

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: Obsahuje 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

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

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

Pacienti se zhoršenou funkcí jater

Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Starší populace

Žádná úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Přípravek Bonviva nemá u dětí příslušné užití, proto nebyl přípravek Bonviva u pediatrické populace studován.

Způsob podání

K perorálnímu podání.

Tablety je nutno polykat celé a zapít sklenicí čisté vody (180 až 240 ml), pacient přitom musí sedět nebo stát ve vzpřímené poloze. Po dobu 1 hodiny po požití přípravku Bonviva pacienti nesmějí ulehnout. Přípravek Bonviva lze zapíjet pouze čistou vodou. Zde je nutné upozornit, že některé minerální vody mohou obsahovat vyšší koncentrace vápníku a proto nesmí být používány. Pacienti by neměli 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 tohoto přípravku
- Hypokalcémie
- 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

Hypokalcémie

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

Gastrointestinální poruchy

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 léky (NSAIDS), je třeba dbát zvýšené opatrnosti při jejich současném užívání.

Osteonekróza čelisti

U pacientů s onkologickým onemocněním, v jejichž léčebném režimu byly zahrnuty zejména intravenózně podávané bisfosfonáty, byl hlášen výskyt osteonekrózy čelisti, zpravidla spojený s extrakcí zubu a/nebo lokální infekcí (včetně osteomyelitidy). Mnozí z těchto pacientů byli také léčeni chemoterapií a kortikosteroidy. Osteonekróza čelisti byla také hlášena u pacientů s osteoporózou, kterým byly bisfosfonáty podávány perorálně.

Před zahájením léčby bisfosfonáty by měla být u pacientů se souběžnými rizikovými faktory (např. onkologické onemocnění, chemoterapie, radioterapie, podávání kortikosteroidů, špatná ústní hygiena) zvážena nutnost zubní prohlídky včetně odpovídajících preventivních zásahů.

Pokud je to u těchto pacientů možné, neměly by být v průběhu léčby prováděny jakékoliv invazivní stomatologické zásahy. Stav pacientů, u nichž dojde v průběhu léčby bisfosfonáty k rozvoji osteonekrózy čelisti, by se z důvodu stomatologické operace mohl zhoršit. Nejsou k dispozici žádné údaje, které by nasvědčovaly tomu, že přerušení léčby bisfosfonáty snižuje riziko výskytu osteonekrózy čelisti. Klinické posouzení stavu každého pacienta ošetřujícím lékařem na základě individuálního hodnocení poměru přínosu léčby vůči riziku, by mělo být vodítkem ke stanovení léčebného plánu.

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 traumatem a u některých pacientů se mohou projevovat bolestí ve stehně nebo třísle, často spolu s rysy únavové zlomeniny na zobrazovacích vyšetřeních, týdny až měsíce před manifestací kompletní zlomeniny femuru. 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, boku nebo třísla, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit s ohledem na možnou inkompletní zlomeninu femuru.

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

Pacienti trpící vážnými 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

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 a jiné polyvalentní kationty (jako jsou hliník, hořčík, železo), včetně mléka.

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).

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.

Metabolické interakce nejsou pravděpodobné, protože kyselina ibandronová neinhibuje hlavní lidské jaterní izoenzymy P450 a bylo prokázáno, že u potkanů neindukuje jaterní systém cytochromu P450. Navíc vazba na plazmatické proteiny činí přibližně 85 % - 87 % (prokázáno *in vitro* při terapeutických koncentracích) a tudíž potenciál pro interakce s jinými léčivými přípravky způsobené vytěsněním z vazby je nízký. Kyselina ibandronová se vylučuje pouze ledvinami a nepodléhá žádné biotransformaci. Sekretorická cesta pravděpodobně nezahrnuje známé acidické nebo bazické transportní systémy zapojené do vylučování jiných aktivních látek.

Ve studii (BM 16549) trvající dva roky, která byla prováděna u postmenopauzálních žen s osteoporózou současně užívajících aspirin nebo NSAIDs, byl výskyt účinků přípravku na horní část gastrointestinálního traktu po jednom i dvou letech užívání obdobný u pacientek užívajících kyselinu ibandronovou v dávce 2,5 mg jednou denně, stejně jako při užívání dávky 150 mg jednou měsíčně.

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 kyselinu 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.

Farmakokinetické interakční studie u postmenopauzálních žen neprokázaly žádné interakce s tamoxifenem nebo hormonální substituční terapií (estrogeny).

Žádné interakce nebyly pozorovány při současném podávání s melphalanem/prednisolonem u pacientů s mnohočetným myelomem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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 by neměl 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 by neměl 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

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost perorální léčby kyselinou ibandronovou 2,5 mg při podávání jednou denně byla posuzována u 1251 pacientů léčených ve 4 placebem kontrolovaných klinických studiích, s převážnou většinou pacientů pocházejících z klíčové tříleté studie zlomenin (MF4411). Celkový bezpečnostní profil kyseliny ibandronové 2,5 mg při podávání jednou denně byl ve všech těchto studiích obdobný jako u placeba.

V klinické studii (BM 16549) trvající dva roky, která byla prováděna u postmenopauzálních žen s osteoporózou, bylo zjištěno, že celková bezpečnost přípravku Bonviva při podávání 150 mg jednou měsíčně a při podávání kyseliny ibandronové 2,5 mg jednou denně je obdobná. Celkový podíl pacientek, u nichž došlo k výskytu nežádoucích účinků během užívání přípravku Bonviva 150 mg jednou měsíčně, byl 22,7 % po jednom roce a 25,0 % po dvou letech. Většina nežádoucích účinků byla mírného až středního stupně intenzity a ve většině případů nedošlo k ukončení léčby.

Nejčastěji zaznamenaným nežádoucím účinkem byla artralgie.

Nežádoucí účinky, které vyšetřující lékaři považovali za kauzální ve vztahu k přípravku Bonviva, jsou shrnuty níže podle třídy orgánových systémů.

Frekvence výskytu jsou definovány jako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle 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
Poruchy imunitního systému			Reakce přecitlivělosti	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať		
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	

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

*Viz další informace níže

†Identifikovány po uvedení přípravku na trh

Gastrointestinální nežádoucí příhody

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

Přechodně trvající příznaky chřipkového typu byly hlášeny při podávání přípravku Bonviva v dávce 150 mg jednou měsíčně, obvykle ve spojitosti s podáním první dávky. Celkově se jednalo o krátkodobé příznaky mírné až střední intenzity, které odezněly během pokračující léčby bez dalších opatření. 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

Osteonekróza čelisti byla hlášena u pacientů léčených bisfosfonáty. Většina těchto hlášení se vztahovala k pacientům s onkologickým onemocněním, ale podobné případy byly také hlášeny u pacientů léčených z důvodu osteoporózy. Osteonekróza čelisti je zpravidla spojována s extrakcí zubu a/nebo lokální infekcí (včetně osteomyelitidy). Diagnóza onkologického onemocnění, chemoterapie, radioterapie, léčba kortikosteroidy a špatná ústní hygiena jsou také považovány za rizikové faktory (viz bod 4.4).

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.

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 hypokalcémii. 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: Léčiva 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, dvojité 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 % ($p=0,005$) pacientek užívajících přípravek Bonviva 150 mg jednou měsíčně ke zvýšení BMD bederní páteře na vstupní nebo vyšší hodnotu (odpověď na léčbu), u pacientek 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 % ($p=0,004$) pacientek a ve skupině léčené kyselinou ibandronovou 2,5 mg jednou denně odpovídalo na léčbu 86,4 % pacientek.

Pokud jde o BMD celého proximálního femuru, došlo po jednom roce léčby u 90,0 % ($p<0,001$) pacientek užívajících přípravek Bonviva 150 mg jednou měsíčně a u 76,7 % pacientek 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 v postupném 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 kosti a neprokázala žádné známky porušené mineralizace.

Pediatrická populace

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 čistá 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.

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 clearanci 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

Neexistují žádné údaje o farmakokinetice kyseliny ibandronové při podávání 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

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

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

Potah 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 velikost 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

Všechn nepoužitý 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

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

23 .02. 2004/23. 2. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 7. 2011

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny 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 3,375 mg natrii ibandronas monohydricus) ve 3 ml roztoku.

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

Pomocné látky: Sodík (méně než 1 mmol na dávku).

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

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

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.

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

Pacienti se zhoršenou funkcí jater

Úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Starší populace

Žádná úprava dávky není nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

U dětí nemá příslušné užití, proto nebyl přípravek Bonviva u pediatrické populace studován.

Způsob podání

K intravenóznímu podání.

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na ibandronovou kyselinu nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku
- Hypokalcémie

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.

Hypokalcémie

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 hypokalcémie. 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.

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 traumatem a u některých pacientů se mohou projevovat bolestí ve stehně nebo třísele, často spolu s rysy únavové zlomeniny na zobrazovacích vyšetřeních, týdny až měsíce před manifestací kompletní zlomeniny femuru. 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, boku nebo třísla, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit s ohledem na možnou inkompletní zlomeninu femuru.

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).

Osteonekróza čelisti

U pacientů s onkologickým onemocněním, v jejichž léčebném režimu byly zahrnuty zejména intravenózně podávané bisfosfonáty, byl hlášen výskyt osteonekrózy čelisti, zpravidla spojovaný s extrakcí zubu a/nebo lokální infekcí (včetně osteomyelitidy). Mnozí z těchto pacientů byli také léčeni chemoterapií a kortikosteroidy. Osteonekróza čelisti byla také hlášena u pacientů s osteoporózou, kterým byly bisfosfonáty podávány perorálně.

Před zahájením léčby bisfosfonáty by měla být u pacientů se souběžnými rizikovými faktory (např. onkologické onemocnění, chemoterapie, radioterapie, podávání kortikosteroidů, špatná ústní hygiena) zvážena nutnost zubní prohlídky včetně odpovídajících preventivních zásahů.

Pokud je to u těchto pacientů možné, neměly by být v průběhu léčby prováděny jakékoliv invazivní stomatologické zásahy. Stav pacientů, u nichž dojde v průběhu léčby bisfosfonáty k rozvoji osteonekrózy čelisti, by se z důvodu stomatologické operace mohl zhoršit. Nejsou k dispozici žádné údaje, které by nasvědčovaly tomu, že přerušení léčby bisfosfonáty snižuje riziko výskytu osteonekrózy čelisti. Klinické posouzení stavu každého pacienta ošetřujícím lékařem na základě individuálního hodnocení poměru přínosu léčby vůči riziku, by mělo být vodítkem ke stanovení léčebného plánu.

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. Navíc vazba na plazmatické proteiny činí přibližně 85 % - 87 % (prokázáno *in vitro* při terapeutických koncentracích kyseliny ibandronové) a tudíž potenciál pro interakce s dalšími léčivými přípravky způsobené vytěsněním z vazby je nízký. Kyselina ibandronová se vylučuje pouze ledvinami a nepodléhá žádné biotransformaci. Sekretorická cesta pravděpodobně nezahrnuje známé acidické nebo bazické transportní systémy zapojené do vylučování jiných aktivních látek.

Farmakokinetické interakční studie u postmenopauzálních žen prokázaly, že neexistuje žádný potenciál interakcí s tamoxifenem nebo hormonální substituční léčbou (estrogen).

Při současném podávání melfalanu/prednisolonu u pacientů s mnohočetným myelomem nebyly pozorovány žádné interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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 by neměl 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 by neměl 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

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost perorální léčby kyselinou ibandronovou 2,5 mg při podávání jednou denně byla posuzována u 1251 pacientů léčených ve 4 placebem kontrolovaných klinických studiích, s převážnou většinou pacientů pocházejících z klíčové tříleté studie zlomenin (MF4411). Celkový bezpečnostní profil kyseliny ibandronové 2,5 mg jednou denně byl ve všech těchto studiích obdobný jako u placeba.

V klíčové dvouleté studii prováděné u postmenopauzálních žen s osteoporózou (BM16550) byla celková bezpečnost při intravenózním podávání přípravku Bonviva v dávce 3 mg jednou za 3 měsíce obdobná jako při perorálním podávání kyseliny ibandronové 2,5 mg jednou denně. Celkový podíl pacientek, u nichž se projeví nežádoucí účinky, byl 26 % resp. 28,6 % u přípravku Bonviva 3 mg injekce podávaného každé 3 měsíce po dobu jednoho respektive dvou roků. Většina nežádoucích účinků byla mírného až středního stupně intenzity. Nežádoucí účinky ve většině případů neměly za následek ukončení léčby.

Nejčastěji zaznamenaným nežádoucím účinkem byly chřipkovité příznaky.

Nežádoucí účinky, které vyšetřující lékaři považovali za kauzální ve vztahu k přípravku Bonviva, jsou shrnuty níže podle třídy orgánových systémů.

Frekvence výskytu jsou definovány jako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle 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
Poruchy imunitního systému			Reakce přecitlivělosti	
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	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest, bolest zad	Bolest kostí	Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru† (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů)	Osteonekróza čelisti*†

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
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

Onemocnění podobné chřipce

Při podávání přípravku Bonviva ve formě intravenózních injekcí v dávce 3 mg jednou za 3 měsíce byly hlášeny přechodně trvající příznaky chřipkového typu, typicky ve spojitosti s podáním první dávky.

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. Celkově se jednalo o krátkodobé příznaky mírné až střední intenzity, které odezněly během pokračující léčby bez dalších opatření.

Osteonekróza čelisti

Osteonekróza čelisti byla hlášena u pacientů léčených bisfosfonáty. Většina těchto hlášení se vztahovala k pacientům s onkologickým onemocněním, ale podobné případy byly také hlášeny u pacientů léčených z důvodu osteoporózy. Osteonekróza čelisti je zpravidla spojována s extrakcí zubu a/nebo lokální infekcí (včetně osteomyelitidy). Diagnóza onkologického onemocnění, chemoterapie, radioterapie, léčba kortikosteroidy a špatná ústní hygiena jsou také považovány za rizikové faktory (viz bod 4.4).

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.

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 hypokalcémii, hypofosfatémii a hypomagneziémii. 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: Léčiva 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 kostí 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 zváženo 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 % pacientek, 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 % pacientek, kterým byla perorálně podávána dávka 2,5 mg jednou denně ($p=0,002$). Po dvou letech léčby byla u 92,8 % pacientek, jimž byly aplikovány 3 mg injekce jedenkrát za 3 měsíce a u 84,7 % pacientek 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 % pacientek, kterým byly aplikovány injekce 3 mg jedenkrát za 3 měsíce v porovnání se 75,1 % pacientek, 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 % pacientek, jimž byly aplikovány 3 mg injekce jedenkrát za 3 měsíce a u 77,0 % pacientek léčených dávkou 2,5 mg perorálně jednou denně ($p=0,004$).

Podíl pacientek, 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 % pacientek ve skupině léčené 3 mg injekcemi jedenkrát za 3 měsíce a u 68,8 % pacientek ve skupině léčené dávkou 2,5 mg perorálně jednou denně ($p=0,001$).

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 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.

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)
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)

	Placebo (N=974)	Kyselina ibandronová 2,5 mg jednou denně (N=977)
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 v 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

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 kosti 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.

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 (CL_{cr} 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

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

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

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 uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a velikost 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 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.

Všechny 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

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

23 .02. 2004/23. 2. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 7. 2011

Podrobné informace o tomto příprvku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>