VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bonviva 150 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt: Inneholder 154,6 mg vannfri laktose (tilsvarende 162,75 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert
Hvite til "off-white", avlange, filmdrasjerte tabletter, merket med "BNVA" på den ene siden og "150" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner med økt risiko for frakturer (se pkt. 5.1). Reduksjon av risiko for vertebrale frakturer er dokumentert; effekt på lårhalsfrakturer er ikke fastslått.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering
Anbefalt dose er én 150 mg filmdrasjert tablett én gang i måneden. Tabletten bør helst tas på samme dato hver måned.

Bonviva skal tas fastende (minst 6 timer etter siste måltid kvelden før) og 1 time før dagens første inntak av mat eller drikke (annet enn vann) (se pkt. 4.5), eller andre orale legemidler eller tilskudd (inkludert kalsium).

Dersom pasienten glemmer å ta en dose, skal pasienten instrueres om å ta én Bonviva 150 mg tablett morgenen etter man har husket det, om ikke tidspunkt for neste planlagte dose er innen 7 dager. Pasienten skal deretter fortsette å ta sin månedlige dose på den tidligere bestemte datoen.
Hvis den neste planlagte dosen er innen 7 dager, skal pasienten vente med å ta tabletten til denne datoen, og deretter fortsette å ta én tablett én gang i måneden som tidligere bestemt.
Pasienten skal ikke ta to tabletter i løpet av samme uke.

Pasienten bør få tilskudd av kalsium og/eller vitamin D, hvis inntaket via kosten er utilstrekkelig (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5).

Den optimale varigheten av bisfosfonatbehandling ved osteoporose er ikke fastslått. Behovet for fortsatt behandling bør revurderes jevnlig, basert på individuell nytte-/risikovurdering for Bonviva, spesielt etter bruk i 5 år eller mer.

Spesielle pasientgrupper
Pasienter med nedsatt nyrefunksjon
Bonviva anbefales ikke til pasienter med kreatininclearance under 30 ml/min, på grunn av begrenset klinisk erfaring (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon, der kreatininclearance er 30 ml/min eller høyere.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon
Ingen dosejustering er påkrevet (se pkt. 5.2).

Eldre (> 65 år)
Ingen dosejustering er påkrevet (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon
Det er ingen relevant bruk av Bonviva hos barn under 18 år, og Bonviva er ikke undersøkt hos denne populasjonen (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte
Til oral bruk.

- Tablettene bør svelges hele sammen med et glass vann (180 til 240 ml), mens pasienten sitter eller står oppreist. Vann med høy konsentrasjon av kalsium bør ikke brukes. Hvis det er en bekymring for mulig høyt kalsiumnivå i kranvannet (hardt vann), anbefales det å bruke flaskevann med lavt innhold av mineraler.
- Pasienten bør ikke legge seg ned før tidligst 1 time etter inntak av Bonviva.
- Kun vann skal tas sammen med Bonviva.
- Pasienten skal ikke tygge eller suge tabletten, på grunn av fare for sårdannelse i munnhule og svelg.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor ibandronsyre eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Hypokalsemi
- Abnormaliteter i øsofagus som medfører forsinket tømming fra øsofagus, slik som striktur eller akalasi
- Manglende evne til å stå eller sitte oppreist i minst 60 minutter

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypokalsemi
Eksisterende hypokalsemi må korrigeres før behandlingsstart med Bonviva. Andre forstyrrelser av ben- og mineralmetabolismen bør også være under effektiv behandling. Tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D er viktig for alle pasienter.

Gastrointestinal irritasjon
Oralt administrerte bisfosfonater kan forårsake lokal irritasjon av slimhinnene i øvre gastrointestinaltraktus. På grunn av mulighet for irritasjon og forverring av den underliggende sykdommen, skal forsiktighet utvises når Bonviva gis til pasienter med aktive problemer i øvre gastrointestinaltraktus (f.eks. Barretts øsofagus, dysfagi eller andre sykdommer i øsofagus, gastritt, duodenitt eller magesår).
Hos pasienter som får behandling med orale bifosfonater, har det blitt rapportert bivirkninger som øsofagitt, sår og erosjoner i øsofagus, som av og til er alvorlige og krever sykehusinnleggelse, og i sjeldne tilfeller med blødning eller etterfulgt av øsofagusstriktur eller –perforasjon. Risikoen for alvorlige bivirkninger i øsofagus ser ut til å være større hos pasienter som ikke overholder doseringsinstruksjonene og/eller som fortsetter å ta orale bisfosfonater etter at de har fått symptomer som gir mistanke om øsofagusirritasjon. Pasientene skal utvise særlig forsiktighet og være i stand til å overholde doseringsinstruksjonene (se pkt. 4.2).
Legene skal være oppmerksomme på tegn og symptomer på en mulig øsofagusreaksjon, og pasientene skal få beskjed om å seponere Bonviva og oppsøke legehjelp dersom de utvikler dysfagi, odynofagi, retrosternal smerte eller nyoppstått eller forverret halsbrann.

Selv om økt risiko ikke ble observert i kontrollerte, kliniske studier er det rapportert om mage- og duodenalsår ved bruk av orale bisfosfonater etter markedsføring, i noen tilfeller alvorlige og med komplikasjoner.

Da både ikke-steroide anti-inflammatoriske midler (NSAIDs) og bisfosfonater kan gi gastrointestinal irritasjon, bør man vise forsiktighet ved samtidig bruk.

Osteonekrose i kjeven
Etter markedsføring har osteonekrose i kjeven (ONJ) blitt rapportert svært sjelden hos pasienter som får Bonviva for osteoporose (se pkt. 4.8).

Oppstart av behandlingen eller en ny kur med behandling skal utsettes hos pasienter med åpne bløtvevlesjoner i munnen som ikke er leget.

Hos pasienter med tilstedeværelse av risikofaktorer anbefales en tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risikovurdering før oppstart av behandlingen med Bonviva.

Følgende risikofaktorer skal vurderes når man skal evaluere en pasients risiko for å utvikle ONJ:
- Potensen av legemidlet som hemmer benresorpsjon (høyere risiko for svært potente forbindelser), administrasjonsvei (høyere risiko for parenteral administrering) og kumulativ dose av benresorpsjonterapi
- Kreft, komorbiditet (f.eks. anemi, koagulopatier, infeksjon), røyking
- Samtidig behandling med andre legemidler: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogeneseinhibitorer, strålebehandling av hode og nakke
- Dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, dårlig tilpassete tannproteser, tidligere tannsykdom, invasiv tannbehandling f.eks tannekstraksjoner

Alle pasienter skal oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessige undersøkelser av tennene og umiddelbart rapportere eventuelle symptomer som løse tenner og økt mobilitet, smerte eller hevelse, sår som ikke leges eller pussdannelse under behandling med Bonviva. Under behandling bør invasiv tannbehandling kun utføres etter nøye vurdering og unngås i tilknytning til Bonviva administrasjon.

Behandlingsplanen for de pasienter som utvikler ONJ bør settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse innen ONJ. Midlertidig avbrudd av Bonviva behandlingen bør vurderes inntil tilstanden opphører og medvirkende risikofaktorer er redusert der det er mulig.

Osteonekrose i ytre øregang
Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

Atypiske frakturer i lårbeinet
Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturene kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene inntraff etter lite eller intet forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i lår eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbeinsbrudd. Frakturene er ofte bilaterale; derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbeinsskaftet. Det er blitt rapportert at disse frakturene heles dårlig. Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbeinet er tilrådelig i påvente av vurdering av pasienten, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

Ved behandling med bisfosfonater bør pasientene oppfordres til å si ifra hvis de opplever smerter i lår, hofte eller lyske, og enhver pasient med slike symptomer bør undersøkes med tanke på et ufullstendig lårbeinsbrudd.

Nedsatt nyrefunksjon
Bonviva anbefales ikke til pasienter med kreatininclearence under 30 ml/min, på grunn av begrenset klinisk erfaring (se pkt. 5.2).

Galaktoseintoleranse
Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukosegalaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner mellom legemiddel og mat
Biotilgjengelighet av oral ibandronsyre er generelt redusert ved nærvær av mat. Spesielt kan produkter som inneholder kalsium, inkludert melk, og andre multivalente kationer (som aluminium, magnesium, jern) påvirke absorpsjonen av Bonviva. Dette er vist i dyrestudier. Pasientene skal derfor faste over natten (minst 6 timer) før inntak av Bonviva, og fortsette fasten i 1 time etter inntaket (se pkt. 4.2).

Interaksjoner med andre legemidler
Metabolske interaksjoner anses ikke sannsynlig, da ibandronsyre ikke hemmer de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og heller ikke er vist å indusere det hepatisk cytokrom P450-systemet hos rotter (se pkt. 5.2). Ibandronsyre elimineres kun via renal utskillelse og gjennomgår ingen biotransformasjon.

Kalsiumtilskudd, antacida og enkelte orale legemidler som inneholder multivalente kationer
Kalsiumtilskudd, antacida og enkelte orale legemidler som inneholder multivalente kationer (som aluminium, magnesium, jern) kan påvirke absorpsjonen av Bonviva. Pasientene skal derfor ikke ta andre orale legemidler de siste 6 timer før inntak av Bonviva og første time etter inntak av Bonviva.

Acetylsalicylsyre og NSAIDs
Siden acetylsalisylsyre, ikke-steroide antiiflammatoriske midler (NSAIDs) og bisfosfonater er forbundet med gastrointestinal irritasjon, må det utvises forsiktighet når de brukes sammen (se pkt. 4.4).

H2-blokkere eller protonpumpehemmere
Av over 1500 pasienter som var med i studie BM 16549, der månedlig og daglig doseringsregime av ibandronsyre ble sammenlignet, brukte 14 % og 18 % av pasientene histamin(H2)-blokkere eller protonpumpehemmere, etter henholdsvis ett og to år. Blant disse pasientene var insidensen av øvre gastrointestinale bivirkninger lik for pasienter behandlet med Bonviva 150 mg én gang månedlig og pasienter behandlet med ibandronsyre 2,5 mg daglig.

Hos friske frivillige menn og postmenopausale kvinner, ga intravenøs ranitidin en økning av biotilgjengeligheten for ibandronsyre på ca 20 %, trolig som et resultat av redusert surhetsgrad i magesekken. Siden denne økningen likevel ligger innenfor normalområdet for biotilgjengelighet for ibandronsyre, er det ikke nødvendig å justere dosen når Bonviva administreres med H_2-antagonister eller andre virkestoff som øker pH i mavesekken.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Bonviva er kun til bruk hos postmenopausale kvinner og skal ikke brukes av fertile kvinner.
Det finnes ingen adekvate data angående bruk av ibandronsyre hos gravide kvinner. Dyrestudier på rotte har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.
Bonviva skal ikke brukes under graviditet.

Amming
Det er ikke kjent om ibandronsyre utskilles i morsmelk. Studier på diegivende rotter har vist lave nivåer av ibandronsyre i melken etter intravenøs administrasjon.
Bonviva skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet
Det finnes ikke effektdata for ibandronsyre hos mennesker. I reproduksjonsstudier med rotter behandlet oralt, reduserte ibandronsyre fertilitet. I studier med rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre fertiliteten ved høye daglige doser (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på den farmakodynamiske og farmakokinetiske profilen og rapporterte bivirkninger, er det forventet at Bonviva har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
De alvorligste bivirkningene som er rapportert er anafylaktisk reaksjon/sjokk, atypiske frakturer i lårbeinet, osteonekrose i kjeven, gastrointestinal irritasjon, øyebetennelse (se avsnittet «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» og pkt. 4.4).
De hyppigst rapporterte bivirkningene er artralgi og influensalignende symptomer. Disse symptomene var typisk forbundet med den første dosen, generelt kortvarige, av mild eller moderat intensitet og forsvant vanligvis ved fortsatt behandling uten behov for hjelpetiltak (se avsnittet “Influensalignende sykdom”).

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser en komplett liste over kjente bivirkninger. Sikkerheten ved oral behandling med ibandronsyre 2,5 mg daglig ble undersøkt hos 1251 pasienter behandlet i 4 placebo-kontrollerte kliniske studier, der et stort flertall av pasientene kom fra den pivotale tre-årige frakturstudien (MF4411).

I en to-årig studie med postmenopausale kvinner med osteoporose (BM16549), var den generelle sikkerheten tilsvarende for Bonviva 150 mg én gang månedlig og ibandronsyre 2,5 mg daglig. Andelen pasienter som opplevde bivirkninger var 22,7 % og 25,0 % for Bonviva 150 mg én gang månedlig etter henholdsvis ett og to år. De fleste tilfellene førte ikke til seponering av behandlingen.

Bivirkningene er oppgitt i henhold til MedDRA organklassesystem og frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe, er bivirkningene oppgitt etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger hos postmenopausale kvinner som får Bonviva 150 mg én gang månedlig eller ibandronsyre 2,5 mg daglig i fase III studiene BM16549 og MF4411 og erfaring etter markedsføring.

Organklassesystem	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Svært sjeldne**
Forstyrrelser i immunsystemet		Astma eksaserbasjon	Hypersensitivitets-reaksjoner	Anafylaktisk reaksjon/sjokk*†
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet		
Øyesykdommer			Øye betennelse*†	
Gastrointestinale sykdommer *	Øsofagitt, gastritt, gastro-øsofageal reflukssykdom, dyspepsi, diaré, abdominal smerte, kvalme	Øsofagitt inkludert øsofageale ulcerasjoner eller strikturer og dysfagi, oppkast, flatulens	Duodenitt	
Hud- og underhudssykdommer	Utslett		Angioødem, ansiktsødem, urtikaria	Stevens-Johnsen syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitt†
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi, myalgi, muskel- og skjelettsmerter, muskelkramper, muskel- og skjelettstivhet	Ryggsmerter	Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet†	Osteo-nekrose i kjeven*†, osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt av bisfosfonater)†
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Influensalignende sykdom*	Utmattelse		

*Se mer informasjon under
†Identifisert ved erfaring etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger
Pasienter med gastrointestinal sykdom i anamnesen, inkludert pasienter med peptisk sår uten nylig blødning eller sykehusinnleggelse, og pasienter med dyspepsi eller legemiddelkontrollert reflukssykdom, var inkludert i studien for behandling én gang månedlig. Hos disse pasientene var det ingen forskjell i insidensen av øvre gastrointestinale bivirkninger med regimet 150 mg én gang månedlig, sammenlignet med regimet på 2,5 mg daglig.

Influensalignende sykdom
Influensalignende sykdom inkluderer hendelser rapportert som akuttfase-reaksjoner, eller symptomer som myalgi, artralgi, feber, kuldegysninger, utmattelse, kvalme, appetittløshet eller muskelsmerter.

Osteonekrose i kjeven
Tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert, hovedsakelig hos kreftpasienter behandlet med legemidler som hemmer benresorpsjon, slik som ibandronsyre (se pkt. 4.4). For ibandronsyre er tilfeller av ONJ blitt rapportert etter markedsføring.

Øyebetennelse
Tilfeller av øyebetennelse som betennelse i regnbuehinnen, episkleritt og skleritt er rapportert med ibandronsyre. I noen tilfeller ble ikke disse bivirkningene borte før behandlingen med ibandronsyre ble avsluttet.

Anafylaktisk reaksjon/sjokk
Tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk, inkludert fatale hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk informasjon om behandling ved overdosering av Bonviva.
Erfaring med lignende preparater har vist at oral overdosering kan føre til bivirkninger i øvre gastrointestinaltraktus (som urolig mage, dyspepsi, øsofagitt, gastritt eller ulcer) eller hypokalsemi. Melk eller antacida bør gis for å binde Bonviva, og enhver bivirkning bør behandles symptomatisk. På grunn av risiko for øsofagal irritasjon, bør ikke brekninger fremkalles og pasienten bør forbli stående oppreist.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av bensykdommer, bisfosfonater, ATC-kode: M05BA06

Virkningsmekanisme
Ibandronsyre er et høypotent nitrogenholdig bisfosfonat, med selektiv effekt på benvev. Aktiviteten av osteoklastene hemmes spesifikt, uten direkte å påvirke bendannelsen. Dannelsen av osteoklaster påvirkes ikke. Ibandronsyre gir en progressiv nettoforøkning av benmassen og en redusert forekomst av frakturer ved å redusere det postmenopausalt økende bentapet tilbake til premenopausalt nivå.

Farmakodynamisk effekt
Den farmakodynamiske effekten av ibandronsyre er hemming av benresorpsjonen. Det er vist *in vivo* at ibandronsyre hindrer eksperimentelt indusert nedbrytning av benvev, igangsatt ved opphør av gonadefunksjonen, av retinoider, tumorer eller tumorekstrakter. Hemming av endogen benresorpsjon er påvist hos unge (hurtigvoksende) rotter, noe som fører til en økning i normal benmasse sammenlignet med ubehandlede dyr.
Dyrestudier bekrefter at ibandronsyre er en høypotent hemmer av osteoklastaktiviteten. Det er ingen evidens for redusert mineralisering hos rotter i vekst, selv ikke med doser 5000 ganger høyere enn dosen som brukes ved osteoporosebehandling.
Både daglig og intermitterende (med forlengede dosefrie intervaller) administrasjon til rotter, hunder og aper over lang tid var assosiert med ny bendannelse av normal kvalitet og opprettholdt eller økt mekanisk styrke, selv ved dosering på toksisk nivå. I en klinisk studie (MF4411) der ibandronsyre viste anti-fraktur effekt, ble effekt hos mennesker bekreftet ved både daglig og intermitterende administrasjon med et dosefritt intervall på 9-10 uker.

Ibandronsyre i dyremodeller induserte biokjemiske endringer som indikerer doseavhengig hemming av benresorpsjon; inkludert suppresjon av biokjemiske markører i urin for degradering av kollagen i ben (som deoksypyridinolin og kryss-linket N-telopeptider av type I-kollagen (NTX)).

I en fase I bioekvivalensstudie med 72 postmenopausale kvinner som fikk 150 mg oralt hver 28. dag totalt fire ganger, ble det observert hemming av serum CTX etter første dose; så tidlig som 24 timer etter dosering (median hemming 28 %), med median maksimal hemming (69 %) sett 6 dager senere. Etter den tredje og fjerde dosen var median maksimum hemming 74 % 6 dager etter dosering, med en reduksjon til median hemming på 56 % observert 28 dager etter den fjerde dosen. Uten flere doseringer ser man at suppresjonen av biokjemiske markører for benresorpsjon tapes.

Klinisk effekt
Uavhengige risikofaktorer, for eksempel lav BMD, alder, tidligere frakturer, frakturer i familien, høy benomsetning og lav kroppsmasseindeks, bør tas i betraktning for å kunne identifisere kvinner med økt risiko for osteoporotiske frakturer.

Bonviva 150 mg én gang månedlig

Benmassetetthet (BMD - ”Bone mineral density”)
Bonviva 150 mg én gang månedlig ble vist å være minst like effektiv som ibandronsyre 2,5 mg daglig, med hensyn til økt benmassetetthet, i en to-årig dobbelblind multisenterstudie (BM 16549) hos postmenopausale kvinner med osteoporose (lumbal ryggsøyle BMD T-score under – 2,5 SD ved oppstart av behandlingen).
Dette ble vist i både den primære analysen etter ett år og i den bekreftende analysen med to-årige endepunktsdata (tabell 2).

Tabell 2: Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, i BMD for lumbal ryggsøyle, hele hoften, lårhalsen og trokanter, etter ett år (primær analyse) og etter to års behandling (per protokoll populasjon) i studie BM 16549.

	Ett-årige data i studie BM 16549		To-årige data i studie BM 16549	
Gjennomsnittlig endring i forhold til utgangspunktet % [95 % KI]	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=318)	Bonviva 150 mg én gang månedlig (N=320)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=294)	Bonviva 150 mg én gang månedlig (N=291)
Lumbal ryggsøyle L2-L4 BMD	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 for hele hoften	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 for lårhalsen	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
Trokanter BMD	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

Videre ble Bonviva 150 mg én gang månedlig vist å være mer effektiv enn ibandronsyre 2,5 mg daglig med hensyn på økning i lumbal ryggsøyle BMD i en prospektiv planlagt analyse etter ett år, p=0,002, og etter to år, p< 0,001.

Etter ett år (primær analyse), hadde 91,3 % (p=0,005) av pasientene som fikk Bonviva 150 mg én gang månedlig en økning i lumbal ryggsøyle BMD eller tilsvarende BMD som i utgangspunktet (BMD respondere), sammenlignet med 84,0 % av pasientene som fikk ibandronsyre 2,5 mg daglig. Etter to år var 93,5 % (p=0,004) og 86,4 % av pasientene som fikk henholdsvis Bonviva 150 mg én gang månedlig eller ibandronsyre 2,5 mg daglig, respondere.

Med hensyn til BMD for hoften generelt, hadde 90,0 % (p< 0,001) av pasientene som fikk Bonviva 150 mg én gang månedlig og 76,7 % av pasientene som fikk ibandronsyre 2,5 mg daglig en økning av

BMD for hoften generelt eller tilsvarende BMD som i utgangspunktet etter ett år. Etter to år hadde 93,4 % (p< 0,001) av pasientene som fikk Bonviva 150 mg én gang månedlig og 78,4 % av pasientene som fikk ibandronsyre 2,5 mg daglig en økning i BMD for hoften generelt eller tilsvarende BMD som i utgangspunktet.

Når et strengere kriterium vurderes, som kombinerer både lumbal ryggsøyle BMD og BMD for hoften generelt, var 83,9 % (p< 0,001) og 65,7 % av pasientene som fikk henholdsvis Bonviva 150 mg én gang månedlig eller ibandronsyre 2,5 mg daglig, respondere etter ett år. Etter to år ble dette kriterium nådd av 87,1 % (p< 0,001) og 70,5 % av pasientene, som fikk henholdsvis 150 mg månedlig og 2,5 mg daglig.

Biokjemiske markører av benomsetningen (”bone turn-over”)
Klinisk relevant reduksjon av serum CTX nivå ble observert ved alle målepunkter, dvs. ved 3., 6. 12. og 24. måned. Etter ett år (primær analyse) var median relativ endring fra utgangspunkt – 76 % for Bonviva 150 mg én gang månedlig og – 67 % for ibandronsyre 2,5 mg daglig. Etter to år var median relativ endring – 68 % og – 62 % i gruppene som fikk henholdsvis 150 mg månedlig og 2,5 mg daglig.

Etter ett år var 83,5 % (p=0,006) av pasientene som fikk Bonviva 150 mg én gang månedlig og 73,9 % av pasientene som fikk ibandronsyre 2,5 mg daglig, definert som respondere (definert som en reduksjon på ≥ 50 % fra utgangspunktet). Etter to år var 78,7 % (p=0,002) og 65,6 % av pasientene, henholdsvis fra gruppene som fikk 150 mg månedlig og 2,5 mg daglig, definert som respondere.

Basert på resultatene av studie BM 16549 er Bonviva 150 mg én gang månedlig ventet å være minst like effektiv til forebygging av frakturer som ibandronsyre 2,5 mg daglig.

Ibandronsyre 2,5 mg daglig

En statistisk signifikant og klinisk relevant reduksjon i forekomst av nye morfometrisk vertebrale frakturer sett ved radiografi og kliniske vertebrale frakturer er vist (tabell 3) i den initiale tre-årige randomiserte, dobbelblinde, placebokontrollerte frakturstudien (MF 4411). I denne studien ble ibandronsyre undersøkt med orale doser på 2,5 mg daglig og 20 mg intermitterende som et forsøksregime. Ibandronsyre ble tatt 60 minutter før dagens første inntak av mat eller drikke ("post-dose fasting period"). Studien omfattet kvinner i alderen 55 til 80 år, som hadde vært postmenopausale i minst 5 år, som hadde lumbal ryggsøyle BMD 2 til 5 SD under premenopausalt nivå ("T-score") i minst en lumbal virvel [L1-L4], og som hadde en til fire eksisterende vertebrale frakturer. Alle pasientene fikk 500 mg kalsium og 400 IE vitamin D daglig. Effekten ble evaluert hos 2928 pasienter. Ibandronsyre 2,5 mg administrert daglig viste en statistisk signifikant og medisinsk relevant reduksjon i insidensen av nye vertebrale frakturer. Dette regimet reduserte forekomsten av nye radiografiske vertebrale frakturer med 62 % (p=0,0001) over de tre årene studien varte. En relativ risikoreduksjon på 61 % ble observert etter 2 år (p=0,0006). Ingen statistisk signifikant forskjell ble oppnådd etter 1 års behandling (p=0,056). Anti-fraktureffekten var konstant i løpet av studien. Det var ingen indikasjon på avtagende effekt over tid.
Insidens av kliniske vertebrale frakturer var også signifikant redusert med 49 % (p=0,011). Den kraftige effekten på vertebrale frakturer ble videre vist som en statistisk signifikant reduksjon av høydetap sammenlignet med placebo (p< 0,0001).

Tabell 3: Resultater fra 3-årig frakturstudie MF 4411 (%, 95 % KI)

	Placebo (N=974)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=977)
Reduksjon i relativ risiko for nye morfometriske vertebrale frakturer		62 % (40.9, 75.1)
Insidens av nye morfometriske vertebrale frakturer	9,56 % (7.5, 11.7)	4,68 % (3.2, 6.2)
Reduksjon i relativ risiko for kliniske vertebrale frakturer		49 % (14.03, 69.49)
Insidens av kliniske vertebrale frakturer	5,33 % (3.73, 6.92)	2,75 % (1.61, 3.89)
Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, av lumbal ryggsøyle-benmassetetthet (BMD) etter 3 år	1,26 % (0.8, 1.7)	6,54 % (6.1, 7.0)
Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, av BMD for hele hoften (”total hip”) etter 3 år	-0,69 % (-1.0, -0.4)	3,36 % (3.0, 3.7)

Effekten av behandling med ibandronsyre ble videre undersøkt i en analyse av en undergruppe pasienter som ved utgangspunktet hadde en lumbal ryggsøyle BMD T-score under – 2,5. Reduksjon av risiko for vertebrale frakturer var svært bra sammenfallende med hva som var observert i den generelle populasjonen.

Tabell 4: Resultater fra 3-årig frakturstudie MF 4411 (%, 95 % KI) for pasienter med lumbal ryggsøyle BMD T-score under – 2,5 ved start

	Placebo (N=587)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=575)
Reduksjon i relativ risiko for nye morfometriske vertebrale frakturer		59 % (34.5, 74.3)
Insidens av nye morfometriske vertebrale frakturer	12,54 % (9.53, 15.55)	5,36 % (3.31, 7.41)
Reduksjon i relativ risiko for kliniske vertebrale frakturer		50 % (9.49, 71.91)
Insidens av kliniske vertebrale frakturer	6,97 % (4.67, 9.27)	3,57 % (1.89, 5.24)
Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, av lumbal ryggsøyle-benmassetetthet (BMD) etter 3 år	1,13 % (0.6, 1.7)	7,01 % (6.5, 7.6)
Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, av BMD for hele hoften (”total hip”) etter 3 år	-0,70 % (-1.1, -0.2)	3,59 % (3.1, 4.1)

I studie MF4411 ble det for pasientpopulasjonen generelt ikke observert reduksjon i non-vertebrale frakturer. Imidlertid syntes daglig inntak av ibandronsyre å være effektivt hos en undergruppe pasienter med høy risiko (lårhals BMD T-score < -3.0), der reduksjon av risiko for non-vertebrale frakturer var 69 %.

Daglig behandling med 2,5 mg resulterte i en progressiv økning i BMD ved vertebrale og non-vertebrale steder i skjelettet.

Økning i lumbal ryggsøyle BMD over 3 år, sammenlignet med placebo, var 5,3 % og 6,5 % sammenlignet med utgangspunktet. Økning for hofte, sammenlignet med utgangspunktet, var 2,8 % for lårhalsen, 3,4 % for hele hoften og 5,5 % for trokanter.
Biokjemiske markører for "bone turnover" (som CTX i urin og serumosteocalcin) viste en forventet suppresjon til premenopausale nivåer, hvor maksimal suppresjon ble nådd i løpet av en periode på 3-6 måneder.
En klinisk relevant reduksjon på 50 % for biokjemiske markører for benresorpsjon ble påvist så tidlig som en måned etter behandlingsstart med ibandronsyre 2,5 mg.
Ved seponering av behandlingen, ses en reversering tilbake til patologisk nivå før behandling, assosiert med postmenopausal osteoporose.
Histologisk analyse av benbiopsier etter to og tre års behandling av postmenopausale kvinner, viste normal benkvalitet og ingen indikasjon på mineraliseringsdefekt.

Pediatrisk populasjon (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2)
Bonviva er ikke undersøkt hos barn og derfor finnes det ikke effekt- og sikkerhetsdata for denne pasientgruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den primære farmakologiske effekt av ibandronsyre i benvev er, som vist i ulike studier hos dyr og mennesker, ikke direkte relatert til plasmakonsentrasjon.

Absorpsjon
Absorpsjon av ibandronsyre skjer raskt fra øvre gastrointestinaltraktus etter oral administrasjon og plasmakonsentrasjonen øker proporsjonalt med dose opp til 50 mg oralt; over denne dosen ses enda større økninger. Maksimal plasmakonsentrasjon ble nådd innen 0,5 til 2 timer (median 1 time) på fastende mage, og absolutt biotilgjengelighet var ca. 0,6 %. Absorbert mengde reduseres ved samtidig inntak av mat eller drikkevarer (annet enn vann). Biotilgjengeligheten reduseres med ca. 90 % når ibandronsyre tas sammen med en standard frokost, sammenlignet med biotilgjengeligheten når ibandronsyre tas fastende. Når ibandronsyre tas 60 minutter før dagens første inntak av mat, er det ingen reduksjon i biotilgjengelighet av betydning. Både biotilgjengelighet og økning i BMD reduseres når mat eller drikkevarer tas mindre enn 60 minutter etter inntak av ibandronsyre.

Distribusjon
Etter initial systemisk eksponering bindes ibandronsyre raskt til benvev, eller utskilles via urin. Tilsynelatende distribusjonsvolum hos mennesker er minst 90 l og mengden av dosen som når benmassen er beregnet til å være 40-50 % av dosen som når systemisk sirkulasjon. Proteinbinding i humant plasma er ca. 85 % - 87 % (fastsatt *in vitro* ved terapeutiske legemiddelkonsentrasjoner), og derfor er det et lavt potensiale for interaksjoner med andre legemidler ved fortrengning.

Metabolisme
Det er ingen ting som tyder på at ibandronsyre metaboliseres i dyr eller mennesker.

Eliminasjon
Absorbert mengde av ibandronsyre fjernes fra sirkulasjonen via opptak i benvev (beregnet til å være 40-50 % hos postmenopausale kvinner), og resten utskilles uendret via nyrene. Uabsorbert fraksjon av ibandronsyre utskilles uendret via avføring.

Variasjonen i observerte halveringstider er stor, terminal halveringstid ligger vanligvis i området 10-72 timer. Da de kalkulerte verdier hovedsakelig er en funksjon av studievarighet, anvendt dose og målemetodens sensitivitet, er den reelle terminale halveringstiden sannsynligvis betydelig lenger, i likhet med andre bisfosfonater.Tidlige plasmanivåer faller raskt og når 10 % av toppverdiene innen 3 og 8 timer etter henholdsvis intravenøs eller oral administrasjon.
Total clearance for ibandronsyre er lav med gjennomsnittsverdier i området 84-160 ml/min. Den renale clearance (ca 60 ml/min hos friske postmenopausale kvinner) står for 50-60 % av total clearance, og er relatert til kreatininclearance. Forskjellen mellom total og renal clearance anses å reflektere opptak i benvev.

Utskillelsen synes ikke å omfatte kjente transportsystemer for syrer og baser som er involvert i utskillelse av andre aktive substanser. I tillegg, hemmer ikke ibandronsyre de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og induserer ikke det hepatiske cytokrom P450-systemet hos rotter.

Farmakokinetikk i spesielle kliniske situasjoner

Kjønn
Biotilgjengelighet og farmakokinetikk for ibandronsyre er lik for menn og kvinner.

Rase
Det er ikke påvist klinisk relevante forskjeller mellom asiatere og kaukasiere i farmakokinetikken for ibandronsyre. Det finnes få data for pasienter med afrikansk opprinnelse.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon
Renal clearance for ibandronsyre hos pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, er liniært relatert til kreatininclearance.
Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (CLcr lik eller høyere enn 30 ml/min), som vist i studie BM 16549, der flertallet av pasientene hadde mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.
Pasienter med alvorlig nyresvikt (CLcr under 30 ml/min) som daglig fikk 10 mg ibandronsyre oralt i 21 dager, hadde 2-3 ganger høyere plasmakonsentrasjoner i forhold til pasienter med normal nyrefunksjon, og total clearance av ibandronsyre var 44 ml/min. Etter intravenøs administrasjon av 0,5 mg, var henholdsvis total, renal, og non-renal clearance nedsatt med 67 %, 77 % og 50 % hos pasienter med alvorlig nyresvikt, men det var ingen reduksjon i toleransen i forbindelse med økt eksponering. På grunn av begrenset klinisk erfaring, anbefales ikke Bonviva til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4). Farmakokinetikken for ibandronsyre er ikke undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom, behandlet på andre måter enn med hemodialyse. Farmakokinetikken for ibandronsyre for disse pasientene er ikke kjent, og ibandronsyre skal ikke brukes under slike omstendigheter.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)
Det finnes ingen farmakokinetiske data for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Leveren har ingen signifikant betydning for clearance av ibandronsyre, som ikke metaboliseres men elimineres ved renal utskillelse og opptak i benvev. Det er derfor ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Eldre (se pkt. 4.2)
I en multivariasjonsanalyse ble ikke alder påvist å være en faktor av betydning for noen av de farmakokinetiske parametre som ble studert. Da nyrefunksjonen reduseres med alderen, er dette den eneste faktor som bør vurderes (se avsnitt for nedsatt nyrefunksjon).

Pediatrisk populasjon (se pkt 4.2 og pkt. 5.1)
Det finnes ingen data for bruk av Bonviva i disse aldersgruppene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksiske effekter, f.eks. tegn på nyreskade, er kun sett hos hunder ved eksponering så mye høyere enn maksimal eksponering hos mennesker at det indikerer liten relevans ved klinisk bruk.

Mutagenitet/Karsinogenitet:
Det er ikke observert noen indikasjoner på karsinogent potensiale. Genotoksisitetstester viste ingen tegn på genetisk aktivitet av ibandronsyre.

Reproduksjonstoksisitet:
Det var ingen tegn til direkte fosterskadelig eller teratogen effekt av ibandronsyre hos rotter og kaniner behandlet oralt, og det var ingen bivirkninger i utvikling hos første generasjon avkom av rotter ved ekstrapolert eksponering minst 35 ganger over human eksponering. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, besto fertilitetspåvirkningen av økt preimplantasjonstap ved doser på 1 mg/kg/dag og høyere. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre spermtelling ved doser på 0,3 og 1 mg/kg/dag, og reduserte fertiliteten hos hanndyr ved 1 mg/kg/dag og hos hunndyr ved 1,2 mg/kg/dag. Bivirkninger av ibandronsyre i reproduksjonstoksisitetsstudier hos rotte, var som observert for bisfosfonater som gruppe. Disse inkluderer redusert antall implantasjoner, interferens med naturlig fødsel (dystocia), og en økning av viscerale variasjoner (renal pelvis ureter-syndrom).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne
Laktosemonohydrat
Povidon
Cellulose, mikrokrystallinsk
Krysspovidon
Stearinsyre
Silika, kolloidal vannfri

Tablettdrasjering
Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Talkum
Makrogol 6000

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Bonviva 150 mg filmdrasjerte tabletter finnes i blisterpakninger (PVC/PVDC, forseglet med aluminiumsfolie), som inneholder 1 eller 3 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.
Utslipp av legemidler i miljøet bør begrenses.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. februar 2004
Dato for siste fornyelse: 18. desember 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bonviva 3 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ferdigfylt sprøyte med 3 ml oppløsning inneholder 3 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat). Konsentrasjonen av ibandronsyre i injeksjonsvæsken er 1 mg per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.
Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner med økt risiko for frakturer (se pkt. 5.1). Reduksjon av risiko for vertebrale frakturer er dokumentert; effekt på lårhalsfrakturer er ikke fastslått.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Pakningsvedlegget og pasientkortet skal gis til pasientene som behandles med Bonviva.

Dosering
Anbefalt dose ibandronsyre er 3 mg, administrert som en intravenøs injeksjon over 15-30 sekunder, hver tredje måned.

Pasientene må få tilskudd av kalsium og vitamin D (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5).

Dersom en dose glemmes, skal injeksjonen administreres så snart som mulig. Etter det skal injeksjonene igjen planlegges hver tredje måned fra og med datoen for denne siste injeksjonen.

Den optimale varigheten av bisfosfonatbehandling ved osteoporose er ikke fastslått. Behovet for fortsatt behandling bør revurderes jevnlig, basert på individuell nytte-/risikovurdering for Bonviva, spesielt etter bruk i 5 år eller mer.

Spesielle pasientgrupper
Pasienter med nedsatt nyrefunksjon
Bonviva injeksjon anbefales ikke til pasienter med serumkreatinin over 200 µmol/l (2,3 mg/dl) eller med kreatininclearance (målt eller estimert) under 30 ml/min, på grunn av begrenset klinisk dokumentasjon fra studier der slike pasienter er inkludert (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).
Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon, der serumkreatinin er 200 µmol/l (2,3 mg/dl) eller under, eller der kreatininclearance (målt eller estimert) er 30 ml/min eller høyere.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon
Ingen dosejustering er påkrevet (se pkt. 5.2).

Eldre (> 65 år)
Ingen dosejustering er påkrevet (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon
Det er ingen relevant bruk av Bonviva hos barn under 18 år, og Bonviva er ikke undersøkt hosdenne populasjonen (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte:
Til intravenøs bruk over 15-30 sekunder, hver tredje måned.

Den intravenøse administrasjonen må overholdes nøyaktig (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor ibandronsyre eller ovenfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Hypokalsemi

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Feil administrasjon
Forsiktighet må utvises slik at Bonviva ikke administreres intra-arterielt eller paravenøst, da dette kan medføre vevsskade.

Hypokalsemi
Bonviva, som andre bisfosfonater administrert intravenøst, kan medføre en forbigående senkning av serumkalsiumverdien.
Eksisterende hypokalsemi må korrigeres før behandlingsstart med Bonviva injeksjon. Andre forstyrrelser av ben- og mineralmetabolismen bør også være under effektiv behandling før behandlingsstart med Bonviva injeksjon.

Alle pasienter må få tilstrekkelig tilskudd av kalsium og vitamin D.

Anafylaktisk reaksjon/sjokk
Tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk, inkludert fatale hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.
Egnet medisinsk støtte og overvåkningstiltak bør være lett tilgjengelig når Bonviva intravenøs injeksjon administreres. Hvis anafylaktisk reaksjon eller andre alvorlige hypersensitivitets-/allergiske reaksjoner oppstår, skal injeksjonen avbrytes umiddelbart og egnet behandling startes.

Nedsatt nyrefunksjon
Pasienter med andre sykdommer eller pasienter som tar andre legemidler som har potensiell uønsket innvirkning på nyrene, bør undersøkes regelmessig under behandlingen i henhold til etablert klinisk praksis.

Bonviva anbefales ikke til pasienter med serumkretinin over 200 µmol/l (2,3 mg/dl) eller med kreatininclearence under 30 ml/min, på grunn av begrenset klinisk erfaring (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt hjertefunksjon
Overhydrering bør unngås hos pasienter med risiko for hjertesvikt.

Osteonekrose i kjeven
Etter markedsføring har osteonekrose i kjeven (ONJ) blitt rapportert svært sjelden hos pasienter som får Bonviva for osteoporose (se pkt. 4.8).

Oppstart av behandlingen eller en ny kur med behandling skal utsettes hos pasienter med åpne bløtvevlesjoner i munnen som ikke er leget.

Hos pasienter med tilstedeværelse av risikofaktorer anbefales en tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risikovurdering før oppstart av behandlingen med Bonviva.

Følgende risikofaktorer skal vurderes når man skal evaluere en pasients risiko for å utvikle ONJ:
- Potensen av legemidlet som hemmer benresorpsjon (høyere risiko for svært potente forbindelser), administrasjonsvei (høyere risiko for parenteral administrering) og kumulativ dose av benresorpsjonterapi
- Kreft, komorbiditet (f.eks anemi, koagulopatier, infeksjon), røyking
- Samtidig behandling med andre legemidler: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogenese hemmere, strålebehandling av hode og nakke
- Dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, dårlig tilpassete tannproteser, tidligere tannsykdom, invasiv tannbehandling f.eks tannekstraksjoner

Alle pasienter skal oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessige undersøkelser av tennene og umiddelbart rapportere eventuelle symptomer som tannvandring og økt mobilitet, smerte eller hevelse, sår som ikke leges eller pussdannelse under behandling med Bonviva. Under behandling bør invasiv tannbehandling kun utføres etter nøye vurdering og unngås i tilknytning til Bonviva administrasjon.

Behandlingsplanen for de pasienter som utvikler ONJ bør settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse innen ONJ. Midlertidig avbrudd av Bonviva behandlingen bør vurderes inntil tilstanden opphører og medvirkende risikofaktorer er redusert der det er mulig.

Osteonekrose i ytre øregang
Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

Atypiske frakturer i lårbeinet
Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturene kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene inntraff etter lite eller intet forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i lår eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbeinsbrudd. Frakturene er ofte bilaterale; derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbeinsskaftet. Det er blitt rapportert at disse frakturene heles dårlig. Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbeinet er tilrådelig i påvente av vurdering av pasienten, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.
Ved behandling med bisfosfonater bør pasientene oppfordres til å si ifra hvis de opplever smerter i lår, hofte eller lyske, og enhver pasient med slike symptomer bør undersøkes med tanke på et ufullstendig lårbeinsbrudd.

Bonviva er så godt som natriumfritt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolske interaksjoner anses ikke sannsynlig, da ibandronsyre ikke hemmer humane P450-isoenzymer i leveren, og heller ikke er vist å indusere det hepatiske cytokrom P450-systemet hos rotter (se pkt. 5.2). Ibandronsyre elimineres kun ved renal utskillelse og gjennomgår ingen biotransformasjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Bonviva er kun til bruk hos postmenopausale kvinner og skal ikke brukes av fertile kvinner.
Det finnes ingen adekvate data angående bruk av ibandronsyre hos gravide kvinner. Dyrestudier på rotte har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.
Bonviva skal ikke brukes under graviditet.

Amming
Det er ikke kjent om ibandronsyre utskilles i morsmelk. Studier på diegivende rotter har vist lave nivåer av ibandronsyre i melken etter intravenøs administrasjon.
Bonviva skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet
Det finnes ikke effektdata for ibandronsyre hos mennesker. I reproduksjonsstudier med rotter behandlet oralt, reduserte ibandronsyre fertilitet. I studier med rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre fertiliteten ved høye daglige doser (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på den farmakodynamiske og farmakokinetiske profilen og rapporterte bivirkninger, er det forventet at Bondronat har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
. De alvorligste bivirkningene som er rapportert er anafylaktisk reaksjon/sjokk, atypiske frakturer i lårbeinet, osteonekrose i kjeven, gastrointestinal irritasjon, øyebetennelse (se avsnittet «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» og pkt. 4.4).
De hyppigst rapporterte bivirkningene er artralgi og influensalignende symptomer. Disse symptomene var typisk forbundet med den første dosen, generelt kortvarige, av mild eller moderat intensitet og forsvant vanligvis ved fortsatt behandling uten behov for hjelpetiltak (se avsnittet “Influensalignende sykdom”).

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser en komplett liste over kjente bivirkninger. Sikkerheten ved oral behandling med ibandronsyre 2,5 mg daglig ble undersøkt hos 1251 pasienter behandlet i 4 placebo-kontrollerte kliniske studier, der et stort flertall av pasientene kom fra den pivotale tre-årige frakturstudien (MF4411).

I den pivotale to-årige studien med postmenopausale kvinner med osteoporose (BM 16550) var den generelle sikkerheten tilsvarende for Bonviva intravenøs injeksjon 3 mg hver tredje måned og oral ibandronsyre 2,5 mg daglig. Andelen pasienter som opplevde bivirkninger var 26,0 % og 28,6 % for Bonviva 3 mg injeksjon hver tredje måned etter henholdsvis ett og to år. De fleste tilfellene førte ikke til seponering av behandlingen.

Bivirkningene er oppgitt i henhold til MedDRA organklassesystem og frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe, er bivirkningene oppgitt etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger hos postmenopausale kvinner som får Bonviva 3 mg injeksjon hver tredje måned eller ibandronsyre 2,5 mg daglig i fase III studiene BM16550 og MF4411, og erfaring etter markedsføring.

Organklassesystem	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Svært sjeldne**
Forstyrrelser i immunsystemet		Astma-eksaserbasjon	Hypersensitivitets - reaksjoner	Anafy-laktisk reaksjon/ sjokk*†
Nevrologiske sykdommer	Hodepine			
Øyesykdommer			Øye betennelse*†	
Karsykdommer		Flebitt/tromboflebitt		
Gastrointestinale sykdommer	Gastritt, dyspepsi, diaré, abdominal smerte, kvalme, forstoppelse			
Hud- og underhuds-sykdommer	Utslett		Angioødem, oppsvulmet ansikt/ødem, urtikaria	Stevens-Johnson syndrom †, erythema multi-forme†, bulløs dermatitt †
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi, myalgi, muskel- og skjelettsmerter, ryggsmerter	Bensmerter	Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet†	Osteo-nekrose i kjeven*†, osteo-nekrose i ytre øregang (klasse-effekt for bisfos-fonater)†
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Influensalignende sykdom*, utmattelse	Reaksjoner på injeksjonsstedet, asteni		

*Se mer informasjon under
†Identifisert ved erfaring etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Influensalignende sykdom
Influensalignende sykdom inkluderer hendelser rapportert som akuttfase-reaksjoner, eller symptomer som myalgi, artralgi, feber, kuldegysninger, utmattelse, kvalme, appetittløshet eller bensmerter.

Osteonekrose i kjeven
Tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert, hovedsakelig hos kreftpasienter behandlet med legemidler som hemmer benresorpsjon, slik som ibandronsyre (se pkt. 4.4). For ibandronsyre er tilfeller av ONJ blitt rapportert etter markedsføring.

Øyebetennelse
Tilfeller av øyebetennelse som betennelse i regnbuehinnen, episkleritt og skleritt er rapportert med ibandronsyre. I noen tilfeller ble ikke disse bivirkningene borte før behandlingen med ibandronsyre ble avsluttet.

Anafylaktisk reaksjon/sjokk
Tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk, inkludert fatale hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V*.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk informasjon om behandling ved overdosering av Bonviva.

Erfaring med lignende preparater har vist at intravenøs overdosering kan medføre hypokalsemi, hypofosfatemi og hypomagnesemi. Klinisk relevant reduksjon i serumnivå av kalsium, fosfor og magnesium skal korrigeres med intravenøs administrasjon av henholdsvis kalsiumglykonat, kalium- eller natriumfosfat og magnesiumsulfat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av bensykdommer, bisfosfonater, ATC-kode: M05BA06

Virkningsmekanisme
Ibandronsyre er et høypotent nitrogenholdig bisfosfonat, med selektiv effekt på benvev. Aktiviteten av osteoklastene hemmes spesifikt, uten direkte å påvirke bendannelsen. Dannelsen av osteoklaster påvirkes ikke. Ibandronsyre gir en progressiv nettoøkning av benmassen og en redusert forekomst av frakturer ved å redusere det postmenopausalt økende bentapet tilbake til premenopausalt nivå.

Farmakodynamisk effekt
Den farmakodynamiske effekten av ibandronsyre er hemming av benresorpsjonen. Det er vist *in vivo* at ibandronsyre hindrer nedbrytning av benvev eksperimentelt indusert ved opphør av gonadefunksjonen, av retinoider, tumorer eller tumorekstrakter. Hemming av endogen benresorpsjon er påvist hos unge (hurtigvoksende) rotter, noe som fører til en økning i normal benmasse sammenlignet med ubehandlede dyr.

Dyrestudier bekrefter at ibandronsyre er en høypotent hemmer av osteoklastaktiviteten. Hos rotter i vekst, ble det ikke påvist redusert mineralisering, selv ikke med doser 5000 ganger høyere enn dosen som brukes ved osteoporosebehandling.

Både daglig og intermitterende (med forlengede dosefrie intervaller) administrasjon til rotter, hunder og aper over lang tid ga ny bendannelse av normal kvalitet og opprettholdt eller økt mekanisk styrke, selv ved dosering på toksisk nivå. I en klinisk studie (MF 4411) der ibandronsyre viste anti-fraktur effekt, ble effekt hos mennesker bekreftet ved både daglig og intermitterende administrasjon med et dosefritt intervall på 9-10 uker.

I dyremodeller induserte ibandronsyre biokjemiske endringer som indikerer doseavhengig hemming av benresorpsjon, inkludert suppresjon av biokjemiske markører i urin for degradering av kollagen i ben (som deoksypyridinolin og kryss-koblede N-telopeptider av type I-kollagen (NTX)).

Både daglig, intermitterende (med et dosefritt intervall på 9-10 uker per kvartal) orale doser, så vel som intravenøse doser av ibandronsyre hos postmenopausale kvinner, frambragte biokjemiske endringer som indikerer doseavhengig hemming av benresorpsjonen.

Bonviva intravenøs injeksjon reduserte nivået av serum C-telopeptid i alfa-kjeden av type I-kollagen (CTX) innen 3-7 dager etter behandlingsstart og reduserte osteokalsin nivået i løpet av 3 måneder.

Ved seponering av behandlingen ses en reversering av benresorpsjonsraten assosiert med postmenopausal osteoporose til patologisk nivå slik det var før behandling.

Histologisk analyse av benbiopsier etter to og tre års behandling av postmenopausale kvinner med doser av oral ibandronsyre 2,5 mg daglig og intermitterende intravenøse doser på opptil 1 mg hver 3. måned, viste normal benkvalitet og ingen indikasjon på mineraliseringsdefekt. Etter to års behandling med Bonviva 3 mg injeksjon ble det som forventet også vist en reduksjon av benomsetning, en normal benkvalitet og ingen mineraliseringsdefekter.

Klinisk effekt
Uavhengige risikofaktorer, for eksempel lav BMD, alder, tidligere frakturer, frakturer i familien, høy benomsetning og lav kroppsmasseindeks, bør tas i betraktning for å kunne identifisere kvinner med økt risiko for osteoporotiske frakturer.

<u>Bonviva 3 mg injeksjon hver 3. måned</u>

Benmineraltetthet (BMD – Bone mineral density)

Bonviva 3 mg intravenøs injeksjon, administrert hver 3. måned, ble vist å være minst like effektiv som oral ibandronsyre 2,5 mg daglig, i en to-årig randomisert, dobbeltblind, non-interferior multisenter-studie (BM 16550) med postmenopausale kvinner (1386 kvinner i alderen 55-80 år) med osteoporose (lumbal ryggsøyle BMD T-score under – 2,5 SD ved oppstart av behandlingen). Dette ble vist i både den primære analysen etter ett år og den bekreftende analysen med to-årige endepunktsdata (tabell 2).

Den primære analysen av data fra studie BM16550 etter ett år og den bekreftende analysen etter 2 år, viste at doseringsregimet med 3 mg injeksjon hver 3. måned var minst like effektivt som doseringsregimet med 2,5 mg oralt daglig, med hensyn til gjennomsnittlig økning av BMD for ryggsøyle, hoften generelt, lårhalsen og trokanter (tabell 2).

Tabell 2: Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunketet, i BMD for lumbal ryggsøyle, hele hoften, lårhalsen og trokanter, etter ett år (primær analyse) og etter to års behandling (per protokoll populasjon) i studie BM 16550.

	Ett-års data i studie BM 16550		To-års data i studie BM 16550	
Gjennomsnittlig endring i forhold til utgangspunktet % [95 % KI]	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=377)	Bonviva 3 mg injeksjon hver 3. måned (N=365)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=334)	Bonviva 3 mg injeksjon hver 3. måned (N=334)
Lumbal ryggsøyle L2-L4 BMD	3,8 [3.4, 4.2]	4,8 [4.5, 5.2]	4,8 [4.3, 5.4]	6,3 [5.7, 6.8]
BMD for hele hoften	1,8 [1.5, 2.1]	2,4 [2.0, 2.7]	2,2 [1.8, 2.6]	3,1 [2.6, 3.6]
BMD for lårhalsen	1,6 [1.2, 2.0]	2,3 [1.9, 2.7]	2,2 [1.8, 2.7]	2,8 [2.3, 3.3]
Trokanter BMD	3,0 [2.6, 3.4]	3,8 [3.2, 4.4]	3,5 [3.0, 4.0]	4,9 [4.1, 5.7]

Videre ble Bonviva 3 mg injeksjon hver 3. måned vist å være mer effektiv enn oral ibandronsyre 2,5 mg daglig, med hensyn til økning i lumbal ryggsøyle BMD i en prospektiv planlagt analyse etter ett år,
$p < 0,001$, og etter to år, $p < 0,001$.

92,1 % av pasientene som fikk 3 mg injeksjon hver 3. måned fikk en økning eller opprettholdt sin BMD for lumbal ryggsøyle etter 1 års behandling (dvs. var respondere), sammenlignet med 84,9 % av pasientene som fikk 2,5 mg oralt daglig (p=0,002). Etter 2 års behandling, hadde 92,8 % av pasientene som fikk injeksjoner med 3 mg og 84,7 % av pasientene som fikk 2,5 mg oral behandling, en økt eller opprettholdt lumbal ryggsøyle BMD (p=0,001).

Når det gjelder BMD for hoften generelt, var 82,3 % av pasientene som fikk 3 mg injeksjon hver 3. måned respondere etter ett år, sammenlignet med 75,1 % av pasientene som fikk 2,5 mg oralt daglig (p=0,02). Etter 2 års behandling, hadde 85,6 % av pasientene som fikk injeksjoner med 3 mg og 77,0 % av pasientene som fikk 2,5 mg oral behandling, en økt eller opprettholdt BMD for hele hoften (p=0,004).

Andelen pasienter som hadde økt eller opprettholdt sin BMD etter ett år for både ryggsøylen og hoften generelt, var 76,2 % for gruppen som fikk 3 mg injeksjon hver 3. måned og 67,2 % for gruppen som fikk 2,5 mg oralt daglig (p=0,007). Etter to år ble dette kriteriet nådd av 80,1 % og 68,8 % av pasientene som fikk henholdsvis 3 mg injeksjon hver 3. måned og 2,5 mg daglig (p=0,001).

Biokjemiske markører av benomsetningen (”bone turn-over”)

Klinisk relevant reduksjon av serum CTX-nivå ble observert ved alle målepunkter. Etter 12 måneder var median relativ endring fra utgangspunkt – 58,6 % for regimet med 3 mg intravenøs injeksjon hver 3. måned og – 62,6 % for regimet med 2,5 mg oralt daglig. I tillegg ble 64,8 % av pasientene som fikk 3 mg injisert hver 3. måned definert som respondere (definert som en reduksjon på ≥ 50 % fra utgangspunktet), sammenlignet med 64,9 % av pasientene som fikk 2,5 mg oralt daglig. Reduksjon av serum CTX var opprettholdt etter 2 år, med mer enn halvparten av pasientene definert som respondere i begge behandlingsgruppene.

Basert på resultatene av studie BM 16550 er Bonviva 3 mg intravenøs injeksjon administrert hver 3. måned ventet å være minst like effektiv til forebygging av frakturer som ibandronsyre oralt regime med 2,5 mg daglig.

Ibandronsyre 2,5 mg daglig tablett

I den initiale tre-årige randomiserte, dobbelblinde, placebokontrollerte frakturstudien (MF 4411) ble det vist en statistisk signifikant og klinisk relevant reduksjon i forekomst av nye morfometriske vertebrale frakturer sett ved radiografi og kliniske vertebrale frakturer (tabell 3). I denne studien ble ibandronsyre undersøkt med orale doser på 2,5 mg daglig og 20 mg intermitterende som et forsøksregime. Ibandronsyre ble tatt 60 minutter før dagens første inntak av mat eller drikke (fasteperiode etter dosering). Studien omfattet kvinner i alderen 55 til 80 år, som hadde vært postmenopausale i minst 5 år, som hadde en BMD i lumbal ryggsøyle på - 2 til - 5 standardavvik (SD) under premenopausalt nivå ("T-score") i minst en ryggvirvel [L1-L4], og som hadde én til fire eksisterende vertebrale frakturer. Alle pasientene fikk 500 mg kalsium og 400 IE vitamin D daglig. Effekten ble evaluert hos 2928 pasienter. Ibandronsyre 2,5 mg administrert daglig viste en statistisk signifikant og klinisk relevant reduksjon i insidensen av nye vertebrale frakturer. Dette regimet reduserte forekomsten av nye radiografiske vertebrale frakturer med 62 % (p=0,0001) over de tre årene studien varte. En relativ risikoreduksjon på 61 % ble observert etter 2 år (p=0,0006). Ingen statistisk signifikant forskjell ble oppnådd etter 1 års behandling (p=0,056). Anti-fraktureffekten var konstant i løpet av studien. Det var ingen indikasjon på redusert effekt over tid.

Insidens av klinisk vertebrale frakturer var også signifikant redusert med 49 % etter 3 år (p=0,011). Den kraftige effekten på vertebrale frakturer ble videre vist som en statistisk signifikant reduksjon av høydetap sammenlignet med placebo (p< 0,0001).

Tabell 3: Resultater fra 3-årig frakturstudie MF 4411 (%, 95 % KI)

	Placebo (N=974)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=977)
Reduksjon i relativ risiko for nye morfometriske vertebrale frakturer		62 % (40,9, 75,1)
Insidens av nye morfometriske vertebrale frakturer	9,56 % (7,5, 11,7)	4,68 % (3,2, 6,2)
Reduksjon i relativ risiko for kliniske vertebrale frakturer		49 % (14,03, 69,49)
Insidens av kliniske vertebrale frakturer	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, av lumbal ryggsøyle-benmassetetthet (BMD) etter 3 år	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)
Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, av BMD for hele hoften (”total hip”) etter 3 år	-0,69 % (-1,0, -0,4)	3,36 % (3,0, 3,7)

Effekten av behandling med ibandronsyre ble videre undersøkt i en analyse av en undergruppe pasienter som ved utgangspunktet hadde en lumbal ryggsøyle BMD T-score under – 2,5 (tabell 4). Reduksjon av risiko for vertebrale frakturer var svært bra sammenfallende med hva som var observert i den generelle populasjonen.

Tabell 4: Resultater fra 3-årig frakturstudie MF 4411 (%, 95 % KI) for pasienter med lumbal ryggsøyle BMD T-score under – 2,5 ved start

	Placebo (N=587)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=575)
Reduksjon i relativ risiko for nye morfometriske vertebrale frakturer		59 % (34,5, 74,3)
Insidens av nye morfometriske vertebrale frakturer	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)
Reduksjon i relativ risiko for kliniske vertebrale frakturer		50 % (9,49, 71,91)
Insidens av kliniske vertebrale frakturer	6,97 % (4,67, 9,27)	3,57 % (1,89, 5,24)
Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, av lumbal ryggsøyle-benmassetetthet (BMD) etter 3 år	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)
Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, av BMD for hele hoften (”total hip”) etter 3 år	-0,70 % (-1,1, -0,2)	3,59 % (3,1, 4,1)

I studie MF4411 ble det for pasientpopulasjonen generelt ikke observert reduksjon i non-vertebrale frakturer. Imidlertid syntes daglig inntak av ibandronsyre å være effektivt hos en undergruppe pasienter med høy risiko (lårhals BMD T-score < -3.0), der reduksjon av risiko for non-vertebrale frakturer var 69 %.

Daglig oral behandling med ibandronsyre 2,5 mg tabletter resulterte i en progressiv økning i BMD i ryggvirvel og andre steder i skjelettet.

Etter 3 år var økningen i lumbal ryggsøyle BMD 5,3 % sammenlignet med placebo og 6,5 % sammenlignet med utgangspunktet. Økningene i hofteområdet, sammenlignet med utgangspunktet, var 2,8 % for lårhalsen, 3,4 % for hele hoften og 5,5 % for trokanter.

Biokjemiske markører for benomsetningen (som CTX i urin og serumosteokalsin) viste en forventet suppresjon til premenopausale nivåer, hvor maksimal suppresjon ble nådd i løpet av en periode på 3-6 måneder ved bruk av ibandronsyre 2,5 mg daglig.

En klinisk relevant reduksjon på 50 % for biokjemiske markører for benresorpsjon ble påvist så tidlig som en måned etter behandlingsstart med ibandronsyre 2,5 mg.

Pediatrisk populasjon (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2)
Bonviva er ikke undersøkt hos barn og derfor finnes det ikke effekt- og sikkerhetsdata for denne pasientgruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den primære farmakologiske effekt av ibandronsyre i benvev er, som vist i ulike studier med dyr og mennesker, ikke direkte relatert til plasmakonsentrasjon.

Plasmakonsentrasjonen av ibandronsyre øker proporsjonalt med dosen etter intravenøs administrasjon av 0,5 mg til 6 mg.

Absorpsjon
Ikke relevant

Distribusjon
Etter initial systemisk eksponering bindes ibandronsyre raskt til benvev, eller utskilles via urin. Tilsynelatende distribusjonsvolum hos mennesker er minst 90 l og mengden av dosen som når benmassen er beregnet til å være 40-50 % av dosen som når systemisk sirkulasjon. Proteinbinding i humant plasma er ca. 85 % - 87 % (fastsatt *in vitro* ved terapeutiske ibandronsyrekonsentrasjoner), og derfor er det et lavt potensiale for interaksjoner med andre legemidler ved fortrengning.

Metabolisme
Det er ingen ting som tyder på at ibandronsyre metaboliseres i dyr eller mennesker.

Eliminasjon
Ibandronsyre fjernes fra sirkulasjonen via opptak i benvev (beregnet til å være 40-50 % hos postmenopausale kvinner), og resten utskilles uendret via nyrene.

Variasjonen i observerte halveringstider er stor, terminal halveringstid ligger vanligvis i området 10-72 timer. Da de kalkulerte verdier hovedsakelig er en funksjon av studievarighet, anvendt dose og målemetodens sensitivitet, er den reelle terminale halveringstiden sannsynligvis betydelig lenger, i likhet med andre bisfosfonater.Tidlige plasmanivåer faller raskt og når 10 % av toppverdiene innen 3 og 8 timer etter henholdsvis intravenøs eller oral administrasjon.

Total clearance for ibandronsyre er lav med gjennomsnittsverdier i området 84-160 ml/min. Den renale clearance (ca 60 ml/min hos friske postmenopausale kvinner) står for 50-60 % av total clearance, og er relatert til kreatininclearance. Forskjellen mellom total og renal clearance anses å reflektere opptak i benvev.

Utskillelsen synes ikke å omfatte kjente transportsystemer for syrer og baser som er involvert i utskillelse av andre aktive substanser. Dessuten, hemmer ikke ibandronsyre de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og induserer ikke det hepatiske cytokrom P450-systemet hos rotter.

Farmakokinetikk i spesielle kliniske situasjoner

Kjønn
Farmakokinetikk for ibandronsyre er lik for menn og kvinner.

Rase
Det er ikke påvist klinisk relevante forskjeller mellom asiatere og kaukasiere med hensyn til farmakokinetikken for ibandronsyre. Det finnes begrensede data for pasienter med afrikansk opprinnelse.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon
Renal clearance for ibandronsyre hos pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, er liniært relatert til kreatininclearance (CLcr).

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (CLcr lik eller høyere enn 30 ml/min).

Pasienter med alvorlig nyresvikt (CLcr under 30 ml/min) som daglig fikk 10 mg ibandronsyre oralt i 21 dager, hadde 2-3 ganger høyere plasmakonsentrasjoner i forhold til pasienter med normal nyrefunksjon, og total clearance av ibandronsyre var 44 ml/min. Etter intravenøs administrasjon av 0,5 mg ibandronsyre, var henholdsvis total, renal, og ikke-renal clearance nedsatt med 67 %, 77 % og 50 % hos pasienter med alvorlig nyresvikt, men det var ingen reduksjon i toleransen i forbindelse med økt eksponering. På grunn av begrenset klinisk erfaring, anbefales ikke Bonviva til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4). Farmakokinetikken for ibandronsyre hos pasienter med terminal nyresykdom er kun undersøkt hos et lite antall pasienter behandlet med hemodialyse. Farmakokinetikken for ibandronsyre for pasienter som ikke er i hemodialyse, er derfor ikke kjent. På grunn av begrensede tilgjengelige data skal ibandronsyre ikke brukes av alle pasienter med terminal nyresykdom.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)
Det finnes ingen farmakokinetiske data for bruk av ibandronsyre hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Leveren har ingen signifikant betydning for clearance av ibandronsyre, som ikke metaboliseres men elimineres ved renal utskillelse og opptak i benvev. Det er derfor ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Eldre (se pkt. 4.2)
I en multivariasjonsanalyse ble ikke alder påvist å være en faktor av betydning for noen av de farmakokinetiske parametre som ble studert. Da nyrefunksjonen reduseres med alderen, er nyrefunksjonen den eneste faktor som bør vurderes (se avsnitt for nedsatt nyrefunksjon).

Pediatrisk populasjon (se pkt 4.2 og pkt. 5.1)
Det finnes ingen data for bruk av Bonviva i disse aldersgruppene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksiske effekter, f.eks. tegn på nyreskade, er kun sett hos hunder ved eksponering så mye høyere enn maksimal eksponering hos mennesker at det indikerer liten relevans ved klinisk bruk.

Mutagenitet/ Karsinogenitet:
Det er ikke observert noen indikasjoner på karsinogent potensiale. Genotoksisitetstester viste ingen tegn på genetisk aktivitet av ibandronsyre.

Reproduksjonstoksisitet:
Det er ikke utført spesifikke studier for doseringsregimet hver 3. måned. I studier med daglig intravenøst doseringsregime, ble det ikke vist direkte fosterskadelig eller teratogen effekt av ibandronsyre hos rotter og kaniner. Redusert kroppsvekt ble vist for første generasjon avkom hos rotter. I reproduksjonsstudier med rotter behandlet oralt, besto fertilitetspåvirkningen av økt preimplantasjonstap ved doser på 1 mg/kg/dag og høyere. I reproduksjonsstudier med rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre spermtelling ved doser på 0,3 og 1 mg/kg/dag, og reduserte fertiliteten hos hanndyr ved 1 mg/kg/dag og hos hunndyr ved 1,2 mg/kg/dag. Andre bivirkninger av ibandronsyre i reproduksjonstoksisitetsstudier med rotte, var som observert for bisfosfonater som gruppe. Disse inkluderer redusert antall implantasjoner, interferens med naturlig fødsel (dystocia), og en økning av viscerale variasjoner (renal pelvis ureter-syndrom).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Eddiksyre, konsentrert
Natriumacetattrihydrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Bonviva injeksjonsvæske må ikke blandes med kalsiumholdige oppløsninger eller andre legemidler til intravenøs administrasjon.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylte sprøyter (5 ml) laget av fargeløst glass type I, de grå gummiproppene og sprøytespisshetten er laget av fluororesin-laminert butylgummi. Sprøytene inneholder 3 ml injeksjonsvæske.
Pakninger med 1 ferdigfylt sprøyte og 1 kanyle, eller 4 ferdigfylte sprøyter og 4 kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Hvis legemidlet administreres via en eksisterende intravenøs infusjonsslange, må infusjonsvæsken kun være enten isotont saltvann eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning. Detter gjelder også for oppløsninger brukt til skylling av venflon eller annet utstyr.

Eventuell ubrukt injeksjonsvæske, sprøyte og kanyle skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Utslipp av legemidler i miljøet bør begrenses.

Følgende punkter bør nøye overholdes med hensyn til bruk og destruksjon av sprøyter og annet spisst medisinsk utstyr:

- Kanyler og sprøyter skal aldri brukes om igjen.
- Alle brukte kanyler og sprøyter legges i en egnet beholder (stikk-sikker destruksjonsbeholder).
- Oppbevar beholderen utilgjengelig for barn.
- Det bør unngås å kaste brukte beholdere i husholdningsavfallet.
- Full beholder destrueres i henhold til lokale bestemmelser eller som anvist av helsepersonell.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. februar 2004
Dato for siste fornyelse: 18. desember 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Filmdrasjerte tabletter:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at et pasientkort om osteonekrose i kjeven er implementert.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bonviva 150 mg filmdrasjerte tabletter
ibandronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Tablettene inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter
1 filmdrasjert tablett
3 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Tablettene skal ikke suges, tygges eller knuses
Les pakningsvedlegget før bruk
Tablett til bruk én gang i måneden
Oral bruk

Måned 1 __/__/__ 3 filmdrasjerte tabletter
Måned 2 __/__/__ 3 filmdrasjerte tabletter
Måned 3 __/__/__ 3 filmdrasjerte tabletter
Skriv ned datoen du tar din tablett

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/265/003 1 filmdrasjert tablett
EU/1/03/265/004 3 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Bonviva 150 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

Blisterfolie

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bonviva 150 mg filmdrasjerte tabletter
ibandronsyre

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration Ltd.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bonviva 3 mg injeksjonsvæske, oppløsning
ibandronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte med 3 ml oppløsning inneholder 3 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natriumklorid, konsentrert eddiksyre, natriumacetattrihydrat, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte + 1 kanyle
4 ferdigfylte sprøyter + 4 kanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Kun til intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/265/005 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/03/265/006 4 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

[Fritatt for krav om blindeskrift]

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Bonviva 3 mg injeksjonsvæske, oppløsning
ibandronsyre
Kun til i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3 mg/3 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Bonviva150 mg tabletter, filmdrasjerte
ibandronsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
Planlegging av når du skal ta Bonviva, ved bruk av klistremerker i din kalender

1. Hva Bonviva er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Bonviva
3. Hvordan du bruker Bonviva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Bonviva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Bonviva er og hva det brukes mot

Bonviva tilhører en gruppe legemidler som kalles **bisfosfonater**. Legemidlet inneholder virkestoffet ibandronsyre.
Bonviva kan reversere bentap ved å stoppe ytterligere bentap og øke benmassen hos de fleste kvinner som bruker det, selv om de ikke selv kan se eller føle en forskjell. Bonviva kan medvirke til å redusere risiko for benbrudd (frakturer). Denne reduksjonen i benbrudd er påvist for ryggraden, men ikke for hoften.

Bonviva er forskrevet til deg for behandling av benskjørhet (osteoporose) etter overgangsalderen fordi du har en økt risiko for brudd. Benskjørhet er svinn og skjørhet i benvevet, noe som er vanlig hos kvinner etter overgangsalderen. I overgangsalderen slutter kvinnens eggstokker å produsere det kvinnelige hormonet østrogen, som hjelper til å opprettholde et friskt skjelett.
Jo tidligere en kvinne når overgangsalderen, desto større er risikoen for brudd ved benskjørhet.

Andre faktorer som kan øke risikoen for brudd er:

- ikke tilstrekkelig med kalsium og vitamin D i kosten
- røyking, eller for mye alkohol
- ikke tilstrekkelig spasering eller annen mosjon
- andre familiemedlemmer med benskjørhet

En sunn livsstil vil også hjelpe deg til å få mer utbytte av behandlingen din. Dette inkluderer:

- å spise en balansert kost, rik på kalsium og vitamin D
- gå turer eller foreta annen mosjon
- ikke røyke, og ikke drikke for mye alkohol.

2. Hva du må vite før du bruker Bonviva

Bruk ikke Bonviva:

- dersom du er allergisk overfor ibandronsyre eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har problemer med spiserøret (øsofagus), slik som forsnevring eller problemer med å svelge.
- hvis du ikke kan stå eller sitte oppreist minimum én time (60 minutter) om gangen.
- **hvis du har eller tidligere har hatt lavt innhold av kalsium i blodet.** Kontakt legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler

Etter markedsføring har en bivirkning som kalles osteonekrose i kjeven (ONJ) (benskade i kjeven) blitt rapportert svært sjelden hos pasienter som får Boniva for benskjørhet. ONJ kan også oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Det er viktig å forsøke og hindre utvikling av ONJ siden det er en smertefull tilstand som kan være vanskelig å behandle. For å redusere risikoen for å utvikle osteonekrose i kjeven, er det noen forholdsregler du bør ta.

Før du begynnner behandlingen, fortell din lege/sykepleier (helsepersonell) dersom:

- du har problemer med munnen eller tennene som dårlig tannhelse, tannkjøttsykdom, eller det er planlagt tanntrekking • du ikke rutinemessig går til tannlegen eller det er lenge siden du har vært hos tannlegen • du er en røyker (da dette kan øke risikoen for tannproblemer)• du tidligere har vært behandlet med et bisfosfonat (brukt til å behandle eller forebygge skjelettlidelser) • du bruker legemidler kalt kortikosteroider (for eksempel prednisolon eller deksametason) • du har kreft

Legen din kan be deg om å ta en tannundersøkelse før du starter behandling med Boniva.

Under behandlingen bør du opprettholde god munnhygiene (inludert regelmessig pussing av tennene) og ha rutinemessige undersøkelser hos tannlegen. Hvis du bruker tannproteser, må du sørge for at disse er riktig tilpasset. Hvis du er under tannbehandling eller skal gjennomgå tannkirurgi (f.eks. tanntrekking), informer legen din om din tannbehandling og fortell tannlegen at du blir behandlet med Boniva.

Ta kontakt med din lege og tannlege umiddelbart hvis du opplever problemer med munnen eller tennene som for eksempel løse tenner, smerte eller hevelse, eller sår som ikke gror eller pussdannelse, da dette kan være tegn på osteonekrose i kjeven.
Noen personer må vise spesiell forsiktighet når de tar Bonviva. Rådfør deg med legen din før du tar Bonviva:

- Dersom du har forstyrrelser i mineralstoffskiftet (slik som vitamin D-mangel).
- Dersom nyrene dine ikke fungerer normalt.
- Dersom du har problemer med å svelge eller med fordøyelsen.

Irritasjon, betennelse eller sår i spiserøret kan oppstå, ofte med symptomer som kraftig brystsmerte, kraftige smerter etter svelging av mat og/eller drikke, sterk kvalme eller oppkast, spesielt dersom du ikke drikker et fullt glass vann og/eller dersom du legger deg ned innen en time etter at du har tatt Bonviva. Dersom du utvikler slike symptomer, skal du slutte å ta Bonviva og kontakte lege umiddelbart (se avsnitt 3).

Barn og ungdom
Ikke gi Bonviva til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Bonviva
Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Spesielt:

- **Tilskudd som inneholder kalsium, magnesium, jern eller aluminium**, fordi det kan påvirke effekten av Bonviva.

- Acetylsalisylsyre og andre ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) (inkludert ibuprofen, diklofenaknatrium og naproksen) kan irritere mave og tarm. Bonviva kan også gjøre dette. Så vær spesielt forsiktig hvis du tar smertestillende eller betennelsesdempende (antiinflammatoriske) midler, når du samtidig bruker Bonviva.

Etter at du har svelget din månedlige Bonviva tablett, **vent i en time før du tar noen andre legemidler**, det gjelder også midler mot dårlig fordøyelse, kalsiumtilskudd eller vitaminer.

Inntak av Bonviva sammen med mat og drikke
Ikke ta Bonviva sammen med mat. Bonviva er mindre effektivt når det tas sammen med mat.
Du kan drikke vann, men ikke annen drikke.

Etter du har tatt Bonviva, må du vente i 1 time før du inntar dagens første måltid og ytterligere drikke. (se 3. Hvordan du bruker Bonviva).

Graviditet og amming
Bonviva skal kun brukes av kvinner etter overgangsalderen (postmenopausale kvinner) og må ikke brukes av kvinner som fortsatt kan få barn.
Bruk ikke Bonviva hvis du er gravid eller ammer. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner
Du kan kjøre og bruke maskiner da det er forventet at Bonviva ikke har noen påvirkning eller har ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Bonviva inneholder laktose (melkesukker) Dersom legen din har fortalt deg at du ikke tåler eller ikke kan fordøye noen sukkertyper (dvs. hvis du har galaktoseintoleranse, Lapp-laktase-mangel eller har problemer med glukose-galaktose-absorpsjon), bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Bonviva

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt legen eller apoteket hvis du er usikker.

Den vanlige dosen med Bonviva er én tablett én gang i måneden.

Når du tar din månedlige tablett
Det er viktig å følge disse anvisningene nøye. De er laget for at din Bonviva tablett skal nå magen din raskt, slik at sjansen for å irritere spiserøret blir minst mulig.

- **Ta én Bonviva 150 mg tablett én gang i måneden.**
- **Velg en dag i måneden** som du lett vil huske. Du kan velge enten den samme datoen (som den 1. i hver måned) eller den samme dagen (som den første søndagen i hver måned) for å ta din Bonviva tablett. Velg datoen som passer din rutine best.

- Ta din Bonviva-tablett **minst 6 timer etter at du sist** spiste noe eller drakk noe, bortsett fra vann.

- Ta din Bonviva-tablett
  - **etter at du har stått opp for dagen**, og
  - **før du har spist eller drukket noe** (tas på tom mage)

- **Svelg tabletten med et fullt glass vann** (minst 180 ml).

Ta **ikke** tabletten sammen med vann med en høy konsentrasjon av kalsium, fruktjuice eller andre drikkevarer. Hvis det kan være for høyt kalsiumnivå i kranvannet (hardt vann), anbefales det å bruke flaskevann med lavt innhold av mineraler.

- **Svelg tabletten hel -** Ikke tygg den, ikke knus den og ikke la den oppløses i munnen din.

- **I løpet av den neste timen (60 minutter)** etter at du har tatt tabletten
  - **ikke legg deg ned**; hvis du ikke forblir oppreist (stående eller sittende), kan noe av medisinen lekke tilbake i spiserøret ditt

  - **ikke spis noe**

  - **ikke drikk noe** (unntatt vann hvis du trenger det)
  - **ikke ta andre medisiner**

- Etter at du har ventet en time, kan du innta dagens første måltid og drikke. Når du har spist, er det i orden å legge seg ned hvis du ønsker det, og du kan ta annen medisin hvis du trenger det.

Fortsett å ta Bonviva
Det er viktig at du fortsetter å ta Bonviva hver måned, så lenge legen din forskriver det til deg. Etter 5 års bruk med Bonviva, vennligst rådfør deg med legen din om du skal fortsette å bruke Bonviva.

Dersom du tar for mye av Bonviva
Hvis du ved en feil tar mer enn én tablett, **drikk et fullt glass melk og kontakt lege med én gang.**

Ikke få deg selv til å brekke deg/ kaste opp, og ikke legg deg ned - det kan føre til at Bonviva irriterer spiserøret.

Dersom du har glemt å ta Bonviva

- Hvis du glemmer å ta tabletten om morgenen den dagen du har valgt, **ikke ta en tablett senere på dagen**.

  Se heller i kalenderen og finn ut når din neste planlagte dose er:

- **Dersom du har glemt å ta tabletten den dagen du har valgt og det bare er 1 til 7 dager til din neste planlagte dose…**

  Ta aldri to Bonviva tabletter samme uke. Du bør vente med å ta tabletten til neste planlagte doseringsdag og ta den som normalt. Fortsett deretter å ta én tablett én gang i måneden på de dagene du har planlagt og markert i din kalender.

- **Dersom du har glemt å ta tabletten den dagen du har valgt og det er mer enn 7 dager til din neste planlagte dose…**
  Du bør ta en tablett om morgenen den neste dagen etter at du husket det.
  Fortsett deretter å ta én tablett én gang i måneden på de dagene du har planlagt og markert i din kalender.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med sykepleier eller lege umiddelbart hvis du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger – du kan ha behov for rask medisinsk behandling:

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)
- kreftig smerte i brystet, kraftig smerte etter svelging av mat og drikke, kraftig kvalme, eller oppkast, problemer med å svelge. Du kan ha fått en alvorlig betennelse i spiserøret, muligens med sår eller innsnevring i spiserøret

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)
- kløe, opphovning av ansikt, lepper, tunge eller hals, med pusteproblemer
- vedvarende smerte og betennelse i øyet
- ny smerte, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken. Du kan ha tidlige tegn på et mulig uvanlig brudd i lårbenet

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)
- smerte eller sår i munn eller kjeve. Du kan ha tidlige tegn på alvorlige problemer i kjeven (nekrose (dødt benvev) i kjevebenet)• Snakk med legen din dersom du har smerter i øret, pussdannelse fra øret, og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.
- alvorlig, potensiell livstruende allergisk reaksjon
- alvorlige hudreaksjoner

Andre mulige bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos opptil1 av 10 personer)
- hodepine
- halsbrann, ubehag ved svelging, mavesmerter (kan være på grunn av betennelse i maven), fordøyelsesproblemer, kvalme, diaré (løs avføring)
- muskelkramper, stivhet i ledd og kropp
- influensalignende symptomer, inkludert feber, skjelving og hutring, følelse av ubehag, skjelettsmerter og verking i muskler og ledd. Snakk med sykepleier eller lege hvis noe av dette blir plagsomt eller varer i mer enn et par dager

- utslett

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):
- svimmelhet
- luft i magen (promping, oppblåsthet)
- ryggsmerter
- tretthet og utmattelse
- astmaanfall

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):
- betennelse i tolvfingertarmen (øverste del av tarmen) som fører til mavesmerter
- elveblest (utslett)

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Bonviva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter ”Utløpsdato” eller “EXP”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Bonviva

- Virkestoff er ibandronsyre. Én tablett inneholder 150 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).
- Andre innholdsstoffer er:

tablettkjerne: laktosemonohydrat, povidon, mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, stearinsyre, vannfri kolloidal silika

tablettdrasjering: hypromellose, titandioksid (E 171), talkum, makrogol 6000

Hvordan Bonviva ser ut og innholdet i pakningen

Bonviva tablettene er hvite til ”off-white”, har en avlang fasong og er merket med ”BNVA” på den ene siden og ”150” på den andre siden. Tablettene finnes i blisterpakninger med 1 eller 3 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannia

Tilvirker
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 – 2 20382111

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta
(See United Kingdom)

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 -6 7 039831

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert :

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), http://www.ema.europa.eu.

TEKST PÅ PÅMINNELSES-ETIKETT

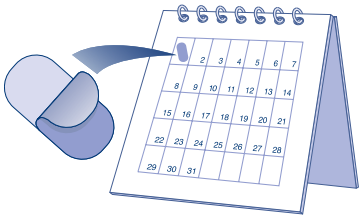
PLANLEGGING AV NÅR BONVIVA SKAL INNTAS

Doseringen av Bonviva er én tablett én gang i måneden. Velg en dag i måneden som du lett vil huske:

- enten den samme datoen (som den 1. i hver måned)
- eller den samme dagen (som den første søndagen i hver måned).

Bruk klistremerkene under til å merke av datoene i din kalender.

Sett et merke i ruten på klistremerket når du har tatt tabletten.



KLISTREMERKER TIL DIN KALENDER

Månedlig tablett	Månedlig tablett	Månedlig tablett
Bonviva	Bonviva	Bonviva

Det er viktig å ta Bonviva hver måned.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Bonviva 3 mg injeksjonsvæske, oppløsning
ibandronsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva Bonviva er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Bonviva
3. Hvordan du får Bonviva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Bonviva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Bonviva er og hva det brukes mot

Bonviva tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater. Legemidlet inneholder virkestoffet ibandronsyre.
Bonviva kan reversere bentap ved å stoppe ytterligere bentap og øke benmassen hos de fleste kvinner som bruker det, selv om de ikke kan se eller føle en forskjell. Bonviva kan medvirke til å redusere risiko for benbrudd (frakturer). Denne reduksjonen i benbrudd er påvist for ryggraden, men ikke for hoften.

Bonviva er forskrevet til deg for behandling av benskjørhet (osteoporose) etter overgangsalderen fordi du har en økt risiko for brudd. Benskjørhet er svinn og skjørhet i benvevet, noe som er vanlig hos kvinner etter overgangsalderen. I overgangsalderen slutter kvinnens eggstokker å produsere det kvinnelige hormonet østrogen, som hjelper til å opprettholde et friskt skjelett.
Jo tidligere en kvinne når overgangsalderen, desto større er risikoen for brudd ved benskjørhet.

Andre faktorer som kan øke risikoen for brudd er:

- ikke tilstrekkelig med kalsium og vitamin D i kosten
- sigarettrøyking, eller for mye alkohol
- ikke tilstrekkelig spasering eller annen mosjon
- andre familiemedlemmer med benskjørhet

En sunn livsstil vil også hjelpe deg til å få mer utbytte av behandlingen din. Dette inkluderer:
- å spise en avbalansert kost, rik på kalsium og vitamin D
- gå turer eller foreta annen mosjon
- ikke røyke, og ikke drikke for mye alkohol.

2. Hva du må vite før du får Bonviva

Bruk ikke Bonviva

- **hvis du har, eller tidligere har hatt lavt innhold av kalsium i blodet.** Ta kontakt med legen din.
- dersom du er allergisk overfor ibandronsyre eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Etter markedsføring har en bivirkning som kalles osteonekrose i kjeven (ONJ) (benskade i kjeven) blitt rapportert svært sjelden hos pasienter som får Boniva for benskjørhet. ONJ kan også oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Det er viktig å forsøke og hindre utvikling ONJ siden det er en smertefull tilstand som kan være vanskelig å behandle. For å redusere risikoen for å utvikle osteonekrose i kjeven, er det noen forholdsregler du bør ta.

Før du begynnner behandlingen, fortell din lege/sykepleier (helsepersonell) dersom:

- du har problemer med munnen eller tennene som dårlig tannhelse, tannkjøttsykdom, eller det er planlagt tanntrekking
- du ikke rutinemessig går til tannlegen eller det er lenge siden du har vært hos tannlegen
- du er en røyker (da dette kan øke risikoen for tannproblemer)
- du tidligere har vært behandlet med et bisfosfonat (brukt til å behandle eller forebygge skjelettlidelser)
- du bruker legemidler kalt kortikosteroider (for eksempel prednisolon eller deksametason)
- du har kreft

Legen din kan be deg om å ta en tannundersøkelse før du starter behandling med Boniva.

Under behandlingen bør du opprettholde god munnhygiene (inkludert regelmessig pussing av tennene) og ha rutinemessig undersøkelser hos tannlegen. Hvis du bruker tannproteser, må du sørge for at disse er riktig tilpasset. Hvis du er under tannbehandling eller skal gjennomgå tannkirurgi (f.eks. tanntrekking), informer legen din om din tannbehandling og fortell tannlegen at du blir behandlet med Boniva.

Ta kontakt med din lege og tannlege umiddelbart hvis du opplever problemer med munnen eller tennene som for eksempel løse tenner, smerte eller hevelse, sår som ikke gror eller pussdannelse, da dette kan være tegn på osteonekrose i kjeven.
Noen pasienter må vise spesiell forsiktighet ved bruk av Bonviva. Fortell det til legen din før du får Bonviva:

- Dersom du har eller har hatt problemer med nyrene, nyresvikt eller har hatt behov for dialyse,
- eller dersom du har en annen sykdom som kan virke inn på nyrene dine.
- Dersom du har forstyrrelser i mineralstoffskiftet (slik som vitamin D-mangel).
- Du bør ta tilskudd av kalsium og vitamin D når du får Bonviva. Dersom du ikke kan gjøre det, må du informere legen din.
- Hvis du har hjerteproblemer og legen har anbefalt deg å begrense ditt daglige væskeinntak.

Tilfeller av alvorlige, noen ganger dødelige allergiske reaksjoner er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.
Dersom du opplever et av følgende symptomer, som kortpustethet/pusteproblemer, følelse av trangt svelg, hoven tunge, svimmelhet, følelse av å besvime, rødhet eller hovenhet i ansiktet, utslett på kroppen, kvalme og oppkast, skal du øyeblikkelig varsle lege eller sykepleier (se avsnitt 4).

Barn og ungdom
Bonviva skal ikke brukes av barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Bonviva
Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming
Bonviva skal kun brukes av kvinner etter overgangsalderen (postmenopausale kvinner) og må ikke brukes av kvinner som fortsatt kan få barn.
Bruk ikke Bonviva hvis du er gravid eller ammer.
Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner
Du kan kjøre og bruke maskiner da det er forventet at Bonviva ikke har noen påvirkning eller har ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Bonviva inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose (3 ml), dvs. det er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du får Bonviva

Anbefalt dose med Bonviva intravenøs injeksjon er 3 mg (1 ferdigfylt sprøyte) én gang hver tredje måned.

Injeksjonen skal gis intravenøst, direkte inn i blodåren av en lege eller av kvalifisert/trenet helsepersonell. Du skal ikke administrere injeksjonen selv.

Injeksjonsvæsken må kun administreres i en blodåre, og ingen andre steder på kroppen.

Fortsett å få Bonviva
For å få størst mulig nytte av behandlingen er det viktig at du fortsetter å få injeksjoner hver tredje måned, så lenge legen din forskriver det til deg.
Bonviva kan behandle benskjørhet bare så lenge du fortsetter behandlingen, selv om du ikke ser eller føler noen forskjell. Etter 5 års bruk med Bonviva, vennligst rådfør deg med legen din om du skal fortsette å bruke Bonviva.

Du skal også ta tilskudd av kalsium og vitamin D, som anbefalt av legen din.

Dersom du blir gitt for mye av Bonviva
Du kan få lave nivåer av kalsium, fosfor eller magnesium i blodet. Legen din kan gjøre noe for å rette opp slike forandringer, og kan gi deg en injeksjon som inneholder disse mineralene.

Dersom en dose Bonviva glemmes
Du bør få i stand en avtale slik at du får den neste injeksjonen så raskt som mulig. Deretter skal du fortsette med injeksjonene hver tredje måned, fra den datoen du aller senest fikk en injeksjon.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med sykepleier eller lege umiddelbart hvis du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger – du kan ha behov for rask medisinsk behandling:

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):
- kløe, opphovning av ansikt, lepper, tunge eller hals, med pusteproblemer
- smerte og betennelse i øyet (hvis langvarig)
- ny smerte, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken. Du kan ha tidlige tegn på et mulig uvanlig brudd i lårbenet

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)
- smerte eller sår i munn eller kjeve. Du kan ha tidlige tegn på alvorlige problemer i kjeven (nekrose (dødt benvev) i kjevebenet).
- Snakk med legen din dersom du har smerter i øret, pussdannelse fra øret, og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.
- alvorlig, potensiell livstruende allergisk reaksjon (se avsnitt 2)
- alvorlige hudreaksjoner

Andre mulige bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- hodepine
- mavesmerter (som gastroenteritt) eller fordøyelsesproblemer, kvalme, diaré (løs avføring) eller forstoppelse
- smerte i muskler, ledd eller rygg
- tretthet og utmattelse
- influensalignende symptomer, inkludert feber, skjelving og hutring, følelse av ubehag, utmattelse, skjelettsmerter og verking i muskler og ledd. Snakk med sykepleier eller lege hvis noe av dette blir plagsomt eller varer i mer enn et par dager
- utslett

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1av 100 personer):
- betennelse i en vene (blodåre)
- smerte eller skade på injeksjonsstedet
- bensmerter
- svakhetsfølelse
- astmaanfall

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):
- elveblest (utslett)

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Bonviva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og på sprøyten, etter ”Utløpsdato” eller ”EXP”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Personen som administrerer injeksjonen, bør kaste eventuell ubrukt injeksjonsvæske og legge den brukte sprøyten og kanylen i en egnet beholder for avfall.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Bonviva

- Virkestoff er ibandronsyre. Én ferdigfylt sprøyte inneholder 3 mg ibandronsyre i 3 ml oppløsning (som natriummonohydrat).
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, eddiksyre, natriumacetattrihydrat og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Bonviva ser ut og innholdet i pakningen

Bonviva 3 mg injeksjonsvæske i ferdigfylte sprøyter er en klar, fargeløs oppløsning. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 3 ml oppløsning. Bonviva finnes i pakninger med 1 ferdigfylt sprøyte og 1 kanyle, eller 4 ferdigfylte sprøyter og 4 kanyler.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannia

Tilvirker
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 9 1 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 -6 7 039831

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta
(See United Kingdom)

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency\), http://www.ema.europa.eu.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

INFORMASJON TIL HELSEPERSONELL

Vennligst se preparatomtalen for ytterligere informasjon.

Administrasjon av Bonviva 3 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte:

Bonviva 3 mg injeksjonsvæske i ferdigfylt sprøyte skal injiseres intravenøst over en periode på 15-30 sekunder.

Oppløsningen er irriterende, derfor er det viktig at den intravenøse administrasjonen må utføres nøyaktig. Dersom du av vanvare injiserer i vevet rundt venen, kan pasienten oppleve lokal irritasjon, smerte og betennelse på injeksjonsstedet.

Bonviva 3 mg injeksjonsvæske i ferdigfylt sprøyte **må ikke** blandes med kalsiumholdige oppløsninger (slik som Ringer-Laktat oppløsning, kalsium heparin) eller andre legemidler til intravenøs administrasjon. Når Bonviva administreres via en eksisterende intravenøs infusjonsslange, må infusjonsvæsken kun være enten isotonisk saltvann eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning.

Uteglemt dose:

Dersom en dose er glemt, skal injeksjonen administreres så snart som mulig. Deretter skal injeksjonene beregnes hver 3. måned, fra datoen for den siste injeksjonen.

Overdosering:

Det finnes ingen spesifikk informasjon om behandling ved overdosering av Bonviva.

Erfaring med lignende preparater har vist at intravenøs overdosering kan føre til hypokalsemi, hypofosfatemi og hypomagnesemi, noe som kan forårsake paraestesi. I alvorlige tilfeller kan det være nødvendig med intravenøs infusjon av egnede doser med kalsiumglykonat, kalium- eller natriumfosfat, og magnesiumsulfat.

Generell veiledning:

Bonviva 3 mg injeksjonsvæske i ferdigfylt sprøyte, som andre bisfosfonater administrert intravenøst, kan medføre en forbigående reduksjon av serumkalsiumverdiene.

Hypokalsemi og andre forstyrrelser av ben- og mineralmetabolismen bør undersøkes og være under effektiv behandling før oppstart med Bonviva injeksjonsbehandling. Tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D er viktig for alle pasienter. Alle pasienter må få tilskudd av kalsium og vitamin D.

Pasienter med andre sykdommer eller som tar andre legemidler som har en potensiell uønsket innvirkning på nyrene, bør undersøkes regelmessig under behandlingen i henhold til klinisk praksis.

Eventuell ubrukt injeksjonsvæske, sprøyte og kanyle bør destrueres i henhold til lokale krav.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkehetsoppdateringsrapporten (PSUR) for ibandronsyre, natriumibandronat, har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Det anbefales at produktinformasjonen (preparatomtalen (SPC) og pakningsvedlegget) for alle formuleringer revideres for å reflektere dagens kunnskap om osteonekrose i kjeven (ONJ) og for å optimalisere risikominimering.

I tillegg, selv om risikoen for ONJ kan være godt kjent for forskrivere, er ytterligere oppmerksomhet om en slik risiko nødvendig for pasientene. Dermed anses det berettiget å innføre et pasientkort for parenterale formuleringer som et ekstra risikoreduserende tiltak mot ONJ. Disse endringene er foreslått etter konklusjoner av PRAC etter gjennomgang av PSUR for zoledronsyre. PRAC konkluderte med at risikoen for osteonekrose (eller dødt benvev) i kjeven fortsatt er svært lav, men har anbefalt en rekke tiltak for å minimere risikoen. Det ble også besluttet å introdusere de samme tiltakene for ibandronsyre som for andre bisfosfonater og denosumab. Hensikten er å gjennomføre lignende ordlyd på tvers av alle berørte preparater for å optimalisere risikobegrensning og sikre konsistens i informasjonen som gis til pasienter.

Til tross for mangel av vesentlig ny informasjon rapportert i denne PSURen om ONJ, er det foreslått at innehaver av markedsføringstillatelsen implementerer oppdateringene i SPC, vedlegg II og pakningsvedlegget og i pasientkortet med hensyn til ONJ for å optimalisere risikobegrensningen, da det betraktes som en klasse informasjon.

Derfor, i lys av de data som er presentert i evaluert PSUR, vurderer PRAC at endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder ibandronsyre er berettiget.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for ibandronsyre, natriumibandronat , mener CHMP at nytte-/risikoforholdet av legemidler som inneholder virkestoffet ibandronsyre, natriumibandronat er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).