

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба №

1086/16.05.05

674/10.05.05

*[Signature]*

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BONVIVA 2.5 mg film coated tablets  
БОНВИВА 2.5 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 2.5 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 "IT" от едната страна и "L3" 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.

Профилактика на остеопороза при жени в постменопауза, които са изложени на риск от развитие на остеопороза.

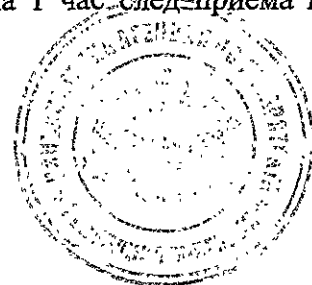
### 4.2. Дозировка и метод на приложение

За перорално приложение.

Препоръчаната доза е една филмирана таблетка от 2.5 мг веднъж дневно.

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 погълчат 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.

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

#### *Пациенти 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.).

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

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

#### *Пациенти 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 им се дава.

### **4.3. Противопоказания**

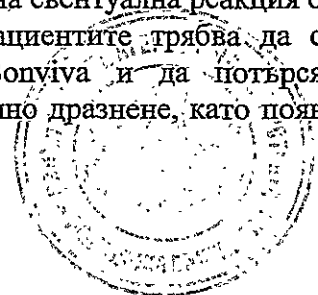
- Хипокалциемия (виж раздел 4.4.)
- Свръхчувствителност към ибандронова киселина или към някое от помощните вещества.

### **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 пациенти.

Приложението на бифосфонати е било свързано с дисфагия, езофагит и язви на хранопровода или стомаха. Поради това на пациентите, особено тези с анамнеза за удължено 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 пациентите 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 пациенти 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*

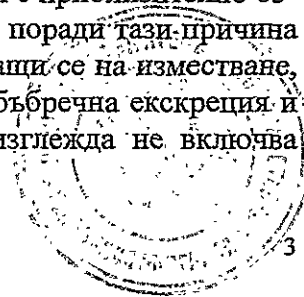
Пероралната бионаличност на ибандроновата киселина обикновено се намалява при наличие на храна. Особено продукти, съдържащи калций и други поливалентни катиони (като алуминий, магнезий, желязо), включително мляко, могат да повлияят на резорбцията на Bonviva, което съответства на резултатите от експерименталните 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 пациенти 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 H2-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.

#### 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. 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, а при пилотното проучване за профилактика (MF 4499) съответните стойности са били 9.2% и 11.9%.

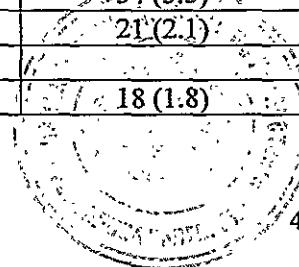
##### Лечение на остеопороза в постменопауза:

В Таблица 1 са изброени нежеланите лекарствени реакции от проучване MF 4411 фаза III, съобщени при повече от 1% пациентки, лекувани с Bonviva 2.5 мг дневно или с плацебо.

Нежеланите реакции с еднаква честота в групата с активно лечение и с плацебо или с по-голяма честота при пациентките, получавали плацебо, са изключени.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции (MF 4411), съобщавани с честота над 1% и по-голяма от плацебо

Нежелана лекарствена реакция	Плацебо (n = 975 пациентки) Брой (%)	Bonviva 2.5 mg дн. (n = 977 пациентки) Брой (%)
<i>Храносмилателна система</i>		
Диспепсия	34 (3.5)	54 (5.5)
Диария	14 (1.4)	21 (2.1)
<i>Мускулно-скелетни система</i>		
Миалгия	8 (0.8)	18 (1.8)



<i>Кожна и кожни придатъци</i>		
Обрив	7 (0.7)	12 (1.2)

Профилактика на остеопороза в постменопауза:

Таблица 2 показва нежеланите лекарствени реакции от клинично изпитване MF 4499, съобщени при повече от 1% пациентки, лекувани с Bonviva 2.5 мг дневно или получавали плацебо.

Нежеланите реакции с еднаква честота в групата с активно лечение и с плацебо или с по-голяма честота при пациентките, получавали плацебо, са изключени.

Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции (MF 4499), съобщавани с честота над 1% и по-голяма от плацебо

Нежелана лекарствена реакция	Плацебо (n = 159 пациентки) Брой (%)	Bonviva 2.5 mg (n = 163 пациентки) Брой (%)
Артралгия	1 (0.6)	2 (1.2)

Нежелани лекарствени реакции, възникващи с честота под 1%

Следният списък дава информация относно нежеланите лекарствени реакции, съобщени в проучванията MF 4411 и MF 4499, възникващи по-често при приложение на Bonviva 2.5 мг отколкото на плацебо.

**Нечести (1/100 – 1/1000)**

Стомашно-чревни: дисфагия, повръщане, гастрит, езофагит,  
включително разязвявания на хранопровода и стриктури

Неврологични: главоболие, замайване

Мускулно-скелетни: артралгия

Организъм като цяло: грипоподобен синдром, умора, болка в гърба

**Редки (1/1000 – 1/10 000)**

Организъм като цяло: реакции на свръхчувствителност, включващи ангиоедем,  
оток на лицето, уртикария

Стомашно-чревни: дуоденит

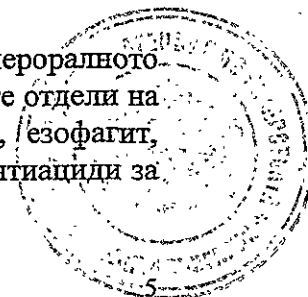
Лабораторни изследвания

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.

**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 и 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 възобновяването 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.

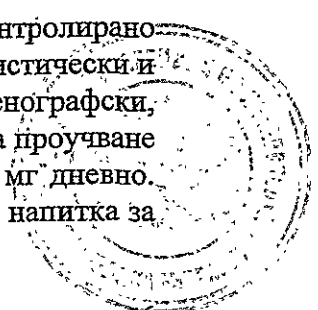
Продължителното прилагане на плъхове, кучета и маймуни е било свързано с образуването на нова костна тъкан с нормално качество и същата или повишена механична здравина дори при дози в токсичните граници.

Ибандроновата киселина предизвиква биохимични промени, показателни за дозозависимо инхибиране на костната резорбция, включително подтискане на биохимичните маркери в урината за разграждане на костния колаген (като дезоксипиридинолин и кръстосано-свързани С- и N-телопептиди на колаген тип I /СТХ и NTX/).

#### *Клинична ефективност*

Лечение на остеопороза в постменопауза:

При едно 3-годишно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване за фрактури (MF 4411, таблица 3) е доказано статистически и клинично значимо намаление на честотата на нови рентгенографски, морфометрично и клинично доказани вертебрални фрактури. При това проучване действието на Bonviva е било оценявано при перорални дози от 2.5 мг дневно. Bonviva е прилаган 60 минути преди поемането на първата храна или напитка за



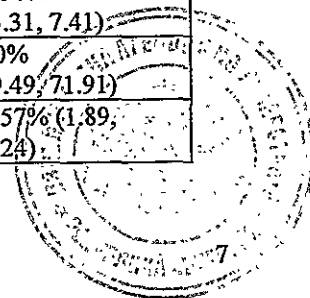
деня (интервал на гладуване след поемане на дозата). Изпитването е включвало жени от 55 до 80 години, които са били най-малко 5 години в постменопауза и са имали костна минерална плътност (BMD) на лумбалния отдел на гръбначния стълб 2 до 5 SD под средното за жени в пременопауза (T-score) на поне един прешлен (L1-L4) и които са прекарвали една до четири вертебрални фрактури. Всички пациентки са получавали 500 мг калций и 400 IU витамин D дневно. Ефективността е била оценявана при 1951 пациентки. Bonviva 2.5 мг 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 бил постоянен в хода на изпитването. Не са наблюдавани данни за намаляване на ефекта с времето.

Честотата на клинично доказаните вертебрални фрактури също е намалела 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 ( $p<0.0001$ ).

	Плацебо (n=974)	Bonviva 2.5 мг (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.

	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 неverteбралните 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 verteбралните и неverteбралните 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.

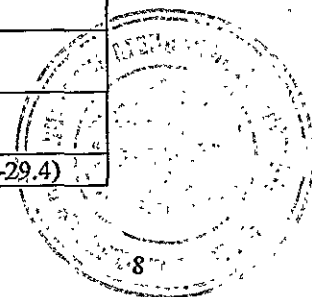
След преустановяване на лечението е наблюдавано възвръщане към патологичната степен на повишена костна резорбция от преди лечението, свързана с постменопаузална остеопороза.

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.

**Профилактика на остеопороза при жени в постменопауза:**

Профилактиката на костна загуба е доказана в едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване с 2-годишна продължителност, като промените в BMD на гръбначния стълб са били първична крайна точка (MF 4499, таблица 5). В това изпитване ежедневното приложение на ибандронова киселина на три дозови нива (0.5 мг, 1.0 мг, 2.5 мг) е сравнявано с плацебо. Bonviva е приеман най-малко 30 минути преди първото поемане на храна или напитка за деня (период на гладуване след дозирането). На всяка пациентка е давана калциева добавка от 500 мг дневно. В изпитването са участвали жени в постменопауза без остеопороза, стратифицирани според времето от настъпване на менопаузата (1-3 години, повече от 3 години) и изходната стойност на BMD на лумбалния отдел на гръбначния стълб (T-score: >-1, -1 до -2.5). Ефективността е оценявана при 620 пациентки.

	Плацебо (n=150)	Bonviva 2.5 мг (n=153)
BMD – средна промяна по отношение на изходно ниво на лумбалния отдел в Година 2	-1.19% (-1.8, -0.6)	1.94% (1.3, 2.6)
BMD – средна промяна по отношение на изходно ниво на цялото бедро в Година 2	-0.58% (-1.0, -0.1)	1.22% (0.7, 1.7)
СТХ в урината – средна промяна по	-4.44% (-15.2, 7.2)	-40.65% (-49.6, -29.4)





отношение на изходно ниво в Година 2		
Серумен остеокалцин – средна промяна по отношение на изходно ниво в Година 2	-10.26% (-17.0, -5.4)	-33.66% (-39.9, -28.4)

Приложението на Bonviva 2.5 мг дневно е довело до средно увеличение на BMD за две години с 3.1% в сравнение с плацебо и с 1.9% по отношение на изходното ниво. В групата с плацебо е наблюдавано намаление на BMD в лумбалния отдел на гръбначния стълб с приблизително 1% за 2 години, потвърждаващо известния факт за ускорена костна загуба рано след менопаузата. Независимо от времето от настъпването на менопаузата или степента на предшестващата костна загуба, лечението с Bonviva е довело до статистически по-висок отговор от BMD на лумбалния отдел на гръбначния стълб в сравнение с плацебо във всичките четири групи. Седемдесет процента от пациентките, получавали Bonviva, са отговорили на лечението, като отговорът е бил определен като увеличение на BMD на лумбалния отдел на гръбначния стълб в сравнение с изходното ниво.

Приложението на Bonviva за две години е довело и до статистически значимо средно увеличение на BMD на цялото бедро с 1.8% в сравнение с групата с плацебо (средна относителна промяна от изходното ниво 1.2%). Клинично значимо намаление на биохимичните маркери за костна резорбция (СТХ в урината) е било наблюдавано още след първия месец от началото на лечението.

## 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 наблюдаваните видими времена на полуелиминиране са широки и зависят от дозата и чувствителността на метода, но видимото крайно време на полуелиминиране обикновено е в границата от 10-60 часа. Ранните плазмени нива обаче 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).

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 ограниченият клиничен опит

приложението на Vonviva 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 Vonviva 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.

#### *Пациенти 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 Vonviva 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:*

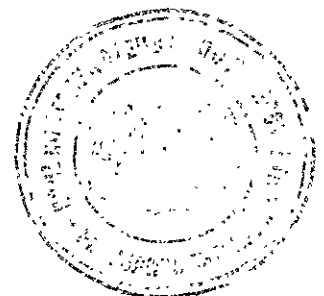
Не са наблюдавани признаци за канцерогенен потенциал. Тестовете за генотоксичност не са показали данни за ефект на ибандроновата киселина върху генетичната активност.

#### *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**

*18 месеца.*

#### **6.4. Специални предпазни мерки при съхранение**

Да не се съхранява при температура над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

#### **6.5. Естество и съдържание на опаковката**

Vonviva 2.5 мг филмирани таблетки се произвеждат в блистерни опаковки (PVC/алуминий), съдържащи 28 и 84 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**

F.Hoffmann-La Roche Ltd., Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland.

#### **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 23.02.2004Г.**

