinou ibandronovou v intravenózní formě byly hlášeny případy závažné alergické reakce, někdy končící úmrtím.

Okamžitě oznamte svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků, jako je zkrácení dechu/obtížné dýchání, pocit tísně v krku, otok jazyka, závrať, pocit ztráty vědomí, zčervenání nebo otok obličeje, vyrážka na těle, nevolnost a zvracení (viz bod 4).

Děti a dospívající

Přípravek Bonviva nesmí být používán u dětí nebo dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Bonviva

Informujte svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Přípravek Bonviva je určen pouze pro ženy v postmenopauze a nesmí ho užívat ženy, které stále mohou otěhotnět.

Neužívejte přípravek Bonviva, jestliže jste těhotná nebo kojíte.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Můžete řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje, protože lze předpokládat, že přípravek Bonviva nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Bonviva obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce (3 ml), tzn. že je v podstatě “bez sodíku”.

3. Jak se přípravek Bonviva používá

Doporučené dávkování přípravku Bonviva ve formě intravenózních injekcí je 3 mg (1 předplněná injekční stříkačka) jedenkrát za 3 měsíce.

Injekce podává lékař nebo vyškolený zdravotnický personál do žíly. Injekce přípravku Bonviva si neaplikujte sami.

Injekční roztok přípravku Bonviva musí být podán výhradně do žíly, nikoli do jiné části těla.

Další používání přípravku Bonviva

Pro dosažení maximálního účinku léčby je důležité pokračovat v aplikaci injekcí každé tři měsíce tak dlouho, jak Vám je Váš lékař bude předepisovat. Bonviva může léčit osteoporózu pouze po dobu, po kterou budete podstupovat léčbu, přestože nemusíte zaznamenat či pociťovat rozdíl. Po 5 letech užívání přípravku Bonviva se, prosím, zeptejte svého lékaře, zda máte pokračovat v užívání přípravku Bonviva.

Rovněž byste měl(a) užívat potravinové doplňky obsahující vápník a vitamín D, tak jak Vám doporučí lékař.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Bonviva, než jste měl(a)

Může se stát, že budete mít nízkou hladinu vápníku, fosforu nebo hořčíku v krvi. Váš lékař podnikne odpovídající kroky k nápravě změn a může Vám dát injekci obsahující zmíněné minerály.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Bonviva

Měl(a) byste si co nejdříve sjednat novou návštěvu lékaře, který Vám dá další injekci. Poté budete opět dostávat injekce vždy po 3 měsících od data poslední injekce, kterou jste dostal(a).

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, sdělte to ihned zdravotní sestře nebo lékaři – je možné, že budete potřebovat akutní lékařské ošetření:

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1000):

- svědění, otok obličeje, rtů, jazyka a hrdla, s obtížným dýcháním
- přetrvávající bolest a zánět oka (pokud je dlouhotrvající)
- nová bolest, slabost nebo nepříjemné pocity v oblasti stehna, kyčle nebo třísla. Můžete mít časné známky možné neobvyklé zlomeniny stehenní kosti.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10000):

- bolest nebo bolavé místo v ústech nebo čelisti. Můžete mít časné známky závažných potíží s čelistí (nekrózy (mrtvé kostní tkáň) v čelistní kosti)
- poraďte se se svým lékařem, pokud máte bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v uchu
- závažná, možno život ohrožující, alergická reakce (viz bod 2)
- závažné nežádoucí kožní reakce.

Další možné nežádoucí účinky

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- bolest hlavy
- bolest žaludku (jako je gastritida) nebo bolest břicha, porucha trávení, nevolnost, průjem (řídka stolice) nebo zácpa
- bolest svalů, kloubů nebo zad
- pocit únavy a vyčerpání
- příznaky podobné chřipce, včetně horečky, třesu a chvění, člověk se celkově necítí dobře, bolesti kostí a bolesti svalů a kloubů. Pokud Vás kterýkoli z těchto účinků začne obtěžovat nebo trvá více než několik dní, sdělte to zdravotní sestře nebo lékaři
- vyrážka.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- zánět žil
- bolest nebo poranění v místě vpichu
- bolest kostí
- pocit slabosti
- záchvaty astmatu.
- příznaky nízké hladiny vápníku v krvi (hypokalcemie) včetně svalových křečí nebo spasmů a/nebo pocitu mravenčení v prstech nebo kolem úst

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1000):

- kopřivka.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Bonviva uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a na injekční stříkačce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Zdravotník, který aplikuje injekci, musí zlikvidovat nevyužitý zbývající roztok a odložit injekční stříkačku a injekční jehlu do příslušné nádoby na odpad.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Bonviva obsahuje

- Léčivou látkou je acidum ibandronicum. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 3 mg kyseliny ibandronové ve 3 ml roztoku (ve formě monohydrátu natrium-ibandronátu).
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný, kyselina octová, trihydrát kyseliny octové a voda na injekci.

Jak přípravek Bonviva vypadá a co obsahuje toto balení

Injekční roztok 3 mg přípravku Bonviva je čirý bezbarvý roztok, který je dodáván v předplněných injekčních stříkačkách. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 3 ml roztoku. Přípravek Bonviva je dodáván v balení po 1 předplněné injekční stříkačce s 1 injekční jehlou nebo v balení po 4 předplněných injekčních stříkačkách se 4 injekčními jehlami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována: {měsíc/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

INFORMACE PRO ZDRAVOTNÍKY

Další informace jsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku.

Aplikace přípravku Bonviva 3 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce:

Bonviva 3 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce musí být aplikován intravenózně během 15 - 30 vteřin.

Roztok je dráždivý, proto je důležité přísně dodržovat intravenózní způsob podání. V případě neúmyslné aplikace roztoku do tkáně v okolí žíly může u pacienta dojít k lokálnímu podráždění, bolestivosti a zánětu místa vpichu.

Přípravek Bonviva 3 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce **nesmí** být mísen s jinými roztoky s obsahem vápníku (např. s Ringer laktátovým roztokem, kalcium heparinem) ani s jinými intravenózně podávanými léčivými přípravky. V případě, že je přípravek Bonviva podán za využití již zavedené i.v. infuzní sestavy, může být k infuzi použit pouze fyziologický roztok nebo roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%).

Vynechání dávky:

Při vynechání dávky by injekce měla být aplikována co možná nejdříve. Další injekce by měly být podávány každé 3 měsíce od data poslední injekce.

Předávkování:

K dispozici nejsou žádné specifické údaje o léčbě předávkování přípravkem Bonviva.

Podle dostupných údajů může intravenózní předávkování touto třídou sloučenin vést k hypokalcemii, hypofosfatemii a hypomagnezemií, které jsou příčinou parestézie. V závažných případech je možné podat intravenózní infuzi odpovídajících dávek kalcium glukonátu, fosfátu draselného nebo sodného a magnézium sulfátu.

Obecné údaje:

Bonviva 3 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, stejně jako další bisfosfonáty podávané intravenózně, může vyvolat přechodné snížení hladin vápníku v krevním séru.

Je třeba provést vyšetření na hypokalcemii a další poruchy kostního a minerálního metabolismu, které by měly být léčeny před zahájením injekčního podávání přípravku Bonviva. U všech pacientů je důležitý příjem vápníku a vitamínu D v přiměřeném množství. Všichni pacienti musí dostávat potravinové doplňky obsahující vápník a vitamín D.

Pacienti současně trpící onemocněním ledvin nebo užívající léčivé přípravky, které potenciálně mohou mít nežádoucí účinky na ledviny, by měli být během léčby pravidelně kontrolováni v souladu s postupy správné lékařské praxe.

Veškerý nepoužitý injekční roztok, injekční stříkačka a injekční jehla musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

PŘÍLOHA IV
Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) pro kyselinu ibandronovou, natrium-ibandronát dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje o hypokalcemii ze spontánních hlášení, včetně v některých případech blízké časové souvislosti, tzv. pozitivního dechallenge (vymizení reakce po vysazení a/nebo snížení dávky přípravku) a skutečnosti, že hypokalcemie je identifikovaným rizikem pro kyselinu ibandronovou, se výbor PRAC domnívá, že existuje příčinný vztah mezi kyselinou ibandronovou a hypokalcemií. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku pro přípravky obsahující kyselinu ibandronovou (indikace pro osteoporózu (přípravek Bonviva)) mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Bod 4.8 Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) je změněn přidáním nežádoucího účinku hypokalcemie s frekvencí méně často. Příbalová informace je aktualizována odpovídajícím způsobem.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kyseliny ibandronové, natrium-ibandronátu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících kyselinu ibandronovou, ibandronát sodný, zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.