

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-11664/19.10.05	
683/11.10.05	<i>Мел</i>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BONVIVA® 150 mg film coated tablets  
БОНВИВА 150 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ibandronic acid (ибандронова киселина под формата на натриева сол, монохидрат).

За помощните вещества виж раздел 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Бели до кремави филмирани таблетки с овална форма, с надпис "BNVA" от едната страна и "150" от другата.

## 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.

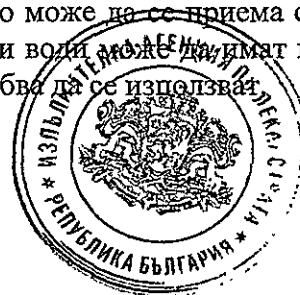
### 4.2. Дозировка и метод на приложение

За перорално приложение.

Препоръчваната доза е една филмирана таблетка от 150 мг веднъж месечно. За препоръчване е таблетката да се взема на една и съща дата всеки месец.

Bonviva трябва да се прилага след гладуване през нощта (поне в продължение на 6 часа) и 1 час преди първия прием за деня на храна или напитка (с изключение на вода) (виж раздел 4.5.) или преди перорално приемане на друго лекарство или хранителна добавка (включително калций):

- Таблетките трябва да се поглъщат цели с пълна чаша чиста вода (180 до 240 мл) при седнало или изправено положение на пациентката. Пациентката не трябва да ляга в продължение на 1 час след приема на Bonviva.
- Чистата вода е единствената напитка, която може да се приема с Bonviva. Моля, имайте предвид, че някои минерални води може да имат по-високо съдържание на калций и поради това не трябва да се използват.



- Пациентките не трябва да дъвчат или смучат таблетката поради възможността от орофарингеално разязвяване.

На пациентките трябва да се каже, че, ако пропуснат доза, трябва да вземат една таблетка Bonviva 150 мг на сутринта след като са се сетили, освен ако до следващата планирана доза не останат 7 дни. След това пациентките трябва да се върнат към прием на дозата веднъж месечно на първоначално планираната дата. Ако следващата планирана дата е до 7 дни, пациентките трябва да изчакат до следващата доза и след това да продължат да приемат по една таблетка месечно, както е планирано в началото.

Пациентките не трябва да вземат две таблетки в една и съща седмица.

При недостатъчен прием с диетата, болните трябва да получават допълнително калций и/или витамин D (виж раздел 4.4. и раздел 4.5.).

#### *Пациентки с бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациентки с леко или умерено бъбречно увреждане, когато клирънсът на креатинина е равен или по-голям от 30 мл/мин.

При креатининов клирънс под 30 мл/мин приложението на Bonviva не се препоръчва поради ограничен клиничен опит (виж раздели 4.4. и 5.2.).

#### *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 на тях продуктът не трябва да се назначава.

### **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**

Хипокалциемията трябва да се коригира преди започване на лечение с Bonviva. Другите нарушения на костния и минералния метаболизъм също трябва да се лекуват ефективно. Адекватният прием на калций и витамин D е важен за всички пациентки.

Приложението на бифосфонати е било свързано с дисфагия, езофагит и язви на хранопровода или стомаха. Поради това пациентките, особено болните с анамнеза за пролонгирано време на преминаване на храната през хранопровода, трябва да



обръщат особено внимание и трябва да могат да спазват указанията за дозиране (виж раздел 4.2.).

Лекарите трябва да внимават за признаци или симптоми на евентуална реакция от страна на хранопровода по време на лечението, а пациентките трябва да са инструктирани да преустановят приложението на Bonviva и да потърсят консултация с лекар, ако развият симптоми на езофагеално дразнене, като поява или влошаване на дисфагия, болка при преглъщане, ретростернална болка или киселини.

Тъй като нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), както и бифосфонатите, са свързани с гастроинтестинално дразнене, трябва да се внимава при едновременно лечение с Bonviva.

Поради ограничения клиничен опит, приложението на Bonviva при пациентки с креатининов клирънс под 30 мл/мин не се препоръчва (виж раздели 4.2. и 5.2.).

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие**

##### *Взаимодействия лекарство-храна*

Пероралната бионаличност на ибандроновата киселина обикновено се намалява при наличие на храна. Особено продукти, съдържащи калций и други поливалентни катиони (като алуминий, магнезий, желязо), включително мляко, могат да повлияят на резорбцията на Bonviva, което съответства на резултатите от експерименталните изследвания на животни. Поради това болните не трябва да приемат храна през нощта (поне 6 часа) преди да вземат Bonviva, като останат гладни в продължение на 1 час след приема на Bonviva.

##### *Взаимодействия лекарство-лекарство*

Има вероятност хранителните добавки, съдържащи калций, антиацидите и някои лекарства за перорално приложение, съдържащи поливалентни катиони (като алуминий, магнезий, желязо), да повлияят резорбцията на Bonviva. Поради това пациентките не трябва да приемат други перорални лекарства в продължение на най-малко 6 часа преди и 1 час след приема на Bonviva. 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 пациентки с мултиплен миелом.

При здрави мъже доброволци и жени в постменопауза интравенозно приложен ранитидин е предизвикал увеличение на бионаличността на ибандроновата киселина с около 20%, вероятно в резултат на намалената стомашна киселинност. Тъй като обаче това увеличение е било в нормалните граници на вариабилност на бионаличността на ибандроновата киселина, счита се, че не е необходимо коригиране на дозата, когато Bonviva се прилага с H<sub>2</sub>-блокери или други лекарствени вещества, които увеличават стомашното рН.



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.

По време на едно 2-годишно клинично изпитване при жени в постменопауза с остеопороза (BM 16549) честотата на събития от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт при пациентки, приемащи едновременно аспирин или НСПВС, е била подобна при болните, приемали Bonviva 2.5 мг дневно или 150 мг веднъж месечно след една и след две години.

От над 1500 пациентки, включени в клиничното изпитване BM 16549, сравняващо схемите на лечение с ежемесечен и ежедневен прием на ибандронова киселина, съответно 14% и 18% от болните са използвали хистаминови (H2) антагонисти или инхибитори на протонната помпа след една или две години. Честотата на събития от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт при болните, лекувани с Bonviva 150 мг веднъж месечно, е била подобна на тази при пациентките, приемали Bonviva 2.5 мг дневно.

#### **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 Bonviva 2.5 мг е била оценена при 1251 пациентки, лекувани в 4 плацебо-контролирани клинични изпитвания; 73% от тези болни са от пилотното 3-годишно клинично изпитване (MF4411). Общият профил на безопасност на Bonviva 2.5 мг в тези проучвания 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 едно 2-годишно клинично изпитване при жени в постменопауза с остеопороза (BM 16549) общият профил на безопасност на Bonviva 150 мг веднъж месечно и Bonviva 2.5 мг дневно е бил подобен. Общият процент на пациентките, получили нежелана лекарствена реакция, т.е. нежелано събитие с възможна или вероятна причинно-следствена връзка с изпитваното лекарство, е бил 22.7% и 25.0% за Bonviva 150 мг веднъж месечно и 21.5% и 22.5% Bonviva 2.5 мг дневно след една и две години съответно. Повечето нежелани лекарствени реакции са били леки до умерени по интензитет. В повечето случаи те не са довели до преустановяване на лечението.

В Таблица 1 и Таблица 2 са изброени нежеланите лекарствени реакции, съобщени при повече от 1% пациентки, лекувани с Bonviva 150 мг веднъж месечно или с 2.5 мг дневно по време на клиничното изпитване BM 16549 и при болни, лекувани с Bonviva 2.5 мг дневно по време на проучване MF 4411 фаза III. Таблиците показват нежеланите лекарствени реакции в двете изпитвания, които са възниквали с по-голяма честота отколкото при пациентките, получавали плацебо по време на клинично изпитване MF 4411.

Данните от първата година на клинично изпитване BM 16549 са представени в Таблица 1, а обобщените данни от двете години на BM 16549 са представени в Таблица 2.

Таблица 1: Чести нежелани лекарствени реакции ( $>1/100$ ,  $\leq 1/10$ ), съобщавани по време на клиничните изпитвания за остеопороза фаза III, считани от изследователя за възможно или вероятно свързани с лечението – данни от първата година на изпитване BM 16549 и от трите години на плацебо-контролираното клинично изпитване за фрактури MF 4411

Система орган клас / Нежелана лекарствена реакция	Данни от I година от изпитване BM 16549		Данни от 3-те години от изпитване MF 4411	
	Bonviva 150 mg веднъж месечно (n = 396) (%)	Bonviva 2.5 mg дневно (n = 395) (%)	Bonviva 2.5 mg дневно (n = 977) (%)	Плацебо (n = 975) (%)
<b>Стомашно-чревна система</b>				
Диспепсия	3.3	5.8	4.3	2.9
Гадене	3.3	3.5	1.8	2.3
Коремна болка	3.5	2.8	2.1	2.9
Диария	2.5	1.8	1.4	1.0
Метеоризъм	0.5	1.0	0.4	0.7
Гастро-езофагеална рефлуксна болест	0.5	1.0	0.4	0.1
<b>Нервна система</b>				
Главоболие	0.8	1.0	0.6	0.6



<b>Общи нарушения</b>				
Грипоподобно заболяване*	3.3	0.3	0.3	0.2
Умора	1.0	0.3	0.3	0.4
<b>Мускулно-скелетна система</b>				
Миалгия	1.5	0.3	1.8	0.8
Артралгия	1.0	0.3	0.4	0.4
<b>Кожни нарушения</b>				
Обрив	0.8	1.0	1.2	0.7

MedRA version 6.1

\*Има съобщения за преходни грипоподобни симптоми при лечение с Bonviva 150 мг веднъж месечно, обикновено свързани с първата доза. Тези симптоми обикновено са краткотрайни, леки или умерени и отзвучават при продължаване на лечението без необходимост от медикаментозно лечение. Грипоподобното заболяване включва събития, съобщавани като реакция в острата фаза или симптоми, включващи миалгия, артралгия, фебрилитет, студени тръпки, умора, гадене, загуба на апетит или болка в костите.

Таблица 2: Обобщени чести нежелани лекарствени реакции (>1/100, ≤1/10), съобщавани по време на клиничните изпитвания за остеопороза фаза III, считани от изследователя за възможно или вероятно свързани с лечението – данни от две години на изпитване VM 16549 и три години на плацебо-контролираното клинично изпитване за фрактури MF 4411

Система орган клас / Нежелана лекарствена реакция	Обобщени данни от 2 години от изпитване VM 16549		Данни от 3 години от изпитване MF 4411	
	Bonviva 150 mg веднъж месечно (n = 396) (%)	Bonviva 2.5 mg дневно (n = 395) (%)	Bonviva 2.5 mg дневно (n = 977) (%)	Плацебо (n = 975) (%)
<b>Стомашно-чревна система</b>				
Диспепсия	4.0	6.3	4.0	2.7
Гадене	3.0	3.5	1.8	2.3
Коремна болка	4.0	3.0	2.1	2.9
Диария	2.5	2.0	1.4	1.0
Гастрит	1.0	0.3	0.7	0.5
Гастро-езофагеална рефлуксна болест	0.8	1.0	0.5	0.1
Езофагит	0	1.0	0.5	0.4
<b>Нервна система</b>				
Главоболие	0.8	1.5	0.8	0.6
<b>Общи нарушения</b>				
Грипоподобно заболяване*	3.3	0.3	0.3	0.2
<b>Мускулно-скелетна система</b>				
Миалгия	1.5	0.3	1.8	0.8
Артралгия	1.0	0.5	0.4	0.4



Мускулни спазми	0.5	1.0	0.1	0.4
Мускулно-скелетна болка	1.0	0.5	0	0
Мускулно-скелетна скованост	1.0	0	0	0
<b>Кожни нарушения</b>				
Обрив	0.8	1.0	1.2	0.7

MeDRA version 7.1

\*Има съобщения за преходни грипоподобни симптоми при лечение с Bonviva 150 мг веднъж месечно, обикновено свързани с първата доза. Тези симптоми обикновено са краткотрайни, леки или умерени и отзвучават при продължаване на лечението без необходимост от медикаментозно лечение. Грипоподобното заболяване включва събития, съобщавани като реакция в острата фаза или симптоми; включващи миалгия, артралгия, фебрилитет, студени тръпки, умора, гадене, загуба на апетит или болка в костите.

#### Нежелани лекарствени реакции, възникващи с честота под 1%

Следният списък дава информация относно нежеланите лекарствени реакции, съобщени в проучване MF 4411, възникващи по-често при приложение на Bonviva 2.5 мг дневно отколкото на плацебо, и в проучване BM 16549, възникващи по-често при приложение на Bonviva 150 мг веднъж месечно отколкото на Bonviva 2.5 мг дневно.

Нечести (1/100 – 1/1000)

Стомашно-чревни нарушения:

дисфагия, повръщане, гастрит, езофагит, включително разязвявания на хранопровода или стриктури

Нарушения на нервната система:

замайване

Мускулно-скелетни и

съединително-тъканни нарушения:

болка в гърба

Редки (1/1000 – 1/10 000)

Стомашно-чревни нарушения:

дуоденит

Нарушения на имунната система:

реакции на свръхчувствителност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

ангиоедем, оток на лицето, уртикария

Пациентки с анамнеза за стомашно-чревно заболяване, включително болни с пептична язва без скорошно кръвотечение или хоспитализация, и пациентки с диспепсия или рефлукс, контролирани медикаментозно, са били включени в клиничното изпитване с приложение веднъж месечно. При тези пациентки не е отбелязана разлика в честотата на нежеланите събития от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт при схемата на лечение с Bonviva 150 мг веднъж месечно в сравнение с ежедневното приложение на 2.5 мг дневно.



### Лабораторни изследвания

В пилотното 3-годишно клинично изпитване с Bonviva 2.5 мг дневно (MF 4411) не е намерена разлика в сравнение с плацебо при лабораторните изследвания, показателни за нарушена чернодробна или бъбречна функция, увреждане на хематологичната система, хипокалциемия или хипофосфатемия. Аналогично, не са отбелязани разлики между групите в клиничното проучване BM 16549 след една и две години.

### **4.9. Предозиране**

Няма специфична информация за лечение на предозиране с Bonviva.

Въз основа на познанието за този клас съединения обаче, пероралното предозиране може да доведе до нежелани реакции от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт (като стомашно разстройство, диспепсия, езофагит, гастрит или язва) или хипокалциемия. Трябва да се даде мляко или антиациди за свързване на Bonviva, а нежеланите реакции да се лекуват симптоматично. Поради риск от дразнене на хранопровода, не трябва да се предизвиква повръщане и пациентът трябва да остане напълно изправен.

## **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, 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.

Продължителното ежедневно и интермитентно (с продължителен интервал без лекарство) 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 ибандроновата киселина при ежедневно и интермитентно приложение с интервал без лекарство 9-10 седмици е потвърдена от клинично изпитване (MF 4411), при което е доказана ефективността на Bonviva за предпазване от фрактури.

В животински 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/).

В едно проучване фаза I за биоеквивалентност, проведено при 72 жени в постменопауза, получили перорално общо 4 дози от 150 мг през 28 дни, инхибирането на СТХ в серума след първата доза е наблюдавано още 24 часа след приема (средно инхибиране 28%), като средното максимално инхибиране (69%) е отбелязано 6 дни по-късно. След третата и четвъртата доза средното максимално инхибиране 6 дни след приема е било 74% с намаление до средно инхибиране от 56%, наблюдавано 28 дни след четвъртата доза. При прекратяване на приема подтискането на биохимичните маркери за костна резорбция се губи.

### *Клинична ефективност*

#### **Bonviva 150 мг веднъж месечно**

#### **Костна минерална плътност (BMD)**

В едно 2-годишно, двойно-сляпо, мултицентрово клинично изпитване (BM 16549) на жени в менопауза с остеопороза (T-score на BMD на лумбалния отдел на гръбначния стълб под - 2.5 SD на изходно ниво) е доказано, че приложението на Bonviva 150 мг веднъж месечно е поне толкова ефективно за увеличаване на BMD, колкото Bonviva 2.5 мг дневно. Това е доказано при първичния анализ на първата година и при потвърдителния анализ на крайните точки на втората година (Таблица 3).

Таблица 3: Средна относителна промяна от изходното ниво на BMD на лумбалния отдел на гръбначния стълб, цялото бедро, феморалната шийка и трохантера след една година (първичен анализ) и две години лечение (Per-Protocol Population) в изпитване BM 16549.				
	Данни от 1 година на изпитване BM 16549		Данни от 2 години на изпитване BM 16549	
	Bonviva 2.5 mg дневно (N=318)	Bonviva 150 mg веднъж месечно (N=320)	Bonviva 2.5 mg дневно (N=294)	Bonviva 150 mg веднъж месечно (N=291)
Средна относителна промяна от изходното ниво % [95% CI]				
BMD на лумбалния отдел 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 на цялото бедро	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 на феморалната шийка	1.7 [1.3, 2.1]	2.2 [1.9, 2.6]	1.9 [1.4, 2.4]	3.1 [2.7, 3.6]
BMD на трохантера	3.2 [2.8, 3.7]	4.6 [4.2, 5.1]	4.0 [3.5, 4.5]	6.2 [5.7, 6.7]

Освен това, в проспективен планиран анализ е доказано, че приложението на Bonviva 150 мг веднъж месечно е по-ефективно от лечение с Bonviva 2.5 мг дневно за увеличение на BMD на лумбалния отдел на гръбначния стълб след една година ( $p = 0.002$ ) и след две години  $p < 0.001$ .

След една година (първичен анализ) 91.3% ( $p = 0.005$ ) от пациентките, получавали Bonviva 150 мг веднъж месечно, са имали BMD на лумбалния отдел на гръбначния стълб по-голяма или равна на изходната (BMD респонденти) в сравнение с 84% от пациентките, получавали Bonviva 2.5 мг дневно. След две години 93.5% ( $p = 0.004$ ) и 86.4% от пациентките, получавали съответно Bonviva 150 мг веднъж месечно или Bonviva 2.5 мг дневно, са отговорили на лечението.

За BMD на цяло бедро 90.0% ( $p < 0.001$ ) от пациентките, получавали Bonviva 150 мг веднъж месечно, и 76.7% от болните, лекувани с Bonviva 2.5 мг дневно, са имали BMD по-голяма или равна на изходната на първата година. След две години 93.4% ( $p < 0.001$ ) от пациентките, получавали Bonviva 150 мг веднъж месечно, и 78.4% от болните, лекувани с Bonviva 2.5 мг дневно, са имали BMD на цяло бедро по-голяма или равна на изходната.

Като се приеме по-строг критерий, който комбинира BMD на лумбалния отдел на гръбначния стълб и на цялото бедро, 83.9% ( $p \leq 0.001$ ) и 65.7% от пациентките, получавали Bonviva 150 мг веднъж месечно или Bonviva 2.5 мг дневно съответно, са отговорили на лечението на първата година. Според този критерий, след две години са отговорили 87.1% ( $p < 0.001$ ) и 70.5% от пациентките в групите с приложение на 150 мг месечно и 2.5 мг дневно съответно.

#### Биохимични маркери на костен обмен

Клинично значимо намаление на серумните нива на СТХ е наблюдавано на всички точки на измерване, т.е. след 3, 6, 12 и 24 месеца. След една година (първичен анализ) средната относителна промяна от изходното ниво е била -76% за Bonviva 150 мг веднъж месечно и -67% за Bonviva 2.5 мг дневно. След две години средната относителна промяна е била -68% и -62% съответно в групите с приложение на 150 мг веднъж месечно и 2.5 мг дневно.

След първата година, 83.5% ( $p = 0.006$ ) от пациентките, получавали Bonviva 150 mg веднъж месечно, и 73.9% от болните, лекувани с Bonviva 2.5 mg дневно, са отговорили на лечението (определено като намаление  $\geq 50$  % от изходното ниво). След втората година, са отговорили 78.7% ( $p = 0.002$ ) и 65.6% от пациентките съответно в групите с приложение на 150 мг веднъж месечно и 2.5 мг дневно.



Въз основа на резултатите от клинично изпитване BM 16549, се очаква Bonviva 150 mg веднъж месечно да бъде поне толкова ефективен за предотвратяване на фрактури като Bonviva 2.5 mg дневно.

### Bonviva 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 4). При това проучване действието на Bonviva е било оценявано при перорални дози от 2.5 mg дневно и 20 mg интермитентно като пробна схема на приложение. Bonviva е прилаган 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 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 е 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% ( $p=0.011$ ). 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 4: Резултати от 3-годишно клинично изпитване за фрактури MF 4411 (% , 95% CI)		
	Плацебо (n=974)	Bonviva 2.5 mg (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 под -2,5 в



лумбалния отдел на гръбначния стълб. Намалението на риска от вертебрални фрактури е съответствало в голяма степен на риска за общата популация.

Таблица 5: Резултати от 3-годишно клинично изпитване за фрактури MF 4411 (% , 95% CI) при пациентки с BMD T-score под -2,5 в лумбалния отдел на гръбначния стълб		
	Плацебо (n=587)	Bonviva 2.5 мг (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)	3.59% (3.1, 4.1)

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 мг 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.

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 мг дневно.

След преустановяване на лечението е наблюдавано възвръщане към патологичната степен на повишена костна резорбция от преди лечението, свързана с постменопаузална остеопороза.

Хистологичният анализ на костни биопсии след две до три години на лечение на жени в постменопауза показва кости с нормално качество без данни за дефект в минерализацията.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

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



### *Резорбция*

Резорбцията в горните отдели на стомашно-чревния тракт след перорално приложение на ибандронова киселина е бърза и при перорален прием до 50 мг плазмените концентрации се повишават пропорционално на дозата. Максималните наблюдавани концентрации се достигат за 0.5 до 2 часа (средно 1 час) на гладно и абсолютната бионаличност е около 0.6%. Степента на резорбция се влошава, когато лекарството се приема с храна или напитки (освен чиста вода). Бионаличността се намалява с около 90%, когато Bonviva се прилага със стандартна закуска в сравнение с бионаличността на гладно. Няма значимо намаление на бионаличността, ако ибандроновата киселина се приема най-малко 60 минути преди първото хранене за деня. Бионаличността и нарастването на BMD се намаляват, когато храната или напитките се поемат по-рано от 60 минути след приема на Bonviva.

### *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*

Резорбираната фракция на 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. Нерезорбираната фракция на ибандроновата киселина се елиминира в непроменен вид чрез фекалиите.

Границите на наблюдавания видим полуживот са широки и зависят от дозата и чувствителността на метода, но видимият краен полуживот обикновено е в границата от 10-72 часа. Тъй като изчислените стойности в голяма степен зависят от продължителността на клиничното изпитване, от използваната доза и чувствителността на метода, както при другите бифосфонати, действителният краен полуживот вероятно е значително по-голям. 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 мл/мин. Бъбречният клирънс (около 60 мл/мин 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*

Бионаличността и фармакокинетиката на ибандроновата киселина са подобни 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.

### *Пациенти с бъбречно увреждане*

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

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане ( $CL_{Cr} \geq 30$  мл/мин), както е видно от клиничното изпитване VM 16549, където повечето от пациентките са имали леко до умерено бъбречно увреждане.

Индивиди с тежка бъбречна недостатъчност ( $CL_{Cr} \leq 30$  мл/мин), получавали ежедневно перорално 10 мг 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 мл/мин. След интравенозно приложение на 0.5 мг 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 Bonviva при пациенти с тежко увредена бъбречна функция не се препоръчва (виж раздели 4.2. и 4.4.). Не е оценявана фармакокинетиката на ибандроновата киселина при пациенти с бъбречно заболяване в краен стадий, лекувани с други средства освен хемодиализа. Фармакокинетиката на ибандроновата киселина при такива пациенти не е известна и Bonviva не трябва да се прилага при тези обстоятелства.

### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Няма фармакокинетични данни за ибандроновата киселина при пациенти 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 пациенти 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 Bonviva 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:*

Няма данни за директна фетална токсичност или тератогенни ефекти на ибандроновата киселина при перорално третиране плъхове и зайци и не са наблюдавани нежелани ефекти върху развитието на поколение F<sub>1</sub> на плъхове при екстраполирана експозиция най-малко 35 пъти над човешката експозиция. Нежеланите 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**

*Сърцевина на таблетката*

Lactose monohydrate

Povidone

Cellulose microcrystalline

Crospovidone

Stearic acid purified

Silica colloidal anhydrous

*Обвивка на таблетката*

Hypromellose

Titanium dioxide E171

Talc

Macrogol 6000

### **6.2. Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **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 150 мг филмирани таблетки се произвеждат в блистерни опаковки (алуминий /алуминий), съдържащи 1 и 3 таблетки.

Не всички размери опаковки може да се продават.

#### **6.6. Указания при употреба и работа с продукта**

Няма специални 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**

