

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BONVIVA 3 mg/3 ml solution for injection
 БОНВИВА 3 mg/3 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 3.375 mg ibandronic acid (ибандронова киселина под формата на моонатриева сол, монохидрат), еквивалентни на 3 mg ибандронова киселина в 3 ml от разтвора.

За помощните вещества виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за интравенозно приложение.

Стерилен, прозрачен, безцветен разтвор, готов за употреба, в предварително напълнени спринцовки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Терапевтични показания**

Лечение на остеопороза при жени в постменопауза за намаление на риска от вертебрални фрактури.

Ефективността при фрактури на шийката на феморалната кост не е установена.

4.2. Дозировка и метод на приложение

За интравенозно приложение.

Препоръчаната доза на Bonviva е 3 mg, приложени под формата на интравенозна инжекция в продължение на 15-30 секунди, през три месеца.

Необходимо е стриктно спазване на интравенозния път на приложение (виж раздел 4.4.).

Пациентките трябва да получават допълнително калций и витамин D (виж раздел 4.4. и раздел 4.5.).

Ако се пропусне доза, инжектирането трябва да се извърши при първа възможност. След това инжекциите трябва да се планират през 3 месеца от датата на последното инжектиране.

Пациентки с бъбречно увреждане



Не е необходимо коригиране на дозата при пациентки с леко или умерено бъбречно увреждане, когато серумният креатинин е равен или по-нисък от 200 $\mu\text{mol/l}$ (2.3 mg/dl) или клирънсът на креатинина (измерен или изчислен) е равен или по-голям от 30 ml/min.

Интравенозното приложение на Bonviva 3 mg през 3 месеца не се препоръчва при пациентки със серумен креатинин над 200 $\mu\text{mol/l}$ (2.3 mg/dl) или с клирънс на креатинина (измерен или изчислен) под 30 ml/min, поради ограничените клинични данни от клиничните изпитвания, включващи такива пациентки (виж раздел 4.4. и раздел 5.2. Фармакокинетични свойства).

Пациентки с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата (виж раздел 5.2.).

Пациентки в напреднала възраст

Не е необходимо коригиране на дозата (виж раздел 5.2.).

Деца и подрастващи

Приложението на Bonviva при пациенти от тези възрастови групи не е изследвано и продуктът не трябва да се прилага при тях.

4.3. Противопоказания

- Хипокалциемия (виж раздел 4.4.)
- Свръхчувствителност към ибандронова киселина или към някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Bonviva, както и другите бифосфонати за интравенозно приложение, може да предизвика преходно намаление на серумните нива на калция.

Хипокалциемията трябва да се коригира преди започване на лечение с Bonviva. Другите нарушения на костния и минералния метаболизъм също трябва да се лекуват ефективно преди началото на лечението с Bonviva инжекционен разтвор.

Всяки пациентки трябва да получават адекватно допълнително количество калций и витамин D.

Необходимо е стриктно придържане към интравенозния път на приложение. Трябва да се внимава да не се приложи Bonviva интраартериално или паравенозно, тъй като това може да доведе до тъканно увреждане.

Пациентки със съпътстващо заболяване или медикаментозно лечение с потенциални нежелани ефекти върху бъбреците трябва да се преглеждат редовно по време на лечението в съответствие с добрата медицинска практика.



Поради ограничения клиничен опит, приложението на Bonviva инжекционен разтвор при пациентки с креатининов клирънс под 30 ml/min не се препоръчва (виж раздел 4.2. и раздел 5.2.).

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Взаимодействия лекарство-лекарство

Счита се, че няма вероятност от метаболитни взаимодействия, тъй като ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и е доказано, че не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове. Освен това, свързването с плазмените протеини е приблизително 85-87% (определено *in vitro* при терапевтични концентрации) и поради тази причина вероятността от взаимодействия лекарство-лекарство, дължащи се на изместване, е малка. Ибандроновата киселина се елиминира само чрез бъбречна екскреция и не се подлага на биотрансформация. Секреторният път изглежда не включва известните системи за киселинен или алкален транспорт, участващи в екскрецията на други лекарствени вещества.

Проучванията на фармакокинетичните взаимодействия при жени в постменопауза са показали липса на потенциал за взаимодействия с тамоксифен или хормонално-заместителна терапия (естроген).

Не са наблюдавани взаимодействия при едновременно приложение с мелфалан/преднизолон при пациенти с мултиплен миелом.

4.6. Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за използването на ибандроновата киселина при бременни жени. Проучванията върху плъхове са показали известна репродуктивна токсичност (виж раздел 5.3). Не е известен потенциалният риск за хората. Bonviva не трябва да се използва по време на бременност.

Не е известно дали ибандроновата киселина се екскретира в кърмата при човека. Проучванията върху кърмещи плъхове са показали наличието на ниски нива на ибандронова киселина в кърмата след интравенозно приложение.

Bonviva не трябва да се използва по време на кърмене.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за влиянието върху способността да се шофира и да се използват машини.

4.8. Нежелани реакции

Безопасността на пероралното приложение на Bonviva 2.5 mg веднъж дневно е била оценена при 1251 пациентки, лекувани в 4 плацебо-контролирани клинични изпитвания; 73% от тези пациентки са участвали в 3-годишно клинично изпитване (MF 4411). Общият профил на безопасност на Bonviva 2.5 mg, приложен перорално веднъж дневно, във всички тези изпитвания е бил



подобен на плацебо. Общият процент болни, които са получили нежелана лекарствена реакция, т.е. нежелано събитие с възможна или вероятна причинно-следствена връзка с изпитваното лекарство, в пилотното проучване за лечение (MF 4411) е бил 19.8% за Bonviva и 17.9% за плацебо.

В пилотното едногодишно клинично изпитване при жени в постменопауза с остеопороза (BM16550) общата безопасност на инжекционния разтвор на Bonviva 3 mg и Bonviva 2.5 mg, приложен перорално веднъж дневно, е била подобна. Общият процент болни, които са получили нежелана лекарствена реакция, т.е. нежелано събитие с възможна или вероятна причинно-следствена връзка с изпитваното лекарство, е бил 26.0% за инжекционния разтвор на Bonviva 3 mg през 3 месеца и 20.4% за Bonviva 2.5 mg дневно перорално. Повечето от нежеланите лекарствени реакции са били леки до умерени. В повечето случаи нежеланата реакция не е довела до преустановяване на лечението.

В Таблица 1 са изброени нежеланите лекарствени реакции от пилотното проучване BM16550 фаза III, съобщени като възможно или вероятно свързани с изпитваното лекарство при повече от 1% пациентки, лекувани с инжекционния разтвор на Bonviva 3 mg през 3 месеца или с интравенозен разтвор на плацебо и Bonviva 2.5 mg дневно перорално. Нежеланите реакции, съобщени при пациентките, лекувани с инжекционния разтвор на Bonviva 3 mg/3 ml с еднаква или с по-малка честота от перорално лекуваните пациентки, не са включени. Таблица 1 показва също и нежеланите събития, съобщени като възможно или вероятно свързани с изпитваното лекарство при пациентките, лекувани в продължение на 3 години с Bonviva 2.5 mg дневно перорално в клиничното изпитване за фрактури (MF4411). В двете изпитвания са изброени нежеланите лекарствени реакции, които са възникнали с по-висока честота при пациентките, лекувани с Bonviva, в сравнение с пациентките с плацебо, участвали в проучване MF4411.

Таблица 1: Чести нежелани лекарствени реакции (>1/100, ≤ 1/10) в клиничното изпитване фаза III BM16550 (едногодишно изпитване) за остеопороза и клиничното изпитване фаза III MF4411 (тригодишно проучване) за фрактури, за които изследователят счита, че са поне възможно свързани с изпитваното лекарство

Система орган клас / нежелана реакция	Едногодишно изпитване (BM16550)		Тригодишно изпитване (MF4411)	
	Bonviva инж. p-p 3 mg през 3 месеца (n=469) НЛР бр. (%)	Плацебо инж. p-p + Bonviva 2.5 mg дневно p.o. (n=465) НЛР бр. (%)	Bonviva 2.5 mg дневно p.o. (n=977) НЛР бр. (%)	Плацебо (n=975) НЛР бр. (%)
Стомашно-чревни нарушения				
Коремна болка	13 (2.8)	15 (3.2)	21 (2.1)	28 (2.9)
Диспепсия	12 (2.6)	18 (3.9)	40 (4.1)	26 (2.7)
Гадене	8 (1.7)	12 (2.6)	18 (1.8)	27 (2.3)
Запек	5 (1.1)	7 (1.5)		9 (0.9)



Диария	5 (1.1)	2 (0.4)	14 (1.4)	10 (1.0)
Гастрит	5 (1.1)	4 (0.9)	7 (0.7)	5 (0.5)
Мускулно-скелетни нарушения				
Артралгия	11 (2.2)	4 (0.9)	4 (0.4)	4 (0.4)
Миалгия	8 (1.7)	4 (0.9)	18 (1.8)	8 (0.8)
Мускулно-скелетна болка	5 (1.1)	2 (0.4)	-	-
Общи системни нарушения				
Грипоподобно заболяване*	22 (4.7)	4 (0.9)	3 (0.3)	2 (0.2)
Умора	5 (1.1)	2 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.4)
Нарушения на нервната система				
Главоболие	5 (1.1)	3 (0.6)	8 (0.8)	6 (0.6)
Кожни нарушения				
Обрив	4 (0.9)	3 (0.6)	12 (1.2)	7 (0.7)

*Преходни, грипоподобни симптоми са съобщавани при пациентки, получавали интравенозно Vovviva 3 mg през 3 месеца, обикновено във връзка с първата доза. Грипоподобното заболяване включва събития, съобщавани като реакция или симптоми през острата фаза, включващи миалгия, артралгия, фебрилитет, студени тръпки, умора, гадене, загуба на апетит и болка в костите. Тези симптоми обикновено са с малка продължителност, леки до умерени по интензитет, и отзвучават при продължаване на терапията без необходимост от лечение.

Нежелани лекарствени реакции, възниквали с честота $\leq 1\%$ по време на клинично изпитване VM16650:

Нечести (>1/1000 и < 1/100)

Общи нарушения и състояния на мястото на приложение реакции на мястото на инжектиране
астения

Съдови нарушения флебит/тромбофлебит

Редки (>1/10000 и < 1/1000)

Нарушения на имунната система реакции на свръхчувствителност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан ангиоедем
оток на лицето/оток
уртикария

Лабораторни изследвания

По време на пилотното тригодишно клинично изпитване с перорално приложение на Vovviva 2.5 mg дневно (MF4411) не е намерена разлика в лабораторните изследвания при лабораторните изследвания, показателни за нарушения на чернодробна или



бъбречна функция, увреждане на хематологичната система, хипокалциемия или хипофосфатемия. Аналогично, не е отбелязана разлика между групите в пилотното едногодишно проучване с интравенозно инжектиране на Bonviva 3 mg през 3 месеца (BM16550).

4.9. Предозиране

Няма специфична информация за лечение на предозиране с Bonviva.

Въз основа на познанието за този клас съединения обаче, предозирането при интравенозно приложение може да доведе до хипокалциемия, хипофосфатемия и хипомагнезиемия. Клинично значимите намаления на серумните нива на калций, фосфор и магнезий трябва да се коригират чрез интравенозно приложение на калциев глюконат, калиев или натриев фосфат и магнезиев сулфат съответно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бифосфонати, АТС код: M05BA06

Механизъм на действие

Ибандроновата киселина е високо активен бифосфонат, принадлежащ към азот-съдържащата група бифосфонати, които действат върху костната тъкан и специфично инхибират остеокластната активност, без да повлиява директно формирането на костите. Тя не повлиява набирането на остеокластите. Ибандроновата киселина води до прогресивно нетно натрупване на костна маса и до намалена честота на фрактурите чрез повишена костна обмяна към предменопаузни нива при жени в постменопауза.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичното действие на ибандроновата киселина е инхибиране на костната резорбция. *In vivo*, ибандроновата киселина предотвратява експериментално индуцирана костна деструкция, причинена от преустановяване на функцията на половите жлези, приложението на ретиноиди, тумори или туморни екстракти. В млади (бързо растящи) плъхове ендогенната костна резорбция също е инхибирана, което води до повишение на нормалната костна маса в сравнение с нетретирани животни.

Експериментални модели на животни потвърждават, че ибандроновата киселина е високо активен инхибитор на остеокластната активност. Няма данни за увредена минерализация при растящи плъхове дори в дози над 5000 пъти по-големи от дозата, необходима за лечение на остеопорозата.

Ежедневното и интермитентно (дълги интервали без лекарство) продължително прилагане на плъхове, кучета и маймуни е било свързано с образуването на нова костна тъкан с нормално качество и същата или повишена механична здравина дори при дози в токсичните граници. При хората, ефективността на ежедневното и интермитентното приложение на ибандроновата киселина със свободен интервал от 9-10 седмици е потвърдена от клинично изпитване (M16411), по време на което Bonviva е показала ефикасност по отношение на фрактурите



На експериментални модели ибандроновата киселина предизвиква биохимични промени, показателни за дозо-зависимо инхибиране на костната резорбция, включително подтискане на биохимичните маркери в урината за разграждане на костния колаген (като дезоксипиридинолин и кръстосано-свързани N-телопептиди на колаген тип I /NTX/).

Както ежедневното, така и интермитентното (с интервал без лекарство от 9-10 седмици на тримесечие) перорално и интравенозно приложение на Bonviva при жени в постменопауза, е предизвикало биохимични промени, показателни за дозо-зависимо инхибиране на костната резорбция.

Интравенозното инжектиране на Bonviva е довело до намаление на нивата на серумния С-телопептид на алфа веригата на колаген тип I (CTX) до 3-7 дни след началото на лечението и до намаление на нивата на остеокалцин след 3 месеца.

След преустановяване на лечението е наблюдавано възвръщане към патологичната повишена скорост на костна резорбция от преди лечението, свързана с остеопорозата в постменопауза.

Хистологичното изследване на костни биопсии след две до три години на лечение на жени в постменопауза с дози Bonviva 2.5 mg перорално и интермитентно интравенозно приложение на дози до 1 mg през три месеца показва кости с нормално качество и без данни за дефекти в минерализацията.

Клинична ефективност

Bonviva инжекционен разтвор 3 mg през 3 месеца

Костна минерална плътност (BMD)

Доказано е, че Bonviva инжекционен разтвор 3 mg/3 ml, прилаган през 3 месеца, е поне толкова ефективен колкото Bonviva 2.5 mg, прилаган ежедневно перорално, в едно едногодишно двойно-сляпо, мултицентрово клинично изпитване (BM16550) за доказване на не по-нисък ефект при жени в постменопауза (1389 жени на възраст 55-80 години) с остеопороза (T-score на BMD на лумбалния отдел на гръбначния стълб под -2.5SD на изходно ниво). Всички пациентки са получавали 400 IU витамин D и 500 mg калциеви добавки дневно. В първичния анализ на ефективността (per-protocol population) средното повишение от изходното ниво на BMD на лумбалния отдел на гръбначния стълб на година 1 е било 4.8% (4.5%, 5.2%, 95% интервал на доверителност) в групата с инжектиране на 3 mg през 3 месеца (n=365) в сравнение с 3.8% (3.4%, 4.2%, 95% интервал на доверителност) в групата с перорално приложение на 2.5 mg дневно (n=377).

Освен това чрез проспективен анализ е доказано, че интравенозното приложение на Bonviva 3 mg дневно през 3 месеца е превъзхождало Bonviva 2.5 mg дневно перорално по отношение на повишението на BMD на лумбалния отдел на гръбначния стълб ($p < 0.001$). Наблюдавано е средно повишение на BMD от 2.4% и 1.8% за цялото бедро, 2.3% и 1.6% за феморалната шийка, 3.8% и 3.0% на



трохантера съответно в групите с интравенозно приложение на 3 mg през 3 месеца и 2.5 mg дневно перорално.

В групата с интравенозно инжектиране на 3 mg през 3 месеца 92.1% от пациентките са повишили или запазили BMD на лумбалния отдел на гръбначния стълб на месец 12 (т.е. са отговорили на лечението) в сравнение с 84.9% от пациентките, получавали 2.5 mg дневно перорално ($p = 0.002$). По отношение на BMD на цялото бедро 82.3% от болните, инжектирани с 3 mg през 3 месеца, са отговорили в сравнение със 75.1% от пациентките, получавали 2.5 mg дневно перорално ($p=0.02$). Процентът на пациентките, които на месец 12 са повишили или запазили BMD както на лумбалния отдел на гръбначния стълб, така и на цялото бедро, е бил 76.2% в групата с интравенозно приложение на 3 mg през 3 месеца и 67.2% в групата с перорално приложение на 2.5 mg дневно ($p = 0.007$).

Биохимични маркери на костния обмен

Клинично значимо намаление на серумните нива на СТХ е наблюдавано във всички точки на измерване. На 12 месец средните относителни промени по отношение на изходното ниво са били -58.6% в групата с интравенозно приложение на 3 mg през 3 месеца и - 62.6% в групата с 2.5 mg дневно перорално, като 64.8% от пациентките с интравенозно приложение на 3 mg през 3 месеца са идентифицирани като отговарящи (определено като намаление с повече от 50% от изходното ниво) в сравнение с 64.9% от болните, получавали перорално 2.5 mg дневно.

Въз основа на резултатите от клинично изпитване BM16550 се очаква интравенозното инжектиране на Bonviva 3 mg през 3 месеца да бъде поне толкова ефективно за предотвратяване на фрактури като схемата на лечение с Bonviva 2.5 mg дневно перорално.

Bonviva таблетки 2.5 mg дневно

При началното 3-годишно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване за фрактури (MF 4411) е доказано статистически и клинично значимо намаление на честотата на нови рентгенографски, морфометрично и клинично доказани вертебрални фрактури (таблица 2). При това проучване действието на Bonviva е било оценявано при ежедневно перорално прилагане на 2.5 mg и интермитентно прилагане на 20 mg с изследователска цел. Bonviva е приеман 60 минути преди поемането на първата храна или напитка за деня (интервал на гладуване след поемане на дозата). Изпитването е включвало жени от 55 до 80 години, които са били най-малко 5 години в постменопауза и са имали костна минерална плътност (BMD) на лумбалния отдел на гръбначния стълб -2 до -5 SD под средното за жени в пременопауза (T-score) на поне един прешлен (L1-L4) и които са прекарвали една до четири вертебрални фрактури. Всички пациентки са получавали 500 mg калций и 400 IU витамин D дневно. Ефективността е била оценявана при 2928 пациентки. Bonviva 2.5 mg при ежедневно приложение показва статистически и клинично значимо намаление на честотата на нови вертебрални фрактури. Тази схема на лечение довела до намаление на появата на нови рентгенографски доказани вертебрални фрактури с



62% ($p=0.0001$) за трите години на провеждане на изпитването. Относително намаление на риска с 61% е наблюдавано след 2 години ($p=0.0006$). Не е постигната статистически значима разлика след 1 година на лечение ($p=0.056$). Противофрактурният ефект е съответствал на продължителността на изпитването. Не са наблюдавани данни за намаляване на ефекта с времето.

Честотата на клинично доказаните вертебрални фрактури също е намаляла значимо с 49% след 3 години ($p=0.011$). Освен това, изразеният ефект върху вертебралните фрактури се отразява в статистически значимо по-малкото намаление на ръста в сравнение с плацебо ($p<0.0001$).

Таблица 2: Резултати от 3-годишно клинично изпитване за фрактури MF 4411 (% , 95% CI)

	Плацебо (n=974)	Bonviva 2.5 mg дневно (n=977)
Намаляване на относителния риск Нови морфометрично доказани вертебрални фрактури		62% (40.9, 75.1)
Честота на нови морфометрично доказани вертебрални фрактури	9.56% (7.5, 11.7)	4.68% (3.2, 6.2)
Намаление на относителния риск от клинични вертебрални фрактури		49% (14.03, 69.49)
Честота на клинични вертебрални фрактури	5.33% (3.73, 6.92)	2.75% (1.61, 3.89)
BMD – средна промяна по отношение на изходно ниво на лумбалния отдел в Година 3	1.26% (0.8, 1.7)	6.54% (6.1, 7.0)
BMD – средна промяна по отношение на изходно ниво на целия таз в Година 3	-0.69% (-0.1, -0.4)	3.36% (3.0, 3.7)

Ефектът от лечението с Bonviva е бил допълнително оценен при анализ на субпопулация болни, които на изходно ниво са имали BMD T-score в лумбалния отдел на гръбначния стълб под -2,5. Намалението на риска от вертебрални фрактури е съответствало в голяма степен на риска за общата популация.

Таблица 3: Резултати от 3-годишно клинично изпитване за фрактури MF 4411 (% , 95% CI) при пациентки с BMD T-score в лумбалния отдел на гръбначния стълб под -2,5

	Плацебо (n=587)	Bonviva 2.5 mg дневно (n=575)
Намаляване на относителния риск Нови морфометрично доказани вертебрални фрактури		59% (34.5, 74.3)
Честота на нови морфометрично доказани вертебрални фрактури	12.54% (9.53, 15.55)	5.36% (3.31, 7.41)
Намаление на относителния риск от клинични вертебрални фрактури		50% (9.49, 71.91)
Честота на клинични вертебрални фрактури	6.97% (4.67, 9.27)	3.57% (1.89, 5.24)
BMD – средна промяна по отношение на изходно ниво на лумбалния отдел в Година 3	1.13% (0.6, 1.7)	7.01% (6.5, 7.6)
BMD – средна промяна по отношение на изходно ниво на целия таз в Година 3	-0.70% (-1.1, -0.2)	



В това клинично изпитване не е наблюдавано намаление на невертебралните фрактури или на фрактурите на шийката на феморалната кост, но то не е било специално предназначено за доказване на това.

Ежедневното лечение с 2.5 mg е довело до прогресивно увеличение на BMD на вертебралните и невертебралните части на скелета.

Увеличението на BMD на лумбалния отдел на гръбначния стълб за три години в сравнение с плацебо е било 5.3% и 6.5% по отношение на изходното ниво. Увеличението за бедрената кост в сравнение с изходното ниво е било 2.8% на феморалната шийка, 3.4% за цялата бедрена кост и 5.5% за трохантера.

Биохимичните маркери за костен обмен (като СТХ в урината и серумен остеокалцин) са показали очакван модел на подтискане до пременопаузални нива и са достигнали максимално подтискане до 3-6 месеца при перорално лечение с Bonviva 2.5 mg.

Клинически значимо намаление с 50% на биохимическите маркери за костна резорбция е наблюдавано още на първия месец след началото на лечение с Bonviva 2.5 mg дневно.

5.2. Фармакокинетични свойства

Първичните фармакологични ефекти на ибандроновата киселина върху костта не са директно свързани с наличните плазмени концентрации, което се доказва от различни изследвания при животни и хора.

Плазмените концентрации на ибандронова киселина нарастват пропорционално на дозата след интравенозно приложение на 0.5 mg до 6 mg.

Резорбция

Не е приложимо.

Разпределение

След начална системна експозиция ибандроновата киселина бързо се свързва с костите или се екскретира с урината. При човека видимият краен обем на разпределение е най-малко 90 л и е изчислено, че количеството на дозата, достигащо до костите, е 40-50% от циркулиращата доза. Свързването с плазмените протеини при човека е приблизително 85% - 87% (определено *in vitro* при терапевтични концентрации на лекарството) и поради това взаимодействие от типа лекарство-лекарство, дължащо се на изместване, е малко вероятно.

Метаболизъм

Няма данни, че ибандроновата киселина се метаболизира при животните или човека.

Елиминиране



Ибандроновата киселина се елиминира от кръвообращението чрез костна абсорбция (изчислена на 40-50% при жените в постменопауза), а останалото количество се отделя непроменено през бъбреците.

Границите на наблюдавания видим полуживот са широки, видимият терминален полуживот обикновено е в границите от 10-70 часа. Тъй като изчислените стойности в голяма степен зависят от продължителността на клиничното изпитване, използваната доза и чувствителността на метода, истинският терминален полуживот вероятно е значително по-дълъг, както при другите бифосфонати. Ранните плазмени нива бързо се понижават, като достигат до 10% от максималните стойности до 3 и 8 часа след интравенозно или перорално приложение съответно.

Общият клирънс на ибандроновата киселина е нисък със средни стойности в границите на 84-160 ml/min. Бъбречният клирънс (около 60 ml/min при здрави жени в постменопауза) представлява 50-60% от общия клирънс и е свързан с креатининовия клирънс. Счита се, че разликата между видимия общ и бъбречен клирънс отразява поемането от костите.

Фармакокинетика при специални клинични ситуации

Пол

Фармакокинетиката на ибандроновата киселина е подобна при мъжете и жените.

Раса

Няма данни за клинично значими етнически разлики между азиатци и представители на бялата раса при елиминирането на ибандроновата киселина. Има много малко данни за пациенти от африкански произход.

Пациентки с бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на ибандроновата киселина при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане е в линейна зависимост от креатининовия клирънс (CLCr).

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (CLCr \geq 30 ml/min).

Индивиди с тежко бъбречно увреждане (CLCr \leq 30 ml/min), получавали ежедневно перорално 10 mg ибандронова киселина в продължение на 21 дни, са имали 2-3 пъти по-високи плазмени концентрации в сравнение с лица с нормална бъбречна функция, а общият клирънс на ибандроновата киселина е бил 44 ml/min. След интравенозно приложение на 0.5 mg общият, бъбречният и екстрареналният клирънс намаляват със съответно 67%, 77% и 50% при лица с тежко бъбречно увреждане. Не е наблюдавано обаче намаление на поносимостта, свързано с увеличение на експозицията. Поради ограничените клинични опити, приложението на Vonviva при пациентки с тежко увредена бъбречна функция не се препоръчва (виж раздел 4.2. и раздел 4.4.). Фармакокинетиката на ибандроновата киселина при пациентки с бъбречно заболяване в краен стадий е специална само при малък брой болни на хемодиализа. Поради това фармакокинетиката на ибандроновата киселина при пациентки, които не са подложени на хемодиализ, не е известна.



Поради ограничения опит, ибандроновата киселина не трябва да се прилага при всички пациентки с бъбречно заболяване в краен стадий.

Пациентки с чернодробно увреждане

Няма фармакокинетични данни за ибандроновата киселина при пациентки с чернодробно увреждане. Черният дроб не играе съществена роля за клирънса на ибандроновата киселина, тъй като тя не се метаболизира, а се отделя чрез бъбречна екскреция и поемане от костите. Поради това не е необходимо коригиране на дозата при пациентки с чернодробно увреждане.

Пациентки в напреднала възраст

При един мултивариантен анализ възрастта не е била независим фактор за нито един от всички изследвани фармакокинетични параметри. Тъй като бъбречната функция намалява с възрастта, това е единственият фактор, който трябва да се има предвид (виж раздела за бъбречно увреждане).

Деца и подрастващи

Няма данни за приложението на Vopviva в тези възрастови групи.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсични ефекти, напр. признаци на бъбречно увреждане, са наблюдавани при кучета само след експозиция, достатъчна, за да се надхвърли максималната експозиция при човека, което показва малко значение за клиничната употреба.

Мутагенност/канцерогенност:

Не са наблюдавани признаци за канцерогенен потенциал. Тестовите за генотоксичност не са показали данни за ефект на ибандроновата киселина върху генетичната активност.

Репродуктивна токсичност:

Не са провеждани специфични изследвания със схема на дозиране на 3 месеца. При изследванията с ежедневно интравенозно третиране не са намерени данни за директна фетална токсичност или тератогенни ефекти на ибандроновата киселина при плъхове и зайци. Наддаването на тегло е било забавено при поколение F₁ на плъхове. Другите нежелани ефекти на ибандроновата киселина при изследванията за репродуктивна токсичност при плъхове са били ефектите, наблюдавани при бифосфонатите като клас. Те включват намален брой имплантации, повлияване на естественото раждане (дистокия) и увеличение на висцералните вариации (синдром бъбречно легенче-уретер).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Sodium chloride, acetic acid glacial, sodium acetate, water for injections

6.2. Несъвместимости



Вопviva инжекционен разтвор не трябва да се смесва с разтвори, съдържащи калций, или други лекарства за интравенозно приложение.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

Вопviva инжекционен разтвор се продава в опаковки, съдържащи една или четири предварително напълнени спринцовки (5 ml цилиндър от стъкло тип I). Стъклените цилиндри се затварят с бутала от сива гума и сиви запушалки..

Не всички размери опаковки може да се продават.

6.6. Указания при употреба и работа с продукта

Когато продуктът се инжектира в налична система за интравенозна инфузия, инфузионният разтвор трябва да бъде физиологичен разтвор или 5% разтвор на декстроза. Това се отнася и за разтворите, които се използват за промиване на иглата и другите устройства.

Неизползваният инжекционен разтвор, спринцовката и иглата трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул."Бяло поле" 16, 1618 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

