I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bonviva, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).

Teadaolevat toimet omavad abiained:
Sisaldab 154,6 mg veevaba laktoosi (vastab 162,75 mg laktoosmonohüdraadile).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett
Valget kuni kollakasvalget värvi, pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud märge „BNVA“ ja teisele „150“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Osteoporoosi ravi menopausijärgses eas naistel, kellel on suurenenud risk luumurdude tekkeks (vt lõik 5.1). Tõendatud on selgroolülide murru ohu vähenemine, kuid ravimi efektiivsus reieluukaela murdude vähendamisel ei ole tõendatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

<u>Annustamine</u>
Soovitatud annus on üks 150 mg õhukese polümeerikattega tablett üks kord kuus. Tablett tuleb eelistatult võtta iga kuu samal päeval.

Bonviva tablette võetakse hommikul tühja kõhuga (vähemalt 6 tundi söömata) üks tund enne esimest söögi- ja joogikorda (va vesi, vt lõik 4.5). Samuti tuleb enne Bonviva tablettide võtmist vältida teiste suukaudsete ravimite ja toidulisandite (sh kaltsium) võtmist.

Kui annus ununeb võtmata, tuleb patsiente juhendada, et nad võtaksid ühe Bonviva 150 mg tableti järgmisel hommikul juhul, kui järgmise ettenähtud annuse võtmise aeg ei ole järgneva 7 päeva jooksul.
Seejärel peavad patsiendid jätkama annuse manustamist üks kord kuus esialgsel määratud kuupäeval. Kui järgmise ettenähtud annuse võtmise aeg on 7 päeva jooksul, peavad patsiendid ootama selle ajani ning seejärel jätkama ühe tableti võtmist kord kuus esialgse skeemi järgi.
Samal nädalal ei tohi võtta kahte tabletti.

Kui igapäeva toidus on kaltsiumi ja/või D-vitamiini sisaldus ebapiisav, peab patsient kasutama lisapreparaate (vt lõik 4.4 ja lõik 4.5).

Optimaalne bisfosfonaatravi kestus osteoporoosi korral ei ole määratud. Ravi jätkamise vajadust tuleb taashinnata perioodiliselt kaaludes Bonviva võimalikke riske ja kasu individuaalsetele patsientidele, eriti viie või enama kasutusaasta järel.

Patsientide erirühmad
Neerukahjustusega patsiendid
Kuna vastavad kliinilised kogemused on vähesed, ei soovitata Bonviva't kasutada, kui kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min (vt lõik 4.4 ja lõik 5.2).
Kerge kuni keskmise neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30 ml/min või üle selle) patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustusega patsiendid
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid (üle 65-aastased)
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed
Lastel vanuses alla 18 aasta ei ole Bonviva kasutamine asjakohane ning nendel patsientidel pole ravimi kasutamist uuritud (vt lõik 5.1 ja lõik 5.2).

Manustamisviis
Suukaudne.

- Tabletid neelatakse tervelt koos klaasi veega (180...240 ml). Ravimi võtmise ajal peab patsient seisma või sirgelt istuma. Suure kaltsiumisisaldusega vett kasutada ei tohi. Kui esineb kahtlus, et kaltsiumisisaldus kraanivees võib olla kõrge (kare vesi), on soovitatav kasutada madala mineraalide sisaldusega pudelivett.
- Pärast Bonviva võtmist ei tohi patsient 1 tunni jooksul pikali heita.
- Bonviva't tohib võtta ainult joogiveega.
- Patsient ei tohi tabletti närida ega imeda, kuna see võib põhjustada haavandite teket suu ja neelu piirkonnas.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus ibandroonhappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- Hüpokaltseemia
- Söögitoru haigused, mis aeglustavad söögitoru tühjenemist, nagu striktuur või akalaasia
- Võimetus püsti seista või sirgelt istuda vähemalt 60 minutit

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpokaltseemia
Enne Bonviva'ga ravi alustamist tuleb korrigeerida olemasolev hüpokaltseemia. Efektiivselt tuleb ravida ka teisi luu- ja mineraalide ainevahetuse häireid. Kõikide patsientide puhul on tähtis piisavas koguses kaltsiumi ja D-vitamiini saamine.

Seedetrakti ärritus
Suu kaudu manustatavad bisfosfonaadid võivad põhjustada seedetrakti ülemise osa limaskesta paikset ärritust. Võimaliku ärritava toime ja olemasoleva seedetrakti haiguse võimaliku süvenemise tõttu peab olema ettevaatlik Bonviva manustamisel seedetrakti ülemise osa ägedate haigustega patsientidele (nt teadaolev Barretti söögitoru, düsfaagia, muud söögitoru haigused, gastriit, duodeniit või haavandid).
Suukaudsete bisfosfonaatidega ravi saavatel patsientidel on kõrvaltoimetena kirjeldatud ösofagiiti, söögitoru haavandeid ja erosioone, mis mõningatel juhtudel on olnud raskekujulised ja vajanud hospitaliseerimist, harva koos verejooksuga või selle tagajärjel tekkinud söögitoru striktuuri või perforatsiooniga. Raskekujuliste söögitoru kõrvaltoimete risk tundub olevat suurem patsientidel, kes ei järgi annustamisjuhiseid ja/või jätkavad suukaudsete bisfosfonaatide võtmist pärast söögitoru ärritusele viitavate sümptomite tekkimist. Patsiendid peavad pöörama erilist tähelepanu annustamisjuhistele ning olema võimelised neid järgima (vt lõik 4.2).
Arstid peavad olema tähelepanelikud selliste kaebuste ja sümptomite suhtes, mis viitavad võimalikule söögitorukahjustusele ning patsiente tuleb juhendada, et nad lõpetaksid Bonviva võtmise ja pöörduksid

arsti poole, kui neil tekib düsfaagia, valulikkus neelamisel, rinnakutagune valu või kõrvetised või nende süvenemine.
Kuigi kontrollitud kliinilistes uuringutes riski suurenemist ei täheldatud, on müügiloa saamise järgselt suukaudsete bisfosfonaatide kasutamisel kirjeldatud mao- ja kaksteistsõrmiksoole haavandeid, millest mõned on olnud raskekujulised ja komplikatsioonidega.

Kuna nii mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid kui ka bisfosfonaate seostatakse seedetrakti ärrituse tekkega, tuleks samaaegsesse manustamisse suhtuda ettevaatusega.

Lõualuu osteonekroos
Bonviva't osteoporoosi raviks saavatel patsientidel on turuletulekujärgselt väga harva teatatud lõualuu osteonekroosi juhtudest (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kellel on suuõõnes paranemata avatud pehmete kudede kahjustused, tuleb ravi või uue ravikuuri alustamine edasi lükata.

Kaasuvate riskifaktoritega patsientidel on soovitatav enne Bonviva'ga ravi alustamist teostada suuõõne ja hammaste uuring koos preventiivse raviga ning individuaalne kasu ja riski suhte hindamine.

Lõualuu osteonekroosi tekkeriski hindamisel tuleb arvesse võtta järgmisi riskifaktoreid:
- luuresorptsiooni inhibeeriva ravimi toime tugevus (risk on suurem tugeva toimega ravimite puhul), manustamistee (risk on suurem parenteraalse manustamise puhul) ning kumulatiivne annus;
- vähk, kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatiad, infektsioon), suitsetamine;
- samaaegne ravi: kortikosteroidid, kemoteraapia, angiogeneesi inhibiitorid, pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi;
- halb suuõõne hügieen, parodondi haigused, halvasti sobivad proteesid, anamneesis suu- või hambahaigus, invasiivsed hambaraviprotseduurid (nt hamba ekstraktsioon).

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et Bonviva-ravi ajal tuleb hoida head suuõõne hügieeni, käia regulaarselt hambaarsti juures kontrollil ja teatada otsekohe igasugustest suuõõne sümptomitest, nagu hammaste liikuvus, valu või turse või mitteparanevad haavandid või eritus. Ravi ajal tohib invasiivseid hambaraviprotseduure läbi viia ainult pärast hoolikat kaalumist ning nende teostamisest tuleb hoiduda Bonviva manustamise vahetus läheduses.

Lõualuu osteonekroosiga patsientide raviplaani peavad koostama tihedas koostöös raviarst ja hambaarst või suukirurg, kellel on lõualuu osteonekroosi ravikogemus. Tuleks kaaluda Bonviva-ravi ajutist katkestamist kuni seisundi paranemiseni ja soodustavate riskifaktorite vähendamist, kui see on võimalik.
Välimise kuulmekäigu osteonekroos
Bisfosfonaatide kasutamisel, peamiselt pikaajalise raviga seoses on kirjeldatud välimise kuulmekäigu osteonekroosi. Välimise kuulmekäigu osteonekroosi võimalikud riskifaktorid on steroidide kasutamine ja kemoteraapia ja/või paiksed riskitegurid nagu infektsioon või trauma. Välimise kuulmekäigu osteonekroosi võimalusega tuleb arvestada bisfosfonaate saavate patsientide puhul, kellel esinevad kõrvasümptomid, sealhulgas kroonilised kõrvapõletikud.

Reieluu atüüpilised murrud
Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohhanteersetest ja diafüüsi murdudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas – vahetult allpool väikest pöörlit kuni ülalpool põndaülist laienemist. Need murrud tekivad mittetraumaatilistena või pärast minimaalset traumat ning mõned patsiendid kogevad enne täieliku reieluumurru teket nädalaid või kuid kestvat valu reies või kubemes, millega sageli kaasnevad pingemurru kuvatavad tunnused. Murrud on sageli kahepoolsed, mistõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka vastaspoolset reieluud. Teatatud on ka selliste murdude halvast paranemisest. Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpilist

reieluumurdu, tuleb patsiendi seisundi ja individuaalse kasu-riski hindamise järel kaaluda bisfosfonaatravi lõpetamist.
Bisfosfonaatravi ajal tuleb patsiente nõustada, et nad teataksid igasugusest valust reie, puusa või kubeme piirkonnas ja igal nimetatud sümptomitega patsiendil tuleb hinnata võimaliku atüüpilise reieluumurru esinemist (vt lõik 4.8).

Teiste pikkade luude atüüpilised murrud
Pikaajalist ravi saavatel patsientidel on teatatud ka teiste pikkade luude, nagu küünarluu ja sääreluu, atüüpilistest murdudest. Nagu atüüpiliste reieluumurdude puhul, tekivad need murrud pärast minimaalset traumat või mittetraumaatilistena ja mõned patsiendid kogevad enne täielikku murdu prodromaalset valu. Küünarluumurru korral võib see olla seotud kõndimisabivahendite pikaajalise kasutamisega seotud korduva pingekoormusega (vt lõik 4.8).

Neerukahjustus
Kuna vastavad kliinilised kogemused on vähesed, ei soovitata Bonviva't kasutada, kui kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min (vt lõik 5.2).

Galaktoosi talumatus
See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, Lapp-laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimi koostoime toiduga
Toiduga koos võtmisel ibandroonhappe suukaudne biosaadavus üldiselt väheneb. Eelkõige kaltsiumi (sh piim) ja teisi multivalentseid katioone (nagu näiteks alumiinium, magneesium, raud) sisaldavad tooted omavad tõenäoliselt mõju Bonviva tablettide imendumisele, mida kinnitavad ka loomkatsed. Seetõttu ei tohiks patsiendid Bonviva võtmisele eelnenud ööl süüa (vähemalt 6 tundi) ja kõht peab pärast annuse võtmist jääma üheks tunniks tühjaks (vt lõik 4.2).

Koostoimed teiste ravimitega

Metaboolsete koostoimete teke ei ole tõenäoline, kuna ibandroonhape ei pärsi peamisi inimese maksas olevaid P450 isoensüüme ega indutseeri maksa tsütokroom P450 süsteemi rottidel (vt lõik 5.2). Ibandroonhape eritub ainult renaalse ekskretsiooni teel ega läbi biotransformatsiooni.

Kaltsiumipreparaadid, antatsiidid ja osad multivalentseid katioone sisaldavad peroraalsed ravimpreparaadid
Kaltsiumipreparaadid, antatsiidid ja osad multivalentseid katioone (nagu näiteks alumiinium, magneesium, raud) sisaldavad peroraalsed ravimpreparaadid omavad tõenäoliselt mõju Bonviva tablettide imendumisele. Seetõttu ei tohi vähemalt kuus tundi enne ja 1 tund pärast Bonviva võtmist teisi ravimeid võtta.

Atsetüülsalitsüülhape ja MSPVAd
Kuna atsetüülsalitsüülhape, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVAd) ja bisfosfonaadid põhjustavad seedetrakti ärritust, peab nende samaaegsel manustamisel olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

H2-blokaatorid või prootonpumba inhibiitorid
Enam kui 1500 patsiendist, kes osalesid ibandroonhappe erinevaid annustamisskeeme võrdlevas uuringus BM 16549, kasutasid esimesel ja teisel aastal vastavalt 14 % ja 18 % histamiini (H2) retseptorite blokaatoreid või prootonpumba inhibiitoreid. Nende seas oli seedetrakti ülaosa kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane patsientidel, kes said Bonviva't annuses 150 mg üks kord kuus või ibandroonhapet 2,5 mg päevas.

Tervetel meessoost vabatahtlikel ja menopausijärgses eas naistel põhjustas ranitidiini intravenoosne manustamine ibandroonhappe biosaadavuse suurenemist ligikaudu 20 %, seda tõenäoliselt maohappesuse vähenemise tõttu. See jääb ibandroonhappe biosaadavuse normaalse varieeruvuse

piiridesse ning annust ei ole vaja muuta, kui Bonviva't manustatakse koos H_2-antagonistide või teiste mao pH väärtust suurendavate ravimitega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus
Bonviva on ette nähtud kasutamiseks ainult postmenopausis naistele ja rasestuda võivad naised ei tohi seda kasutada.
Ibandroonhappe kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed rottidega on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Bonviva´t ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine
Pole teada, kas ibandroonhape imendub inimestel rinnapiima. Uuringud lakteerivate rottidega on näidanud ibandroonhappe madalate kontsentratsioonide esinemist rinnapiimas pärast ravimi intravenoosset manustamist.
Bonviva´t ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus
Puuduvad inimestelt saadud andmed ibandroonhappe toime kohta. Reproduktsiooniuuringutes, kus ravimit manustati rottidele suu kaudu, põhjustas ibandroonhape fertiilsuse langust. Uuringutes, kus ravimit manustati rottidele intravenoossel teel, põhjustas ibandroonhape fertiilsuse langust suurtes ööpäevastes annustes (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste omaduste ning kirjeldatud kõrvaltoimete põhjal on oodata, et Bonviva'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte
Kõige raskemad kirjeldatud kõrvaltoimed on anafülaktiline reaktsioon/šokk, reieluu atüüpilised murrud, lõualuu osteonekroos, seedetrakti ärritus, silmapõletik (vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ ja lõik 4.4).
Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on liigesvalu ja gripitaolised sümptomid. Need sümptomid tekivad tüüpiliselt pärast esimese annuse manustamist, on üldjuhul lühiajalised, kerge või keskmise raskusega ning tavaliselt taanduvad ravi jätkamisel ilma ravimeetmeid rakendamata (vt lõik „Gripitaoline haigus“).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina
Tabelis 1 on toodud teadaolevate kõrvaltoimete täielik loetelu. Ibandroonhappe 2,5 mg päevas suukaudse ravi ohutust on uuritud 1251 patsiendil, kes osalesid neljas platseebo-kontrollitud kliinilises uuringus ning kellest suur enamus osales keskses kolmeaastases luumurdude uuringus (MF4411).

Osteoporoosiga postmenopausis naistel läbi viidud kaheaastases uuringus (BM 16549) oli Bonviva 150 mg üks kord kuus ja ibandroonhappe 2,5 mg päevas üldine ohutus sarnane. Üldine patsientide protsent, kellel tekkis ravimi kõrvaltoime, oli pärast esimest ja pärast teist aastat vastavalt 22,7 % ja 25,0 % Bonviva 150 mg üks kord kuus kasutamisel. Enamikel juhtudel ei olnud vaja ravi lõpetada.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmise konventsiooni alusel: väga sage (>1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Kõrvaltoimed, mis tekkisid postmenopausis naistel, kes said Bonviva't 150 mg üks kord kuus või ibandroonhapet 2,5 mg päevas III faasi uuringutes BM16549 ja MF4411, ning turustamisjärgse kogemuse käigus.

Organsüsteemi klass	**Sage**	**Aeg-ajalt**	**Harv**	**Väga harv**	**Teadmata**
Immuunsüsteemi häired		Astma ägenemine	Ülitundlikkusreaktsioon	Anafülaktiline reaktsioon/šokk*†	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus			
Silma häired			Silmapõletik*†		
Seedetrakti häired*	Ösofagiit, gastriit, gastroösofageaalne reflukshaigus, düspepsia, kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus	Ösofagiit, kaasa arvatud söögitoru haavandid või striktuurid ja düsfaagia, oksendamine, kõhupuhitus	Duodeniit		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve		Angioödeem, näo turse, urtikaaria	Stevensi-Johnsoni sündroom†, multiformne erüteem†, bulloosne dermatiit†	
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüpokaltseemia			
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu, lihasvalu, lihas-skeleti valu, lihaskrambid, lihas-skeleti jäikus	Seljavalu	Atüüpilised reieluu subtrohhanteersed ja diafüüsi murrud†	Lõualuu osteonekroos*† Välimise kuulmekäigu osteonekroos (bisfosfonaatide klassiefekt)†	Muude pikkade luude kui reieluu atüüpilised murrud
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Gripitaoline haigus*	Väsimus			

* Vt lisainfot allpool
† Tuvastatud turustamisjärgse kogemuse käigus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Seedetrakti kõrvaltoimed
Üks kord kuus manustatava ravi uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli anamneesis seedetrakti haigus, sh ilma hiljutise verejooksu või hospitaliseerimiseta peptilise haavandiga patsiendid ning patsiendid ravile alluva düspepsia või refluksiga. Nende patsientide puhul puudus erinevus seedetrakti ülaosa kõrvaltoimete osas 150 mg üks kord kuus ja 2,5 mg päevas kasutamisel.

Gripitaoline haigus
Gripilaadne haigus hõlmab nähtusid, mida kirjeldati kui ägeda faasi reaktsiooni, või sümptomeid, nagu lihasvalu, liigesvalu, palavik, külmavärinad, väsimus, iiveldus, isutus või luuvalu.

Lõualuu osteonekroos
Teatatud on lõualuu osteonekroosi juhtudest, valdavalt luuresorptsiooni inhibeerivaid ravimeid (nagu ibandroonhape) saanud vähihaigetel (vt lõik 4.4). Lõualuu osteonekroosi juhtudest on teatatud ibandroonhappe turuletulekujärgsel kasutamisel.

Atüüpilised subtrohanteerilised ja diafüseaalsed reieluumurrud
Kuigi patofüsioloogia ei ole kindlalt teada, viitavad epidemioloogiliste uuringute tõendid atüüpiliste subtrohanteeriliste ja diafüseaalsete reieluumurdude riski suurenemisele menopausijärgse osteoporoosi pikaajalise bisfosfonaatravi korral, eriti pärast kolme kuni viie aasta pikkust kasutamist. Atüüpiliste subtrohanteeriliste ja diafüseaalsete pikkade luude murdude (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime) absoluutne risk on endiselt väga madal.

Silmapõletik
Ibandroonhappe kasutamisel on kirjeldatud silmapõletiku (uveiidi, episkleriidi ja skleriidi) juhtusid. Mõnikord ei taandunud need juhud enne ibandroonhappe ärajätmist.

Anafülaktiline reaktsioon/šokk
Intravenoossel teel manustatava ibandroonhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud anafülaktilise reaktsiooni/šoki juhtusid, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhtumeid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Bonviva üleannustamise ravi kohta spetsiifiline informatsioon puudub.
Selle ravimiklassi kohta saadaolevatele andmetele tuginedes võib Bonviva suukaudne üleannustamine põhjustada seedetrakti ülaosa häireid (nagu näiteks maoärritus, düspepsia, ösofagiit, gastriit, seedetrakti haavandid) või hüpokaltseemiat. Bonviva sidumiseks tuleks juua piima või manustada antatsiide ning kõiki tekkinud kõrvaltoimeid ravida sümptomaatiliselt. Kuna esineb risk söögitoru ärrituse tekkeks, ei tohi oksendamist esile kutsuda ning patsient peab jääma püstiasendisse.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Luuhaiguste raviks kasutatavad ravimid, bisfosfonaadid, ATC-kood: M05BA06

Toimemehhhanism
Ibandroonhape on väga tugeva toimega bisfosfonaat, mis kuulub lämmastikku sisaldavate bisfosfonaatide gruppi. Sellesse ravimgruppi kuuluvad ained toimivad selektiivselt luukoesse ja pärsivad spetsiifiliselt osteoklastide aktiivsust, luukoe moodustumist otseselt mõjutamata. Ravim ei mõjuta osteoklastide uuenemist. Ibandroonhape suurendab progressiivselt luumassi ja vähendab luumurdude esinemissagedust, kuna menopausijärgses eas naiste luukoe lagundamise kiirus langeb menopausieelsele tasemele.

Farmakodünaamilised toimed
Ibandroonhappe farmakodünaamiliseks toimeks on luukoe resorptsiooni pärssimine. *In vivo* hoiab ibandroonhape ära luukoe destruktsiooni, mida on eksperimentaalselt tekitatud gonaadide funktsiooni pärssimise, retinoidide, kasvajate või kasvajaekstraktidega. Noortel (kiiresti kasvavatel) rottidel pärsitakse ka luukoe endogeenset resorptsiooni, mis viib normaalse luukoe massi suurenemisele võrreldes ravimit mittesaanud loomadega.
Loomkatsed kinnitavad, et ibandroonhape on väga tugev osteoklastide aktiivsuse pärssija. Kasvueas rottidel ei täheldatud mineralisatsiooni inhibeerimist ka osteoporoosi raviks vajalikust annusest 5000 korda kõrgemate annuste kasutamisel.
Rottidel, koertel ja ahvidel seostati nii ravimi igapäevast kui vahelduvat (pika manustamisintervalliga) pikaajalist manustamist uue, normaalse luukoe moodustumisega ning luude mehaanilise tugevuse

paranemise ja püsimisega koguni toksiliste annuste vahemikus. Inimestel leidis ibandroonhappe igapäevase ja vahelduva manustamise (manustamisintervall 9-10 nädalat) efektiivsus kinnitust kliinilises uuringus (MF 4411), kus demonstreeriti ibandroonhappe luumurde vältivat toimet.

Loomkatsetes põhjustas ibandroonhape biokeemilisi muutusi, mis viitavad annusest sõltuvale luukoe resorptsiooni pärssimisele, sh uriinist määratud luukoe kollageeni degradatsiooni markerite allasurumine (nagu näiteks deoksüpüridinoliin ja ristsidemetega seotud I tüüpi kollageeni N-telopeptiidid (NTX)).

I faasi bioekvivalentsuse uuringus, kus osalenud 72 postmenopausis naist said 150 mg suukaudselt iga 28 päeva järel kokku neli annust, täheldati esimese annuse järgset seerumi CTX inhibeerimist juba 24 tundi pärast manustamist (keskmine inhibeerimine 28 %), inhibeerimine oli maksimaalne (69 %) 6 päeva hiljem. Kolmanda ja neljanda annuse järgselt oli keskmine maksimaalne inhibeerimine 6 päeva pärast annuse manustamist 74 %, 28 päeva pärast neljandat annust oli keskmine inhibeerimine vähenenud 56 %-ni. Edasise annustamiseta kaob luuresorptsiooni biokeemiliste markerite supressioon.

Kliiniline efektiivsus
Tuleks kaaluda sõltumatuid riskifaktoreid nagu näiteks madal LMT, vanus, eelnev luumurdude esinemine, luumurdude esinemine perekonnas, intensiivne luude ainevahetus ning väike kehamassiindeks, et kindlaks teha naisi, kellel on suurenenud risk osteoporootiliste murdude tekkeks.

Bonviva 150 mg üks kord kuus

Luukoe mineraalne tihedus (LMT)
Osteoporoosiga postmenopausis naistel (ravieelne lülisamba nimmeosa LMT T-skoor alla -2,5 SD) läbiviidud kaheaastases topeltpimedas mitmekeskuselises uuringus (BM 16549) demonstreeriti, et Bonviva 150 mg üks kord kuus on vähemalt sama efektiivne LMT suurendamisel kui ibandroonhape 2,5 mg päevas. Seda demonstreeriti mõlemas, nii esimese aasta primaarses analüüsis kui teise aasta kinnitusanalüüsi tulemusnäitajaga (tabel 2).

Tabel 2: Lülisamba, kogu puusaluu, reieluukaela ja trohhanteri LMT keskmised muutused algväärtusest pärast esimest aastat (esmane analüüs) ja pärast kaheaastast ravi (protokollijärgses populatsioonis) uuringus BM 16549.

	Ühe aasta andmed uuringus BM 16549		Kahe aasta andmed uuringus BM 16549	
Keskmised relatiivsed muutused algväärtusest % -des [95% CI]	ibandroonhape 2.5 mg päevas (N=318)	Bonviva 150 mg üks kord kuus (N=320)	ibandroonhape 2.5 mg päevas (N=294)	Bonviva 150 mg üks kord kuus (N=291)
Lülisammas L2-L4 LMT	3.9 [3.4, 4.3]	4.9 [4.4, 5.3]	5.0 [4.4, 5.5]	6.6 [6.0, 7.1]
Kogu puusaluu LMT	2.0 [1.7, 2.3]	3.1 [2.8, 3.4]	2.5 [2.1, 2.9]	4.2 [3.8, 4.5]
Reieluukaela LMT	1.7 [1.3, 2.1]	2.2 [1.9, 2.6]	1.9 [1.4, 2.4]	3.1 [2.7, 3.6]
Trohhanteri LMT	3.2 [2.8, 3.7]	4.6 [4.2, 5.1]	4.0 [3.5, 4.5]	6.2 [5.7, 6.7]

Peale selle tõestati prospektiivselt planeeritud esimese aasta analüüsil p=0,002 ja teise aasta analüüsil p<0,001, Bonviva 150 mg üks kord kuus eelis ibandroonhappe 2,5 mg üks kord päevas ees lülisamba LMT suurendamisel.

Esimesel aastal (primaarsel analüüsil) oli 91,3 % (p=0,005) Bonviva’t 150 mg üks kord kuus saanud patsientidest LMT suurenenud üle või võrdseks normaalväärtusega (LMT responderid), võrreldes

84,0 % ibandroonhapet 2,5 mg päevas saanud patsientidega. Kahe aasta järel oli ravile reageerinute protsent Bonviva't 150 mg üks kord kuus saanute hulgas 93,5 % (p=0,004) ja ibandroonhapet 2,5 mg päevas saanute hulgas 86,4 %.

Esimesel aastal oli kogu puusaluu LMT suurenenud üle normaalväärtuse või saanud sellega võrdseks 90 % (p<0,001) Bonviva't 150 mg üks kord kuus saanud patsientidest ja 76,7 % ibandroonhapet 2,5 mg päevas saanutest.Teisel aastal oli kogu puusaluu LMT suurenenud üle normaalväärtuse või saanud sellega võrdseks 93,4 % (p<0,001) Bonviva't 150 mg üks kord kuus saanutest ja 78,4 % ibandroonhapet 2,5 mg päevas saanutest.

Kui võtta arvesse rangemaid kriteeriume, milles kombineeritakse nii lülisamba kui kogu puusaluu LMT, oli pärast esimest aastat ravile reageerinuid 83,9 % (p<0,001) Bonviva't 150 mg üks kord kuus saanutest ja 65,7 % ibandroonhapet 2,5 mg päevas saanutest. Kahe aasta pärast oli sellele kriteeriumile vastajaid vastavalt 87,1 % (p<0,001) – 150 mg grupis ja 70,5 % 2,5 mg grupis.

Luuainevahetuse biokeemilised markerid
Seerumi CTX taseme kliiniliselt olulist langust täheldati kõigil hindamise ajahetkedel, st 3, 6, 12 ja 24 kuu möödudes. Pärast esimest aastat (esmane analüüs) oli keskmine relatiivne muutus algväärtusest -76 % Bonviva 150 mg üks kord kuus korral ja -67 % ibandroonhappe 2,5 mg päevas korral. Kahe aasta pärast oli keskmine relatiivne muutus Bonviva 150 mg üks kord kuus korral -68 % ja 2,5 mg päevas korral 62 %.

Esimesel aastal identifitseeriti responderitena 83,5 % (p= 0,006) Bonvivat 150 mg üks kord kuus saanutest ja 73,9 % ibandroonhapet 2,5 mg päevas saanutest (defineerituna kui ≥50 % langus algväärtusest). Teisel aastal identifitseeriti responderitena 78,7 % (p=0.002) ja 65,6 % patsientidest vastavalt annuste korral 150 mg üks kord kuus ja 2,5 mg päevas.

Uuringu BM 16549 tulemuste põhjal võib arvata, et Bonviva 150 mg üks kord kuus on luumurdude vältimisel vähemalt sama efektiivne kui ibandroonhape 2,5 mg päevas.

Ibandroonhape 2,5 mg päevas

Esialgses kolmeaastases, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga luumurru uuringus (MF 4411) tehti kindlaks uute röntgenoloogiliste/morfomeetriliste ja kliiniliste lülisambamurdude esinemissageduse statistiliselt ja meditsiiniliselt oluline vähenemine (tabel 3). Selles uuringus hinnati ibandroonhappe suukaudset annust 2,5 mg päevas ja 20 mg vahelduvat manustamist uuritava raviskeemina. Ibandroonhapet võeti 60 minutit enne päeva esimest söögi- või joogikorda (annustamisjärgne tühja kõhu periood). Uuringusse kaasati naised vanuses 55…80 eluaastat, kellel oli menopausist möödunud vähemalt viis aastat, kelle LMT oli nimmepiirkonnas 2…5 SD alla menopausieelse keskmise näitaja (T-skoor) vähemalt ühe nimmelüli osas [L1-L4] ja kellel esines üks kuni neli lülisambamurdu uuringu alustamisel. Kõik patsiendid said 500 mg kaltsiumi ja 400 TÜ D-vitamiini päevas. Ravimi tõhusust hinnati 2928 patsiendil. Ibandroonhappe 2,5 mg päevas manustamine vähendas statistiliselt ja meditsiiniliselt oluliselt uute lülisambamurdude esinemissagedust. Kasutatud raviskeemi juures vähenes kolmeaastase uuringu ajal uute radiograafiliste lülisambamurdude esinemine 62 % (p=0,0001). Kahe aasta möödumisel täheldati suhtelise riski vähenemist 61 % (p=0,0006). Statistiliselt olulist erinevust üheaastase ravi järel ei saavutatud (p=0,056). Luumurruvastane toime püsis kogu uuringu vältel. Puudusid viited toime vähenemise kohta aja jooksul.
Ka kliiniliste lülisambamurdude esinemissagedus vähenes oluliselt – 49 % (p=0,011). Tugevat toimet lülisambamurdudele näitas ka statistiliselt oluline kehapikkuse vähenemine võrreldes platseeboga (p<0,0001).

Tabel 3: Kolmeaastase luumurdude uuringu MF 4411 tulemused (%, 95 % CI)

	Platseebo (N=974)	ibandroonhape 2,5 mg päevas (N=977)
Suhtelise riski vähenemine Uued morfomeetrilised lülisambamurrud		62 % (40,9; 75,1)
Uute morfomeetriliste lülisambamurdude esinemissagedus	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Kliiniliste lülisambamurdude suhtelise riski vähenemine		49 % (14,03; 69,49)
Kliiniliste lülisambamurdude esinemissagedus	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
LMT – keskmine muutus võrreldes nimmepiirkonna algnäitajatega 3 aasta möödumisel	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
LMT – keskmine muutus võrreldes puusapiirkonna algnäitajatega 3 aasta möödumisel	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Ibandroonhappe raviefekti täiendavaks hindamiseks analüüsiti patsientide alarühma, kellel oli uuringu alustamisel nimmepiirkonna LMT T-skoor alla –2,5. Lülisambamurru riski vähenemine langes kokku üldpopulatsiooni näitajaga.

Tabel 4: Kolmeaastase luumurdude uuringu MF 4411 tulemused (%, 95 % CI) patsientidel, kelle nimmepiirkonna LMT T-skoori algnäitaja oli alla –2,5

	Platseebo (N=587)	ibandroonhape 2,5 mg päevas (N=575)
Suhtelise riski vähenemine Uued morfomeetrilised lülisambamurrud		59 % (34,5; 74,3)
Uute morfomeetriliste lülisambamurdude esinemissagedus	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Kliiniliste lülisambamurdude suhtelise riski vähenemine		50 % (9,49; 71,91)
Kliiniliste lülisambamurdude esinemissagedus	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
LMT – keskmine muutus võrreldes nimmepiirkonna algnäitajatega 3 aasta möödumisel	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
LMT – keskmine muutus võrreldes reieluupiirkonna algnäitajatega 3 aasta möödumisel	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

Uuringus MF4411 osalenud patsiendikogumis ei täheldatud lülisambaväliste murdude vähenemist, kuid igapäevane ibandroonhappe annus osutus efektiivseks riskigruppi kuuluvatele patsientidele (reieluukaela LMT T-skoor < -3,0), kelle puhul täheldati lülisambaväliste murdude vähenemist 69% võrra.

Igapäevane ravi annusega 2,5 mg andis tulemuseks LMT progressiivse suurenemise skeleti vertebraalses ja mittevertebraalses osas.

Kolmeaastane nimmepiirkonna LMT suurenemine oli platseeboga võrreldes 5,3 % ja algnäitajaga võrreldes 6,5 %. Puusapiirkonnas suurenes algnäitaja 2,8 % reieluukaela osas, 3,4 % puusapiirkonnas ja 5,5 % *trochanter*i piirkonnas.

Luuainevahetuse biokeemilised markerid (nagu uriini CTX ja seerumi osteokaltsiin) näitasid oodatult supressiooni menopausieelsele tasemele ja supressiooni maksimaalne tase saavutati 3-6 kuu jooksul. Kliiniliselt olulist 50 % langust luukoe resorptsiooni biokeemiliste markerite osas täheldati juba ühe kuu möödumisel ravi alustamisest ibandroonhappe 2,5 mg-ga.
Ravi katkestamisel taastub ravieelne luukoe resorptsiooni faasi intensiivistumine, mida seostatakse menopausijärgse osteoporoosiga.
Menopausijärgses eas naistelt kaks ja kolm aastat kestnud ravi järgselt võetud luukoe bioptaatide analüüsi tulemusena oli luukude normaalse kvaliteediga ja puudusid viited mineralisatsiooni häiretele.

Lapsed (vt lõik 4.2 ja lõik 5.2)
Kuna Bonviva't ei ole uuritud lastel, siis pole selle patsiendigrupi kohta efektiivsuse ega ohutuse andmeid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ibandroonhappe peamised farmakoloogilised toimed luukoesse ei ole otseses sõltuvuses tõelisest plasmakontsentratsioonist, nagu on näidatud erinevates loomakatsetes ja inimestega teostatud uuringutes.

Imendumine
Suukaudse manustamise järgselt imendub ibandroonhape seedetrakti ülaosast kiiresti ja plasmakontsentratsioonid suurenevad annusega proportsionaalselt kuni 50 mg annuse võtmisel, sellest suuremate annuste puhul täheldatakse suuremat kui annusega proportsionaalset suurenemist. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutati tühja kõhu puhul 0,5 kuni 2 tunni jooksul (keskmiselt 1 tund) ja absoluutne biosaadavus oli ligikaudu 0,6 %. Ravimi võtmisel koos toidu või joogiga (v.a vesi) ravimi imendumine vähenes. Ravimi võtmisel tavalise hommikusöögi ajal vähenes ibandroonhappe biosaadavus ligikaudu 90 % võrreldes tühja kõhuga ravimit võtnud isikute vastavate näitajatega. Ravimi võtmisel 60 minutit enne päeva esimest toidukorda ei esine olulist ibandroonhappe biosaadavuse vähenemist. Kui juuakse või süüakse vähem kui 60 minuti möödumisel ibandroonhappe võtmisest, vähenevad nii biosaadavus kui ka LMT suurenemine.

Jaotumine
Pärast algset süsteemset imendumist seondub ibandroonhape kiiresti luukoesse või väljutatakse uriiniga. Inimestel on terminaalne jaotusruumala vähemalt 90 l ja luukoesse jõudva annuse kogus arvutuslikult 40 - 50 % tsirkuleerivast annusest. Valkudega seondub inimeste vereplasmas ligikaudu 85 - 87 % toimeainest (kindlaks tehtud *in vitro* terapeutiliste kontsentratsioonide juures) ja seega ei ole ravimite vaheline koostoime seoses seondumiskohalt tõrjumisega tõenäoline.

Biotransformatsioon
Puuduvad tõestusmaterjalid ibandroonhappe metaboliseerumise kohta inimeste või loomade organismis.

Eliminatsioon
Imendunud ibandroonhappe fraktsioon elimineeritakse vereringest luukoesse imendumise teel (arvutuslikult 40 - 50 % menopausijärgses eas naistel) ja ülejäänu väljutatakse organismist muutumatul kujul neerude kaudu. Ibandroonhappe imendumata fraktsioon elimineeritakse väljaheitega.

Kindlaks tehtud poolväärtuste vahemik on lai, terminaalne poolväärtusaeg on üldiselt vahemikus 10 - 72 tundi. Kuna arvutatud väärtused sõltuvad suuresti uuringu kestusest, kasutatud annusest ja testi sensitiivsusest, on tegelik terminaalne poolväärtusaeg tõenäoliselt märksa pikem, sarnaselt teiste bisfosfonaatidega. Esialgsed plasmatasemed langevad kiiresti, saavutades 10 % maksimaalsest plasmakontsentratsioonist 3 ja 8 tunni möödumisel vastavalt pärast ravimi intravenoosset ja suukaudset manustamist.
Ibandroonhappe üldkliirens on väike – keskmise väärtusega 84 - 160 ml/min. Renaalne kliirens (ligikaudu 60 ml/min tervetel menopausijärgses eas naistel) moodustab ligikaudu 50 - 60 %

kogukliirensist ja on seotud kreatiniini kliirensiga. Arvatakse, et erinevus kogu- ja renaalse kliirensi vahel peegeldab toimeaine omastamist luukoesse.

Tõenäoliselt ei kuulu sekretoorsete radade alla teadaolevad happelised või aluselised transportsüsteemid, mis osalevad teiste toimeainete eritumises. Lisaks ei pärsi ibandroonhape peamisi inimese maksas olevaid P450 isoensüüme ega indutseeri maksa tsütokroom P450 süsteemi rottidel.

Farmakokineetika erirühmades

Sugu
Ibandroonhappe biosaadavus ja farmakokineetilised omadused on meestel ja naistel sarnased.

Rass
Ibandroonhappe dispositsiooni osas puuduvad viited kliiniliselt olulistele rassilistele erinevustele aasialaste ja kaukaaslaste seas. Aafrika põliselanike kohta on saadaval vaid väga vähe andmeid.

Neerukahjustusega patsiendid
Ibandronaadi renaalne kliirens erineva neerukahjustusega patsientidel on lineaarses sõltuvuses kreatiniini kliirensiga (CLcr).
Kerge kuni keskmise neerukahjustusega (CLcr $\geq$30 ml/min) patsientide ravimisel ei ole annuse kohandamine vajalik, nagu on demonstreeritud uuringus BM 16549, kus enamikel patsientidel oli kerge või mõõdukas neerukahjustus.
Raske neerukahjustusega (CLcr $\leq$ 30 ml/min) patsientidele suu kaudu 10 mg päevas ibandroonhappe manustamisel 21 päeva olid plasmakontsentratsioonid 2 - 3 korda kõrgemad kui normaalse neerufunktsiooniga isikutel. Ibandroonhappe kogukliirens langes raske neerukahjustusega isikutel 44 ml/min-le. Pärast 0,5 mg intravenoosset manustamist vähenesid raske neerukahjustusega patsientidel kogu-, renaalne ja mitterenaalne kliirens vastavalt 67 %, 77 % ja 50 %. Siiski ei halvenenud ravimi taluvus seoses toimeaine süsteemse imendumise suurenemisega. Vähese kliinilise kogemuse tõttu ei soovitata Bonviva´t raske neerukahjustusega patsientidele (vt lõik 4.2 ja 4.4).
Ibandroonhappe farmakokineetikat ei ole hinnatud lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, kelle raviks kasutati muud meetodit peale hemodialüüsi. Ibandroonhappe farmakokineetilised omadused nendel patsientidel ei ole teada ja nendes situatsioonides ei ole ibandroonhappe kasutamine soovitatav.

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)
Puuduvad farmakokineetilised andmed ibandroonhappe kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel. Maksal puudub oluline roll ibandroonhappe kliirensis, kuna toimeaine väljutatakse neerude kaudu ja luukoesse omastamise teel. Seetõttu ei ole maksakahjustusega patsientide ravimisel annuse kohandamine vajalik.

Eakad patsiendid (vt lõik 4.2)
Multivariatiivse analüüsi järgi ei leitud, et vanus oleks uuritud farmakokineetilise parameetri osas sõltumatuks mõjuteguriks. Kuna ea tõustes neerutalitlus langeb, on see ainukeseks faktoriks, mida peaks silmas pidama (vt lõik neerukahjustus).

Lapsed (vt lõik 4.2 ja lõik 5.1)
Puuduvad andmed Bonviva kasutamise kohta selles vanusegrupis.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilist mõju (näiteks neerukahjustuse sümptome) täheldati koertel ainult selliste plasmakontsentratsioonide juures, mis ületasid piisavas liias inimeste maksimaalse plasmakontsentratsiooni. See näitab vähest tähtsust ravimi kliinilise kasutamise puhul.

Mutageensus/kartsinogeensus
Kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud. Genotoksilisust hindav test ei ole näidanud ibandroonhappe mõju geneetilistele omadustele.

Reproduktsioonitoksilisus
Ibandroonhappe suu kaudu manustamisel rottidele ja küülikutele ei täheldatud otsest kahjulikku toimet lootele ega väärarengute teket. Inimestele mõeldud kontsentratsioonidest vähemalt 35 korda kõrgemate puhul ei täheldatud rottide F_1 põlvkonnas kahjulikku toimet arengule. Reproduktsiooniuuringutes, kus ravimit manustati rottidele suu kaudu, avaldus toime fertiilsusele sagenenud implantatsioonieelsete loote kaotustena annuste 1 mg/kg ööpäevas ja suuremate puhul. Reproduktsiooniuuringutes, kus ravimit manustati rottidele intravenoossel teel, vähenes ibandroonhappe toimel spermatosoidide arv annuste 0,3 ja 1 mg/kg ööpäevas puhul ning meeste fertiilsus annuse 1 mg/kg ööpäevas ja naiste fertiilsus annuse 1,2 mg/kg ööpäevas puhul. Ibandroonhappega teostatud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ilmnenud kõrvaltoimed ei erinenud ravimiklassile (bisfosfonaadid) tüüpilistest kõrvaltoimetest. Siia alla kuuluvad implantatsioonikohtade vähenemine, sünnituse loomuliku kulu mõjutamine (düstookia) ja vistseraalsete arenguhäirete sagenemine (neeru-vaagna-ureeteri sündroom).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu
Laktoosmonohüdraat
Povidoon
Mikrokristalne tselluloos
Krospovidoon
Stearhape
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate
Hüpromelloos
Titaandioksiid (E 171)
Talk
Makrogool 6000

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Bonviva 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval blisterpakenditena (PVC/PVDC, kaetud alumiiniumist fooliumiga), mis sisaldavad 1 või 3 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Ravimite sattumine keskkonda tuleb viia miinimumini.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. veebruar 2004
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. detsember 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
http://www.ema.europa.eu.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bonviva, 3 mg süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 3 ml lahuses 3 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).
Ibandroonhappe kontsentratsioon süstelahuses on 1 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.
Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Osteoporoosi ravi menopausijärgses eas naistel, kellel on suurenenud risk luumurdude tekkeks (vt lõik 5.1). Tõendatud on selgroolülide murru ohu vähenemine, kuid ravimi efektiivsus reieluukaela murdude vähendamisel ei ole tõendatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Bonviva'ga ravi saavatele patsientidele tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meelespeakaart.

Annustamine
Ibandroonhappe soovitatav annus on 3 mg, manustatuna intravenoosse süstena 15...30 sekundi jooksul iga kolme kuu järel.

Patsiendid peavad saama lisaks kaltsiumi ja D-vitamiini (vt lõik 4.4 ja lõik 4.5).

Kui annus jääb manustamata, tuleb süstelahust manustada niipea kui võimalik. Seejärel tuleb ravimit manustada iga 3 kuu järel alates viimase süste kuupäevast.

Optimaalne bisfosfonaatravi kestus osteoporoosi korral ei ole määratud. Ravi jätkamise vajadust tuleb taashinnata perioodiliselt kaaludes Bonviva võimalikke riske ja kasu individuaalsetele patsientidele, eriti viie või enama kasutusaasta järel.

Patsientide erirühmad
Neerukahjustusega patsiendid
Bonviva süstelahust ei soovitata kasutada patsientidel, kelle seerumi kreatiniinisisaldus on üle 200 µmol/l (2,3 mg/dl) või kreatiniini kliirens (mõõdetud või kalkuleeritud) alla 30 ml/min, kuna neid patsiente hõlmavatest uuringutest saadud kliinilised andmed on vähesed (vt lõik 4.4 ja lõik 5.2).

Kerge kuni keskmise neerukahjustusega (seerumi kreatiniinisisaldus 200 µmol/l (2,3 mg/dl) või alla selle või kreatiniini kliirens [mõõdetud või kalkuleeritud] 30 ml/min või üle selle) patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustusega patsiendid
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid (üle 65-aastased)
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed
Lastel vanuses alla 18 aasta ei ole Bonviva kasutamine asjakohane ning nendel patsientidel pole ravimi kasutamist uuritud (vt lõik 5.1 ja lõik 5.2).

Manustamisviis
Intravenoosne manustamine 15...30 sekundi jooksul iga kolme kuu järel.

Ravimit tuleb manustada rangelt intravenoossel teel (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus ibandroonhappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- Hüpokaltseemia

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Manustamisvead
Peab olema ettevaatlik, et Bonviva süstelahust ei manustataks intraarteriaalselt või paravenoosselt, kuna see võib viia koekahjustuse tekkeni.

Hüpokaltseemia
Nagu ka teised bisfosfonaadid, võib intravenoossel teel manustatud Bonviva põhjustada seerumi kaltsiumiväärtuste mööduvat vähenemist.
Enne Bonviva süstelahusega ravi alustamist tuleb korrigeerida olemasolev hüpokaltseemia. Enne Bonviva süstelahusega ravi alustamist tuleb efektiivselt ravida ka teised luu- ja mineraalide ainevahetuse häired.

Kõik patsiendid peavad lisaks saama piisavas koguses kaltsiumit ja D-vitamiini.

Anafülaktiline reaktsioon/šokk
Intravenoossel teel manustatava ibandroonhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud anafülaktilise reaktsiooni/šoki juhtusid, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhtumeid.
Bonviva manustamisel intravenoosse süstena peavad käepärast olema vajalikud esmaabi- ja jälgimisvahendid. Anafülaktilise või muu raskekujulise ülitundlikkus-/allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb ravimi süstimine otsekohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Neerukahjustus
Kooskõlas hea kliinilise praktika põhimõtetega tuleb ravi ajal regulaarselt hinnata patsiente, kellel esineb kaasuvaid haigusi või kes kasutavad ravimeid, mis võivad põhjustada neerukahjustust.

Kuna vastavad kliinilised kogemused on vähesed, ei soovitata Bonviva süstelahust kasutada, kui seerumi kreatiniinisisaldus on üle 200 µmol/l (2,3 mg/dl) või kreatiniini kliirens alla 30 ml/min (vt lõik 4.2 ja 5.2).

Südamekahjustusega patsiendid
Südamepuudulikkuse riskiga patsientide puhul vältida liigset hüdratsiooni.

Lõualuu osteonekroos
Bonviva’t osteoporoosi raviks saavatel patsientidel on turuletulekujärgselt väga harva teatatud lõualuu osteonekroosi juhtudest (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kellel on suuõõnes paranemata avatud pehmete kudede kahjustused, tuleb ravi või uue ravikuuri alustamine edasi lükata.

Kaasuvate riskifaktoritega patsientidel on soovitatav enne Bonviva'ga ravi alustamist teostada suuõõne ja hammaste uuring koos preventiivse raviga ning individuaalne kasu ja riski suhte hindamine.

Lõualuu osteonekroosi tekkeriski hindamisel tuleb arvesse võtta järgmisi riskifaktoreid:
- luuresorptsiooni inhibeeriva ravimi toime tugevus (risk on suurem tugeva toimega ravimite puhul), manustamistee (risk on suurem parenteraalse manustamise puhul) ning kumulatiivne annus;
- vähk, kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatiad, infektsioon), suitsetamine;
- samaaegne ravi: kortikosteroidid, kemoteraapia, angiogeneesi inhibiitorid, pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi;
- halb suuõõne hügieen, parodondi haigused, halvasti sobivad proteesid, anamneesis suu- või hambahaigus, invasiivsed hambaraviprotseduurid (nt hamba ekstraktsioon).

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et Bonviva-ravi ajal tuleb hoida head suuõõne hügieeni, käia regulaarselt hambaarsti juures kontrollil ja teatada otsekohe igasugustest suuõõne sümptomitest, nagu hammaste liikuvus, valu või turse või mitteparanevad haavandid või eritus. Ravi ajal tohib invasiivseid hambaraviprotseduure läbi viia ainult pärast hoolikat kaalumist ning nende teostamisest tuleb hoiduda Bonviva manustamise vahetus läheduses.

Lõualuu osteonekroosiga patsientide raviplaani peavad koostama tihedas koostöös raviarst ja hambaarst või suukirurg, kellel on lõualuu osteonekroosi ravikogemus. Tuleks kaaluda Bonviva-ravi ajutist katkestamist kuni seisundi paranemiseni ja soodustavate riskifaktorite vähendamist, kui see on võimalik.

Välimise kuulmekäigu osteonekroos
Bisfosfonaatide kasutamisel, peamiselt pikaajalise raviga seoses on kirjeldatud välimise kuulmekäigu osteonekroosi. Välimise kuulmekäigu osteonekroosi võimalikud riskifaktorid on steroidide kasutamine ja kemoteraapia ja/või paiksed riskitegurid nagu infektsioon või trauma. Välimise kuulmekäigu osteonekroosi võimalusega tuleb arvestada bisfosfonaate saavate patsientide puhul, kellel esinevad kõrvasümptomid, sealhulgas kroonilised kõrvapõletikud.

Reieluu atüüpilised murrud
Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohhanteersetest ja diafüüsi murdudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas – vahetult allpool väikest pöörlit kuni ülalpool põndaülist laienemist. Need murrud tekivad mittetraumaatilistena või pärast minimaalset traumat ning mõned patsiendid kogevad enne täieliku reieluumurru teket nädalaid või kuid kestvat valu reies või kubemes, millega sageli kaasnevad pingemurru kuvatavad tunnused. Murrud on sageli kahepoolsed, mistõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka vastaspoolset reieluud. Teatatud on ka selliste murdude halvast paranemisest. Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpilist reieluumurdu, tuleb patsiendi seisundi ja individuaalse kasu-riski hindamise järel kaaluda bisfosfonaatravi lõpetamist.
Bisfosfonaatravi ajal tuleb patsiente nõustada, et nad teataksid igasugusest valust reie, puusa või kubeme piirkonnas ja igal nimetatud sümptomitega patsiendil tuleb hinnata võimaliku atüüpilise reieluumurru esinemist (vt lõik 4.8).

Teiste pikkade luude atüüpilised murrud
Pikaajalist ravi saavatel patsientidel on teatatud ka teiste pikkade luude, nagu küünarluu ja sääreluu, atüüpilistest murdudest. Nagu atüüpiliste reieluumurdude puhul, tekivad need murrud pärast minimaalset traumat või mittetraumaatilistena ja mõned patsiendid kogevad enne täielikku murdu prodromaalset valu. Küünarluumurru korral võib see olla seotud kõndimisabivahendite pikaajalise kasutamisega seotud korduva pingekoormusega (vt lõik 4.8).

Bonviva on praktiliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metaboolsete koostoimete teke ei ole tõenäoline, kuna ibandroonhape ei pärsi peamisi inimese maksas olevaid P450 isoensüüme ega indutseeri maksa tsütokroom P450 süsteemi rottidel (vt lõik 5.2). Ibandroonhape eritub ainult renaalse ekskretsiooni teel ega läbi biotransformatsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus
Bonviva on ette nähtud kasutamiseks ainult postmenopausis naistel ja rasestuda võivatel naistel ei tohi seda kasutada.
Ibandroonhappe kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed rottidega on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Bonviva´t ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine
Pole teada, kas ibandroonhape imendub inimestel rinnapiima. Uuringud lakteerivate rottidega on näidanud ibandroonhappe madalate kontsentratsioonide esinemist rinnapiimas pärast ravimi intravenoosset manustamist. Bonviva´t ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus
Puuduvad inimestelt saadud andmed ibandroonhappe toime kohta. Reproduktsiooniuuringutes, kus ravimit manustati rottidele suu kaudu, põhjustas ibandroonhape fertiilsuse langust. Uuringutes, kus ravimit manustati rottidele intravenoossel teel, põhjustas ibandroonhape fertiilsuse langust suurtes ööpäevastes annustes (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste omaduste ning kirjeldatud kõrvaltoimete põhjal on oodata, et Bonviva'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte
Kõige raskemad kirjeldatud kõrvaltoimed on anafülaktiline reaktsioon/šokk, reieluu atüüpilised murrud, lõualuu osteonekroos ja silmapõletik (vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ ja lõik 4.4). Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on liigesvalu ja gripitaolised sümptomid. Need sümptomid tekivad tüüpiliselt pärast esimese annuse manustamist, on üldjuhul lühiajalised, kerge või keskmise raskusega ning tavaliselt taanduvad ravi jätkamisel ilma ravimeetmeid rakendamata (vt lõik „Gripitaoline haigus“).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina
Tabelis 1 on toodud teadaolevate kõrvaltoimete täielik loetelu.
Ibandroonhappe 2,5 mg päevas suukaudse ravi ohutust on uuritud 1251 patsiendil, kes osalesid neljas platseebo-kontrollitud kliinilises uuringus ning kellest suur enamus osales keskses kolmeaastases luumurdude uuringus (MF4411).

Keskses kaheaastases uuringus osteoporoosiga postmenopausis naistel (BM16550) oli iga 3 kuu järel manustatava Bonviva 3 mg intravenoosse süstelahuse ja üks kord päevas manustatava ibandroonhappe suukaudse annuse 2,5 mg üldine ohutus sarnane. Üldine patsientide osakaal, kellel tekkis kõrvaltoime, oli iga 3 kuu järel manustatava Bonviva 3 mg intravenoosse süstelahuse puhul 26,0 % ja 28,6 % vastavalt ühe ja kahe aasta möödudes. Enamike kõrvaltoimete tõttu ei olnud vaja ravi lõpetada.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmise konventsiooni alusel: väga sage (>1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Kõrvaltoimed, mis tekkisid postmenopausis naistel, kes said Bonviva 3 mg süstelahust iga 3 kuu järel või ibandroonhapet 2,5 mg päevas III faasi uuringutes BM16550 ja MF 4411, ja turustamisjärgse kogemuse käigus.

Organsüsteemi klass	**Sage**	**Aeg-ajalt**	**Harv**	**Väga harv**	**Teadmata**
Immuunsüsteemi häired		Astma ägenemine	Ülitundlikkusreaktsioon	Anafülaktiline reaktsioon/šokk*†	
Närvisüsteemi häired	Peavalu				
Silma häired			Silmapõletik*†		
Vaskulaarsed häired		Flebiit/tromboflebiit			
Seedetrakti häired	Gastriit, düspepsia, kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, kõhukinnisus				
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve		Angioödeem, näo turse, urtikaaria	Stevensi-Johnsoni sündroom†, multiformne erüteem†, bulloosne dermatiit†	
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüpokaltseemia			
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu, lihasvalu, lihas-skeleti valu, seljavalu	Luuvalu	Atüüpilised reieluu subtrohhanteersed ja diafüüsi murrud†	Lõualuu osteonekroos*† Välimise kuulmekäigu osteonekroos (bisfosfonaatide klassiefekt)†	Muude pikkade luude kui reieluu atüüpilised murrud
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Gripitaoline haigus*, väsimus	Süstekoha reaktsioonid, asteenia			

* Vt lisainfot allpool
† Tuvastatud turustamisjärgse kogemuse käigus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Gripitaoline haigus
Gripitaoline haigus hõlmab kõrvaltoimeid, mida kirjeldati kui ägeda faasi reaktsiooni või sümptomeid, sealhulgas lihasvalu, liigesvalu, palavik, külmavärinad, väsimus, iiveldus, isutus ja luuvalu.

Lõualuu osteonekroos
Teatatud on lõualuu osteonekroosi juhtudest, valdavalt luuresorptsiooni inhibeerivaid ravimeid (nagu ibandroonhape) saanud vähihaigetel (vt lõik 4.4). Lõualuu osteonekroosi juhtudest on teatatud ibandroonhappe turuletulekujärgsel kasutamisel.

Atüüpilised subtrohanteerilised ja diafüseaalsed reieluumurrud
Kuigi patofüsioloogia ei ole kindlalt teada, viitavad epidemioloogiliste uuringute tõendid atüüpiliste subtrohanteeriliste ja diafüseaalsete reieluumurdude riski suurenemisele menopausijärgse osteoporoosi pikaajalise bisfosfonaatravi korral, eriti pärast kolme kuni viie aasta pikkust kasutamist. Atüüpiliste subtrohanteeriliste ja diafüseaalsete pikkade luude murdude (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime) absoluutne risk on endiselt väga madal.

Silmapõletik
Ibandroonhappe kasutamisel on kirjeldatud silmapõletiku (uveiidi, episkleriidi ja skleriidi) juhtusid. Mõnikord ei taandunud need juhud enne ibandroonhappe ärajätmist.

Anafülaktiline reaktsioon/šokk
Intravenoossel teel manustatava ibandroonhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud anafülaktilise reaktsiooni/šoki juhtusid, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhtumeid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Bonviva üleannustamise ravi kohta spetsiifiline informatsioon puudub.

Selle ravimiklassi kohta teadaolevatele andmetele tuginedes võib Bonviva intravenoosne üleannustamine põhjustada hüpokaltseemiat, hüpofosfateemiat ja hüpomagneseemiat. Seerumi kaltsiumi-, fosfori- ja magneesiumisisalduse kliiniliselt olulise languse korrigeerimiseks tuleb intravenoosselt manustada vastavalt kaltsiumglükonaati, kaalium- või naatriumfosfaati ja magneesiumsulfaati.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Luuhaiguste raviks kasutatavad ravimid, bisfosfonaadid, ATC-kood: M05BA06

Toimemehhhanism
Ibandroonhape on väga tugeva toimega bifosfonaat, mis kuulub lämmastikku sisaldavate bifosfonaatide gruppi. Sellesse ravimgruppi kuuluvad ained toimivad selektiivselt luukoesse ja pärsivad spetsiifiliselt osteoklastide aktiivsust, luukoe moodustumist otseselt mõjutamata. Ravim ei mõjuta osteoklastide uuenemist. Ibandroonhape suurendab progressiivselt luumassi ja vähendab luumurdude esinemissagedust, kuna menopausijärgses eas naiste luukoe lagundamise kiirus langeb menopausieelsele tasemele.

Farmakodünaamilised toimed
Ibandroonhappe farmakodünaamiliseks toimeks on luukoe resorptsiooni pärssimine. *In vivo* hoiab ibandroonhape ära luukoe destruktsiooni, mida on eksperimentaalselt tekitatud gonaadide funktsiooni pärssimise, retinoidide, kasvajate või kasvajaekstraktidega. Noortel (kiiresti kasvavatel) rottidel pärsitakse ka luukoe endogeenset resorptsiooni, mis viib normaalse luukoe massi suurenemisele võrreldes ravimit mittesaanud loomadega.

Loomkatsed kinnitavad, et ibandroonhape on väga tugev osteoklastide aktiivsuse pärssija. Kasvueas rottidel ei täheldatud mineralisatsiooni inhibeerimist ka osteoporoosi raviks vajalikust annusest 5000 korda kõrgemate annuste kasutamisel.

Rottidel, koertel ja ahvidel seostati nii ravimi igapäevast kui vahelduvat (pikemate ravimivabade intervallidega) pikaajalist manustamist uue, normaalse luukoe moodustumisega ning luude mehaanilise tugevuse paranemise ja püsimisega koguni toksiliste annuste vahemikus. Inimestel on ibandroonhappe igapäevase ja vahelduva (9...10-nädalase ravimivaba intervalliga) manustamise efektiivsus tõestatud kliinilises uuringus (MF 4411), kus demonstreeriti ibandroonhappe luumurde vältivat toimet.

Loomkatsetes põhjustas ibandroonhape biokeemilisi muutusi, mis viitasid annusest sõltuvale luukoe resorptsioonile, sh uriinist määratud luukoe kollageeni degradatsiooni markerite allasurumine (nagu näiteks deoksüpüridinoliin ja ristsidemetega seotud I tüüpi kollageeni N-telopeptiidid (NTX).

Nii ibandroonhappe igapäevased, vahelduvad (9...10-nädalase annusevaba intervalliga kvartalis) suukaudsed annused kui ka intravenoossed annused kutsusid postmenopausis naistel esile biokeemilisi muutusi, mis näitavad annusest sõltuvat luukoe resorptsiooni pärssimist.

Bonviva intravenoosse süstelahuse toimel vähenes seerumi 1. tüüpi kollageeni alfa-ahela C-telopeptiidi (CTX) sisaldus 3...7 päeva jooksul pärast ravi alustamist ning osteokaltsiini sisaldus 3 kuu jooksul.

Pärast ravi lõpetamist taastub postmenopausaalse osteoporoosiga seotud luukoe resorptsiooni ravieelne patoloogiliselt kõrgenenud tase.

Luubiopsiate histoloogiline analüüs pärast postmenopausis naiste kaks ja kolm aastat kestnud ravi ibandroonhappe suukaudsete annustega 2,5 mg päevas ja vahelduvate intravenoossete annustega kuni 1 mg iga 3 kuu järel näitas luukoe normaalset kvaliteeti ning puudusid viited mineralisatsiooni häiretele. Luuainevahetuse oodatavat vähenemist, normaalset luukvaliteeti ja mineralisatsiooni häirete puudumist täheldati ka pärast kaks aastat kestnud ravi Bonviva 3 mg süstelahusega.

Kliiniline efektiivsus
Tuleks kaaluda sõltumatuid riskifaktoreid nagu näiteks madal LMT, vanus, eelnev luumurdude esinemine, luumurdude esinemine perekonnas, intensiivne luude ainevahetus ning väike kehamassiindeks, et kindlaks teha naisi, kellel on suurenenud risk osteoporootiliste murdude tekkeks.

<u>Iga 3 kuu järel manustatav Bonviva 3 mg süstelahus</u>

<u>Luukoe mineraalne tihedus (LMT)</u>
Osteoporoosiga (uuringu alguses nimmepiirkonna LMT T-skoor alla -2,5SD) postmenopausis naistel (1386 naist vanuses 55 - 80 aastat) läbiviidud 2-aastases, randomiseeritud, topeltpimedas, mitmekeskuselises samaväärsuse uuringus (BM16550) oli iga 3 kuu järel manustatud Bonviva 3 mg intravenoosne süstelahus vähemalt sama efektiivne kui ibandroonhappe suukaudne annus 2,5 mg päeva s. Seda demonstreeriti nii esmases analüüsis ühe aasta möödudes kui kinnitavas analüüsis kahe aasta möödudes (tabel 2).

Uuringu BM16550 andmete esmane analüüs ühe aasta möödudes ja kinnitav analüüs 2 aasta möödudes näitasid iga 3 kuu järel manustatava 3 mg süstelahuse ja suukaudse annuse 2,5 mg päevas samaväärsust nimmepiirkonna, reieluu, reieluukaela ja trohhanteri LMT keskmise suurenemise osas (tabel 2).

Tabel 2: Nimmepiirkonna, reieluu, reieluukaela ja trohhanteri LMT keskmine suhteline muutus algväärtusest pärast ühe (esmane analüüs) ja kahe raviaasta (protokollijärgne populatsioon) möödumist uuringus BM 16550

	Ühe aasta andmed uuringus BM 16550		Kahe aasta andmed uuringus BM 16550	
Keskmised suhtelised muutused algväärtusest % [95% CI]	ibandroonhape 2,5 mg päevas (N=377)	Bonviva 3 mg süstelahus iga 3 kuu järel (N=365)	ibandroonhape 2,5 mg päevas (N=334)	Bonviva 3 mg süstelahus iga 3 kuu järel (N=334)
Nimmepiirkonna L2-L4 LMT	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
Reieluu LMT	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]
Reieluukaela LMT	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
Trohhanteri LMT	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

Peale selle oli iga 3 kuu järel manustatav Bonviva 3 mg süstelahus efektiivsem kui suukaudne ibandroonhape 2,5 mg päevas nimmepiirkonna LMT suurendamisel prospektiivselt planeeritud analüüsis ühe aasta (p<0,001) ja kahe aasta (p<0,001) möödudes.

Nimmepiirkonna LMT oli ühe aasta möödudes suurenenud või püsis muutumatuna 92,1% patsientidest (ravile reageerinud patsiendid), kes said iga 3 kuu järel 3 mg süstelahust, võrreldes 84,9%-ga patsientidel, kes said suukaudselt 2,5 mg päevas (p=0,002). Pärast kaks aastat kestnud ravi oli nimmepiirkonna LMT suurenenud või püsis muutumatuna 92,8% 3 mg süstelahust ja 84,7% 2,5 mg suukaudset ravi saanud patsientidest (p=0,001).

Reieluu LMT osas oli ühe aasta möödudes ravile reageerinuid 82,3% iga 3 kuu järel 3 mg süstelahust saanud ja 75,1% suukaudse annuse 2,5 mg päevas saanud patsientidest (p=0,02). Pärast kaks aastat kestnud ravi oli reieluu LMT suurenenud või püsis muutumatuna 85,6% 3 mg süstelahust ja 77,0% suukaudse annuse 2,5 mg päevas saanud patsientidest (p=0,004).

Ühe aasta möödudes oli nii nimmepiirkonna kui reieluu LMT suurenenud või püsis muutumatuna 76,2% iga 3 kuu järel 3 mg süstelahust saanud ja 67,2% suukaudse annuse 2,5 mg päevas saanud patsientidest (p=0,007). Kahe aasta möödudes vastas sellele kriteeriumile vastavalt 80,1% ja 68,8% iga 3 kuu järel 3 mg süstelahust saanud ja suukaudse annuse 2,5 mg päevas saanud patsientidest (p=0,001).

Luuainevahetuse biokeemilised markerid

Seerumi CTX taseme kliiniliselt olulist langust täheldati kõigil hinnatud ajahetkedel. 12 kuu möödudes oli keskmine suhteline muutus algväärtusest -58,6% iga 3 kuu järel manustatava 3 mg intravenoosse süstelahuse ja -62,6% suukaudse 2,5 mg päevas raviskeemi puhul. Lisaks loeti ravile reageerinuteks (mida defineeriti kui ≥50% muutust algväärtusest) 64,8% iga 3 kuu järel 3 mg süstelahust saanud ja 64,9% suukaudse annuse 2,5 mg päevas manustanud patsientidest. Seerumi CTX langus püsis 2 aasta vältel, mõlemas ravigrupis loeti üle poole patsientidest ravile reageerinuteks.

Uuringu BM 16550 tulemuste põhjal on iga 3 kuu järel manustatud Bonviva 3 mg intrevenoosne süstelahus luumurdude vältimisel vähemalt sama efektiivne kui ibandroonhappe 2,5 mg päevas suukaudne raviskeem.

Ibandroonhappe 2,5 mg kord päevas manustatavad tabletid

Esialgses kolmeaastases, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebo-kontrollitud luumurru uuringus (MF 4411) tehti kindlaks uute röntgenoloogiliste/morfomeetriliste ja kliiniliste lülisambamurdude esinemissageduse statistiliselt ja meditsiiniliselt oluline vähenemine (tabel 3). Selles uuringus hinnati ibandroonhappe suukaudset annust 2,5 mg päevas ja 20 mg annuse vahelduvat manustamist uuritava raviskeemina. Ibandroonhapet võeti 60 minutit enne päeva esimest söögi- või joogikorda (annustamisjärgne tühja kõhu periood). Uuringusse kaasati naised vanuses 55…80 eluaastat, kellel oli menopausist möödunud vähemalt viis aastat, kelle LMT oli nimmepiirkonnas -2…-5 SD alla menopausieelse keskmise näitaja (T-skoor) vähemalt ühe nimmelüli osas [L1-L4] ja kellel esines üks kuni neli lülisambamurdu uuringu alustamisel. Kõik patsiendid said 500 mg kaltsiumi ja 400 TÜ D-vitamiini päevas. Ravimi tõhusust hinnati 2928 patsiendil. Ibandroonhappe 2,5 mg päevas manustamine vähendas statistiliselt ja meditsiiniliselt oluliselt uute lülisambamurdude esinemissagedust. Kasutatud raviskeemi juures vähenes kolmeaastase uuringu ajal uute radiograafiliste lülisambamurdude esinemine 62 % (p=0,0001). Kahe aasta möödumisel täheldati suhtelise riski vähenemist 61 % (p=0,0006). Statistiliselt olulist erinevust üheaastase ravi järel ei saavutatud (p=0,056). Luumurruvastane toime püsis kogu uuringu vältel. Puudusid viited toime vähenemise kohta aja jooksul.

Ka kliiniliste lülisambamurdude esinemissagedus vähenes oluliselt 3 aasta möödudes – 49 % (p=0,011). Tugevat toimet lülisambamurdudele näitas ka statistiliselt oluline kehapikkuse vähenemine võrreldes platseeboga (p<0,0001).

Tabel 3: Kolmeaastase luumurru uuringu MF 4411 tulemused (%, 95 % CI)

	Platseebo (N=974)	ibandroonhape 2,5 mg päevas (N=977)
Suhtelise riski vähenemine Uued morfomeetrilised lülisambamurrud		62% (40,9; 75,1)
Uute morfomeetriliste lülisambamurdude esinemissagedus	9,56% (7,5; 11,7)	4,68% (3,2; 6,2)
Kliiniliste lülisambamurdude suhtelise riski vähenemine		49% (14,03; 69,49)
Kliiniliste lülisambamurdude esinemissagedus	5,33% (3,73; 6,92)	2,75% (1,61; 3,89)
LMT – keskmine muutus võrreldes nimmepiirkonna algnäitajatega 3 aasta möödumisel	1,26% (0,8; 1,7)	6,54% (6,1; 7,0)
LMT – keskmine muutus võrreldes puusapiirkonna algnäitajatega 3 aasta möödumisel	-0,69% (-1,0; -0,4)	3,36% (3,0; 3,7)

Ibandroonhappe raviefekti täiendavaks hindamiseks analüüsiti patsientide alarühma, kellel oli uuringu alustamisel nimmepiirkonna LMT T-skoor alla –2,5 (tabel 4). Lülisambamurru riski vähenemine langes kokku üldpopulatsiooni näitajaga.

Tabel 4: Kolmeaastase luumurru uuringu MF 4411 tulemused (%, 95 % CI) patsientidel, kelle nimmepiirkonna LMT T-skoori algnäitaja oli alla –2,5

	Platseebo (N=587)	ibandroonhape 2,5 mg päevas (N=575)
Suhtelise riski vähenemine Uued morfomeetrilised lülisambamurrud		59% (34,5; 74,3)
Uute morfomeetriliste lülisambamurdude esinemissagedus	12,54% (9,53; 15,55)	5,36% (3,31; 7,41)
Kliiniliste lülisambamurdude suhtelise riski vähenemine		50% (9,49; 71,91)
Kliiniliste lülisambamurdude esinemissagedus	6,97% (4,67; 9,27)	3,57% (1,89; 5,24)
LMT – keskmine muutus võrreldes nimmepiirkonna algnäitajatega 3 aasta möödumisel	1,13% (0,6; 1,7)	7,01% (6,5; 7,6)
LMT – keskmine muutus võrreldes reieluupiirkonna algnäitajatega 3 aasta möödumisel	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

Uuringus MF4411 osalenud patsiendikogumis ei täheldatud lülisambaväliste murdude vähenemist, kuid igapäevane ibandroonhappe annus osutus efektiivseks riskigruppi kuuluvatele patsientidele (reieluukaela LMT T-skoor < -3,0), kelle puhul täheldati lülisambaväliste murdude vähenemist 69% võrra.

Igapäevane suukaudne ravi ibandroonhappe 2,5 mg tablettidega andis tulemuseks LMT progressiivse suurenemise skeleti vertebraalses ja mittevertebraalses osas.

Kolmeaastane nimmepiirkonna LMT suurenemine oli platseeboga võrreldes 5,3 % ja algnäitajaga võrreldes 6,5 %. Puusapiirkonnas suurenes algnäitaja 2,8% reieluukaela osas, 3,4 % puusapiirkonnas ja 5,5 % *trochanter*i piirkonnas.

Luuainevahetuse biokeemilised markerid (nagu uriini CTX ja seerumi osteokaltsiin) näitasid oodatult supressiooni menopausieelsele tasemele ja supressiooni maksimaalne tase saavutati 3-6 kuu jooksul, kasutades ibandroonhapet annuses 2,5 mg päevas.

Kliiniliselt olulist 50 % langust luukoe resorptsiooni biokeemiliste markerite osas täheldati juba ühe kuu möödumisel ravi alustamisest ibandroonhappe 2,5 mg-ga.

Lapsed (vt lõik 4.2 ja lõik 5.2)
Kuna Bonviva’t ei ole uuritud lastel, siis pole selle patsiendigrupi kohta efektiivsuse ega ohutuse andmeid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ibandroonhappe peamised farmakoloogilised toimed luukoesse ei ole otseses sõltuvuses tõelisest plasmakontsentratsioonist, nagu on näidatud erinevates loomakatsetes ja inimestega teostatud uuringutes.

0,5...6 mg intravenoossel manustamisel suureneb ibandroonhappe plasmakontsentratsioon proportsionaalselt annusega.

Imendumine
Ei ole asjakohane.

Jaotumine
Pärast algset süsteemset imendumist seondub ibandroonhape kiiresti luukoesse või väljutatakse uriiniga. Inimestel on terminaalne jaotusruumala vähemalt 90 l ja luukoesse jõudva annuse kogus arvutuslikult 40...50 % tsirkuleerivast annusest. Valkudega seondub inimeste vereplasmas ligikaudu 85...87 % toimeainest (kindlaks tehtud ibandroonhappe *in vitro* terapeutiliste kontsentratsioonide juures) ja seega ei ole ravimite vaheline koostoime seoses seondumiskohalt tõrjumisega tõenäoline.

Biotransformatsioon
Puuduvad tõestusmaterjalid ibandroonhappe metaboliseerumise kohta inimeste või loomade organismis.

Eliminatsioon
Ibandroonhape elimineeritakse vereringest luukoesse imendumise teel (hinnanguliselt 40...50% menopausijärgses eas naistest) ja ülejäänu väljutatakse organismist muutumatul kujul neerude kaudu.

Kindlaks tehtud poolväärtuste vahemik on lai, terminaalne poolväärtusaeg on üldiselt vahemikus 10...72 tundi. Kuna kalkuleeritud väärtused sõltuvad suurel määral ravi kestusest, kasutatud annusest ja analüüsi sensitiivsusest, on tõeline terminaalne poolväärtusaeg arvatavasti oluliselt pikem (sarnaselt teiste bisfosfonaatidega). Esialgsed plasmatasemed langevad kiiresti, saavutades 10% maksimaalsest plasmakontsentratsioonist 3 ja 8 tunni möödumisel vastavalt pärast ravimi intravenoosset ja suukaudset manustamist.

Ibandroonhappe üldkliirens on väike – keskmise väärtusega 84...160 ml/min. Renaalne kliirens (ligikaudu 60 ml/min tervetel menopausijärgses eas naistel) moodustab ligikaudu 50...60 % kogukliirensist ja on seotud kreatiniini kliirensiga. Arvatakse, et erinevus kogu- ja renaalse kliirensi vahel peegeldab toimeaine omastamist luukoesse.

Tõenäoliselt ei kuulu sekretoorsete radade alla teadaolevad happelised või aluselised transportsüsteemid, mis osalevad teiste toimeainete eritumises (vt lõik 4.5). Lisaks ei pärsi ibandroonhape peamisi inimese maksas olevaid P450 isoensüüme ega indutseeri maksa tsütokroom P450 süsteemi rottidel.

<u>Farmakokineetika erirühmades</u>

Sugu
Ibandroonhappe farmakokineetilised omadused on meestel ja naistel sarnased.

Rass
Ibandroonhappe dispositsiooni osas puuduvad viited kliiniliselt olulistele rassilistele erinevustele aasialaste ja valge nahavärviga inimeste vahel. Aafrika põliselanike kohta on saadaval vaid limiteeritud hulgal andmeid.

Neerukahjustusega patsiendid
Ibandronaadi renaalne kliirens erineva neerukahjustusega patsientidel on lineaarses sõltuvuses kreatiniini kliirensiga (CLcr).

Kerge kuni keskmise neerukahjustusega (CLcr $\geq$30 ml/min) patsientide ravimisel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Raske neerukahjustusega (CLcr $\leq$ 30 ml/min) patsientidele suu kaudu 10 mg päevas ibandroonhappe manustamisel 21 päeva olid plasmakontsentratsioonid 2...3 korda kõrgemad kui normaalse neerufunktsiooniga isikutel. Ibandroonhappe kogukliirens langes raske neerukahjustusega isikutel 44 ml/min-le. Pärast 0,5 mg ibandroonhappe intravenoosset manustamist vähenesid raske neerukahjustusega patsientidel kogu-, renaalne ja mitterenaalne kliirens vastavalt 67 %, 77 % ja 50 %. Siiski ei halvenenud ravimi taluvus seoses toimeaine süsteemse imendumise suurenemisega. Vähese kliinilise kogemuse tõttu ei soovitata Bonviva´t raske neerukahjustusega patsientidele (vt lõik 4.2 ja 4.4). Ibandroonhappe farmakokineetikat on hinnatud vaid väikesel arvul lõppstaadiumis

neeruhaigusega patsientidel, kelle raviks kasutati hemodialüüsi, seetõttu ei ole teada ibandroonhappe farmakokineetika hemodialüüsi mittesaavatel patsientidel. Väheste olemasolevate andmete tõttu ei tohi ibandroonhapet kasutada ühelgi lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendil.

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)
Puuduvad farmakokineetilised andmed ibandroonhappe kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel. Maksal puudub oluline roll ibandroonhappe kliirensis, kuna toimeaine väljutatakse neerude kaudu ja luukoesse omastamise teel. Seetõttu ei ole maksakahjustusega patsientide ravimisel annuse kohandamine vajalik.

Eakad patsiendid (vt lõik 4.2)
Multivariatiivse analüüsi järgi ei leitud, et vanus oleks uuritud farmakokineetilise parameetri osas sõltumatuks mõjuteguriks. Kuna ea tõustes neerutalitlus langeb, on neerutalitlus ainukeseks faktoriks, mida peaks silmas pidama (vt lõik neerukahjustus).

Lapsed (vt lõik 4.2 ja lõik 5.1)
Puuduvad andmed Bonviva kasutamise kohta selles vanusegrupis.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilist mõju (näiteks neerukahjustuse sümptome) täheldati koertel ainult selliste plasmakontsentratsioonide juures, mis ületasid piisavas liias inimeste maksimaalse plasmakontsentratsiooni. See näitab vähest tähtsust ravimi kliinilise kasutamise puhul.

Mutageensus/kartsinogeensus
Kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud. Genotoksilisust hindav test ei ole näidanud ibandroonhappe mõju geneetilistele omadustele.

Reproduktsioonitoksilisus
Iga 3 kuu järel manustatava raviskeemi spetsiifilisi uuringuid ei ole läbi viidud. Ibandroonhappe igapäevasel intravenoossel manustamisel rottidele ja küülikutele ei täheldatud otsest kahjulikku toimet lootele ega väärarengute teket. Rottide F_1 põlvkonnas täheldati kaalutõusu.
Reproduktsiooniuuringutes, kus ravimit manustati rottidele suu kaudu, avaldus toime fertiilsusele sagenenud implantatsioonieelsete loote kaotustena annuste 1 mg/kg ööpäevas ja suuremate puhul.
Reproduktsiooniuuringutes, kus ravimit manustati rottidele intravenoossel teel, vähenes ibandroonhappe toimel spermatosoidide arv annuste 0,3 ja 1 mg/kg ööpäevas puhul ning meeste fertiilsus annuse 1 mg/kg ööpäevas ja naiste fertiilsus annuse 1,2 mg/kg ööpäevas puhul.
Ibandroonhappega teostatud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ilmnenud muud kõrvaltoimed ei erinenud ravimiklassile (bifosfonaadid) tüüpilistest kõrvaltoimetest. Siia alla kuuluvad implantatsioonikohtade vähenemine, sünnituse loomuliku kulu mõjutamine (düstookia) ja vistseraalsete arenguhäirete sagenemine (neeru-vaagna-ureeteri sündroom).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Jää-äädikhape
Naatriumatsetaattrihüdraat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Bonviva süstelahust ei tohi segada teiste kaltsiumit sisaldavate lahustega või teiste intravenoossel teel manustatavate ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süstelid (5ml), mis on valmistatud värvitust I tüüpi klaasist, hall kummist kolb ja otsik, mis on valmistatud fluororesiiniga lamineeritud butüülkummist, sisaldades 3 ml süstelahust.
Pakendid sisaldavad 1 süstelit ja 1 süstlanõela või 4 süstelit ja 4 süstlanõela.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kui ravimit manustatakse olemasoleva veenitee kaudu, tohib infusaadina kasutada isotoonilist naatriumkloriidilahust või 50 mg/ml (5%) glükoosilahust. See kehtib ka lahuste kohta, mida kasutatakse liblika ja muude vahendite loputamiseks.

Kasutamata süstelahus, süstal ja süstlanõel tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Ravimite sattumine keskkonda tuleb viia miinimumini.

Süstalde/teravate esemete hävitamine
Süstalde ja muude meditsiiniliste teravate esemete kasutamisel ja hävitamisel tuleb rangelt järgida alltoodud punkte:

- Nõelu ja süstlaid ei tohi kunagi korduvalt kasutada.
- Pange kõik kasutatud nõelad ja süstlad teravate esemete konteinerisse (torkekindel ühekordselt kasutatav konteiner).
- Hoidke konteinerit lastele kättesaamatus kohas.
- Vältida tuleb kasutatud teravate esemete konteinerite panekut olmejäätmete hulka.
- Hävitage täis konteiner vastavalt kohalikele nõuetele või tervishoiutöötaja juhistele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. veebruar 2004
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. detsember 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Õhukese polümeerikattega tabletid:

IL CSM Clinical Supplies Management GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
Lörrach
Baden-Württemberg
79539, Saksamaa

Atnahs Pharma Denmark ApS,
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

Süstelahus süstelis:

Atnahs Pharma Denmark ApS,
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Riskijuhtimiskava
Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;

- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Riski minimeerimise lisameetmed
Müügiloa hoidja peab tagama lõualuu osteonekroosi kohta käiva patsiendi meelespeakaardi kasutuselevõtmise.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bonviva 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ibandroonhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).

3. ABIAINED

Tabletid sisaldavad muuhulgas laktoosi. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
1 õhukese polümeerikattega tablett
3 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Tablette ei tohi imeda, närida ega purustada
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Üks kord kuus manustatav tablett
Suukaudne

Kuu 1 __/__/__ 3 õhukese polümeerikattega tabletti
Kuu 2 __/__/__ 3 õhukese polümeerikattega tabletti
Kuu 3 __/__/__ 3 õhukese polümeerikattega tabletti
Märkida üles tableti võtmise kuupäev

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/03/265/003 1 õhukese polümeerikattega tablett
EU/1/03/265/004 3 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

bonviva 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Fooliumblister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bonviva 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ibandroonhape

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bonviva 3 mg süstelahus
Ibandroonhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 3 ml lahuses 3 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab muuhulgas naatriumkloriidi, jää-äädikhapet, naatriumatsetaattrihüdraati, süstevett.
Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 süstel + 1 süstlanõel
4 süstelit + 4 süstlanõela

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Ainult intravenoosseks kasutamiseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/03/265/005 1 süstel
EU/1/03/265/006 4 süstelit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

[Põhjendus Braille mitte lisamiseks heaks kiidetud]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Bonviva 3 mg süstelahus
Ibandroonhape
Ainult IV kasutamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3 mg/3 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Bonviva
150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ibandroonhape

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:
1. Mis ravim on Bonviva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Bonviva võtmist
3. Kuidas Bonviva't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5 Kuidas Bonviva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Bonviva ja milleks seda kasutatakse

Bonviva kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse bisfosfonaatideks. See sisaldab toimeainena ibandroonhapet. Bonviva ravib luukoe kaotust, peatades luukoe edasise vähenemise ja suurendades luumassi enamikel seda kasutavatel naistel, isegi kui nad seda ei märka ega tunne. Bonviva aitab vähendada võimalust luumurdude tekkeks. Tõestatud on lülisambamurdude ohu vähenemine, kuid mitte puusaluu murdude vähenemine.

Bonviva't määrab arst teile menopausijärgse osteoporoosi raviks, sest teil on suurenenud risk luumurdude tekkeks. Osteoporoosi all mõistetakse luude hõrenemist ja nõrgenemist, mis on tavaliseks muutuseks naistel pärast menopausi. Menopausijärgselt ei tooda naiste munasarjad enam naissuguhormooni nimega östrogeen, mis aitab säilitada luude tervist.

Mida varem tekib naisel menopaus, seda suurem on risk luumurdude tekkeks osteoporoosi korral.

Muuhulgas võivad luumurdude tekke riski suurendada:
- ebapiisav kaltsiumi ja D-vitamiini sisaldus toidus
- suitsetamine, alkoholi liigtarvitamine
- liiga vähene liikumine või keha koormustreening
- perekonnaliikmetel esineb luuhõrenemist.

Tervislik eluviis aitab samuti suurendada ravimist saadavat kasu. Siia alla kuulub:
- tasakaalustatud koostisega ning kaltsiumi- ja D-vitamiini rikka toidu söömine
- kõndimine või mingi muu keha koormustreeninguga tegelemine
- suitsetamisest ja liigsest alkoholi tarvitamisest loobumine.

2. Mida on vaja teada enne Bonviva võtmist

Ärge kasutage Bonviva't
- kui olete ibandroonhappe või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil esinevad teatud probleemid söögitoruga, nagu söögitoru kitsenemus või neelamisraskus.

- kui te ei saa püsti seista või sirgelt istuda vähemalt tund aega (60 minutit) järjest.
- **kui teil on või on kunagi olnud kaltsiumi sisaldus veres madal.** Palun pidage nõu arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Bonviva't osteoporoosi raviks saavatel patsientidel on turuletulekujärgselt väga harva teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks (luukahjustus lõualuus). Lõualuu otseonekroos võib tekkida ka pärast ravi lõppu.

Tähtis on püüda lõualuu osteonekroosi teket vältida, sest tegemist on valuga kulgeva seisundiga, mida võib olla raske ravida. Lõualuu osteonekroosi tekkeriski vähendamiseks saab rakendada ettevaatusabinõusid.

Ibandronaadiga pikaajalist ravi saavatel patsientidel on teatatud ka pikkade luude, nagu küünarluu (*ulna*) ja sääreluu (*tibia*) atüüpilistest murdudest. Need murrud tekivad pärast minimaalset traumat või mittetraumaatilistena ja mõned patsiendid kogevad enne täielikku murdu valu murru piirkonnas.

Enne ravi saamist öelge oma arstile/meditsiiniõele (tervishoiutöötajale), kui:
- teil esineb suuõõne või hammastega seotud probleeme, näiteks halb hammaste tervis, igemehaigus või on plaanis hamba väljatõmbamine
- te ei saa korrapäraselt hambaravi või ei ole laskud kaua aega oma hambaid kontrollida;
- te olete suitsetaja (sest see võib suurendada hambaprobleemide tekkeohtu)
- te olete varem saanud ravi bisfosfonaadiga (mida kasutatakse luuhäirete raviks või ennetamiseks)
- te võtate ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks (nagu prednisoloon või deksametasoon)
- te põete vähki.

Enne Bonviva'ga ravi alustamist võib arst paluda teil käia hambaarsti juures kontrollis.

Ravi ajal peate thoidma head suuõõne hügieeni (sh puhastama korrapäraselt oma hambaid) ja käima regulaarselt hambaarsti juures kontrollil. Kui kannate proteese, peavad need teile hästi sobima. Kui saate hambaravi või teile tehakse kirurgiline hambaraviprotseduur (nt hamba väljatõmbamine), teavitage oma arsti hambaravist ja öelge hambaarstile, et saate ravi Bonviva'ga.

Võtke otsekohe ühendust oma arsti ja hambaarstiga, kui teil tekivad suuõõne või hammastega seotud probleemid, nagu hammaste liikuvus, valu või turse või mitteparanevad haavandid või eritus, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi nähud.

Osad inimesed peavad Bonviva võtmise ajal olema eriti ettevaatlikud. Enne Bonviva võtmist pidage nõu oma arstiga:
- kas teil esineb mineraalide ainevahetuse häireid (nagu näiteks D-vitamiini puudus).
- kas teie neerude talitlus on normaalne.
- kas teil esineb neelamis- või seedehäireid.

Tekkida võib söögitoru ärritus, põletik või haavandumine, mille sümptomiteks on sageli tugev valu rinnus, tugev valu pärast toidu ja/või joogi neelamist, tugev iiveldus või oksendamine, eriti kui te ei joo pärast Bonviva võtmist klaasitäit vett ja/või heidate tunni aja jooksul pikali. Nende sümptomite tekkimisel lõpetage Bonviva võtmine ja pöörduge otsekohe oma arsti poole (vt lõik 3).

Lapsed ja noorukid
Ärge andke Bonviva't lastele ega noorukitele vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Bonviva
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Eriti kehtib see:

- **kaltsiumi, magneesiumi, rauda või alumiiniumi sisaldavate toidulisandite** kohta, sest need võivad mõjutada Bonviva toimet.

- atsetüülsalitsüülhape ja teised mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVR-d) (sealhulgas ibuprofeen, diklofenaknaatrium ja naprokseen) võivad ärritada magu ja soolestikku. Bonviva võib avaldada samasugust toimet. Seetõttu olge eriti ettevaatlik, kui te võtate Bonviva-ravi ajal valuvaigisteid või põletikuvastaseid ravimeid.

Pärast oma igakuise Bonviva tableti allaneelamist **oodake 1 tund, enne kui võtate mingit muud ravimit**, siia alla kuuluvad ka seedimist parandavad tabletid, kaltsiumipreparaadid, vitamiinid.

Bonviva koos toidu ja joogiga
Ärge võtke Bonviva't koos toiduga. Bonviva tõhusus väheneb koos toiduga võtmisel.
Te võite juua vett, kuid mitte teisi jooke.

Pärast Bonviva võtmist palun oodake üks tund, enne kui sööte või joote midagi (vt 3. „Kuidas Bonviva't võtta").

Rasedus ja imetamine
Bonviva on ette nähtud kasutamiseks ainult postmenopausis naistele ja seda ei tohi võtta naised, kes võivad veel rasestuda.
Ärge võtke Bonviva't, kui te olete rase või toidate last rinnaga.
Enne selle ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Autojuhtimine ja masinatega töötamine on lubatud, sest eeldatavalt Bonviva'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele.

Bonviva sisaldab laktoosi.
Kui arst on teile öelnud, et te ei talu või ei ole võimeline seedima teatud suhkruid (nt kui teil on galaktoosi talumatus, Lappi laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäired), pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

3. Kuidas Bonviva't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga.

Tavaline Bonviva annus on üks tablett kord kuus.

Igakuise tableti võtmine
Nende juhiste täpne järgimine on väga oluline. Juhised on koostatud selleks, et Bonviva tablett jõuaks kiiresti makku ja väheneks võimalus ärritusnähtude tekkeks.

- **Võtke üks Bonviva 150 mg tablett üks kord kuus.**
- **Valige üks päev kuu jooksul**, mida on lihtne meeles pidada. Te võite Bonviva tableti võtmiseks valida kas kindla kuupäeva (näiteks iga kuu 1. kuupäev) või kindla päeva (näiteks iga kuu esimene pühapäev). Valige päev, mis kõige paremini sobib teie elukorraldusega.
- Võtke oma Bonviva tablett sisse **vähemalt 6 tunni möödumisel söömisest** või joomisest, v.a vesi.

- Võtke Bonviva tablett
  - **pärast hommikust tõusmist** ning
  - **enne sööki ja jooki** (tühja kõhuga).

- **Neelake tablett alla klaasitäie veega** (vähemalt 180 ml).

Ärge võtke tabletti suure kaltsiumisisaldusega vee, puuviljamahla ega teiste jookidega. Kui esineb kahtlus, et kaltsiumisisaldus kraanivees võib olla kõrge (kare vesi), on soovitatav kasutada madala mineraalide sisaldusega pudelivett.

- **Neelake tablett tervelt alla** – ärge närige ega purustage tabletti ega laske sellel suus lahustuda.

- **Üks tund (60 minutit)** pärast tableti võtmist
  - **ärge heitke pikali**; kui te ei jää püstiasendisse (seistes või istudes), võib osa ravimist paiskuda tagasi söögitorru

  - **ärge sööge midagi**

  - **ärge jooge midagi** (välja arvatud vesi, kui see on vajalik)
  - **ärge võtke teisi ravimeid.**

- Kui te olete oodanud ühe tunni, võite süüa/juua esimest korda päevas. Kui te olete ära söönud, VÕITE soovi korral heita pikali ja võtta vajadusel teisi ravimeid.

Bonviva võtmise jätkamine
Oluline on jätkata Bonviva võtmist kord kuus senikaua, kuni arst on teile ravimit määranud. Pärast 5 aastat kestnud Bonviva kasutamist palun pidage nõu oma arstiga, kas peaksite jätkama Bonviva võtmist.

Kui te võtate Bonviva't rohkem kui ette nähtud
Kui te võtate kogemata rohkem kui ühe tableti, **jooge klaas piima ja pöörduge otsekohe oma arsti poole.**

Ärge kutsuge ise esile oksendamist ega heitke lamama – selle tulemusena võib Bonviva ärritada söögitoru.

Kui te unustate Bonviva't võtta

- Kui te unustate tableti valitud päeva hommikul võtmata, **ärge võtke tabletti hiljem päeva jooksul järele**.
  Selle asemel vaadake kalendrist, millal on järgmise annuse võtmise aeg:

- **Kui te unustasite tableti valitud päeval võtmata ja järgmise annuse võtmiseni on aega 1 kuni 7 päeva...**

  Ühel nädalal ei tohi kunagi võtta kahte Bonviva tabletti. Oodake ära järgmise annuse võtmise aeg ja võtke see nagu tavaliselt; seejärel võtke üks tablett üks kord kuus selleks plaanitud päeval, mis on märgitud kalendrisse.

- **Kui te unustasite tableti valitud päeval võtmata ja järgmise annuse võtmiseni on aega üle 7 päeva...**
  Võtke üks tablett järgmisel hommikul; seejärel võtke üks tablett üks kord kuus selleks plaanitud päeval, mis on märgitud kalendrisse.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pidage otsekohe nõu meditsiiniõe või arstiga, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest – te võite vajada kohest ravi:

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel sajast):
- tugev valu rinnus, tugev valu pärast söömist või joomist, tugev iiveldus või oksendamine, neelamisraskus. Teil võib olla tekkinud tõsine söögitorupõletik, millega võivad kaasneda haavandid söögitorus või söögitoru ahenemine.

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel tuhandest):
- sügelus, näo, huulte, keele ja kõri turse koos hingamisraskusega
- püsiv silmavalu ja –põletik
- esmakordselt tekkinud valu, nõrkus või ebamugavustunne reies, puusas või kubemes. Need võivad olla võimaliku ebahariliku reieluu murru varajased tunnused.

Väga harv (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest tuhandest):
- valu või hellus suus või lõualuus. Need võivad olla tõsise lõualuuhaiguse (lõualuu nekroosi ehk kärbuse) varajased tunnused
- kui teil tekib kõrvavalu, eritus kõrvast ja/või kõrvapõletik, pidage nõu oma arstiga. Need võivad olla kõrva luukahjustuse nähud
- tõsine, potentsiaalselt eluohtlik allergiline reaktsioon
- rasked nahareaktsioonid.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest):
- peavalu
- kõrvetised, ebamugavustunne neelamisel, kõhuvalu (võib olla tingitud maopõletikust), seedehäired, iiveldus, kõhulahtisus
- lihaskrambid, jäikustunne liigestes ja jäsemetes
- gripilaadsed sümptomid, sh palavik, külmavärinad ja vappekülm, ebamugavustunne, luuvalu ning lihas- ja liigesvalu. Pidage nõu meditsiiniõe või arstiga, kui mõni nähtudest muutub häirivaks või kestab enam kui paar päeva
- lööve.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel sajast):
- pearinglus
- kõhupuhitus
- seljavalu
- väsimus- ja kurnatustunne
- astmahood
- vere madala kaltsiumitaseme (hüpokaltseemia) sümptomid, sealhulgas lihaskrambid või -spasmid ja/või torkimistunne sõrmedes või suu ümber.

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel tuhandest):
- kaksteistsõrmiksoole (esimene osa soolest) põletik, mis põhjustab kõhuvalu
- nõgestõbi.

Kõrvaltoimetest teavitamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Bonviva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast "Kõlblik kuni". Kõlblikkusaeg viitab märgitud selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bonviva sisaldab

- Toimeaine on ibandroonhape. Iga tablett sisaldab 150 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).
- Abiained on:

tableti sisu: laktoosmonohüdraat, povidoon, mikrokristalne tselluloos, krospovidoon, puhastatud stearhape, kolloidne veevaba ränidioksiid

tableti kate: hüpromelloos, titaandioksiid (E 171), talk, makrogool 6000.

Kuidas Bonviva välja näeb ja pakendi sisu

Bonviva tabletid on valget kuni kollakasvalget värvi, pikliku kujuga, mille ühele küljele on sisse pressitud märge „BNVA" ja teisele „150". Tabletid on saadaval blisterpakenditena, mis sisaldavad 1 või 3 tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja
Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

Tootja

IL CSM Clinical Supplies Management GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
Lörrach
Baden-Württemberg
79539, Saksamaa

Atnahs Pharma Denmark ApS,
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

PLANEERIMINE, MILLAL VÕTTA BONVIVA'T

Bonviva annus on üks tablett kord kuus. Valige üks päev kuu jooksul, mida on lihtne meeles pidada:

- kas kindel kuupäev (näiteks iga kuu 1. kuupäev)
- või kindel päev (näiteks iga kuu esimene pühapäev).

Tähtis on Bonviva't võtta iga kuu.

IV lisa
Teaduslikud järeldused ja müügiloa(de) tingimuste muutmise põhjused

Teaduslikud järeldused
Võttes arvesse PRACi hindamisaruannet ibandroonhappe ja naatriumibandronaadi PSUR(ide) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Arvestades spontaansetest teadetest saadud hüpokaltseemia kohta saadaolevaid andmeid, sealhulgas mõnel juhul lähedast ajalist seost, positiivset ravivastust ja tõsiasja, et hüpokaltseemia on ibandroonhappe puhul kindlaks tehtud risk, leiab PRAC, et põhjuslik seos ibandroonhappe ja hüpokaltseemia vahel on asutatud. PRAC jõudis järeldusele, et ibandroonhapet (osteoporootiline näidustus (Bonviva)) sisaldavate ravimite tooteteavet tuleks vastavalt muuta.
Ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.8 värskendamine, et lisada kõrvaltoimete hüpokaltseemia, mille esinemissagedus on aeg-ajalt. Pakendi infolehte ajakohastatakse vastavalt.

Inimravimite komitee nõustub PRACi teaduslike järeldustega.

Müügiloa(de) tingimuste muutmise põhjused
Inimravimite komitee on ibandroonhapet ja naatriumibandronaati käsitlevate teaduslike järelduste põhjal arvamusel, et ibandroonhapet naatriumibandronaati sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe on muutumatu, arvestades kavandatud muudatusi tootekirjelduses.
Inimravimite komitee soovitab müügiloa(de) tingimusi muuta.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Bonviva 3 mg süstelahus
ibandroonhape

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Bonviva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Bonviva manustamist
3. Kuidas Bonviva't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5 Kuidas Bonviva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Bonviva ja milleks seda kasutatakse

Bonviva kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse bisfosfonaatideks. See sisaldab toimeainena ibandroonhapet.
Bonviva ravib luukoe kaotust, peatades luukoe edasise vähenemise ja suurendades luumassi enamikel seda kasutavatel naistel, isegi kui nad seda ei märka ega tunne. Bonviva aitab vähendada võimalust luumurdude tekkeks. Tõestatud on lülisambamurdude ohu vähenemine, kuid mitte puusaluu murdude vähenemine.

Bonviva määrab arst teile menopausijärgse osteoporoosi raviks, sest teil on suurenenud risk luumurdude tekkeks. Osteoporoosi all mõistetakse luude hõrenemist ja nõrgenemist, mis on tavaliseks muutuseks naistel pärast menopausi. Menopausijärgselt ei tooda naiste munasarjad enam naissuguhormooni nimega östrogeen, mis aitab säilitada luude tervist. Mida varem tekib naisel menopaus, seda suurem on risk luumurdude tekkeks osteoporoosi korral.

Muuhulgas võivad luumurdude tekke riski suurendada:

- ebapiisav kaltsiumi ja D-vitamiini sisaldus toidus
- sigarettide suitsetamine, alkoholi liigtarvitamine
- liiga vähene liikumine või keha koormustreening
- perekonnaliikmetel esineb luuhõrenemist.

Tervislik eluviis aitab samuti suurendada ravimist saadavat kasu. Siia alla kuulub:
- tasakaalustatud koostisega ning kaltsiumi- ja D-vitamiini rikka toidu söömine
- kõndimine või muu keha koormustreeninguga tegelemine
- suitsetamisest ja liigsest alkoholi tarvitamisest loobumine.

2. Mida on vaja teada enne Bonviva manustamist

Ärge manustage Bonviva't
- **kui teil on või on kunagi olnud kaltsiumi sisaldus veres madal.** Palun konsulteerige arstiga.
- kui olete ibandroonhappe või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Bonviva’t osteoporoosi raviks saavatel patsientidel on turuletulekujärgselt väga harva teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks (luukahjustus lõualuus). Lõualuu otseonekroos võib tekkida ka pärast ravi lõppu.

Tähtis on püüda lõualuu osteonekroosi teket vältida, sest tegemist on valuga kulgeva seisundiga, mida võib olla raske ravida. Lõualuu osteonekroosi tekkeriski vähendamiseks saab rakendada ettevaatusabinõusid.

Ibandronaadiga pikaajalist ravi saavatel patsientidel on teatatud ka pikkade luude, nagu küünarluu (*ulna*) ja sääreluu (*tibia*) atüüpilistest murdudest. Need murrud tekivad pärast minimaalset traumat või mittetraumaatilistena ja mõned patsiendid kogevad enne täielikku murdu valu murru piirkonnas.

Enne ravi saamist öelge oma arstile/meditsiiniõele (tervishoiutöötajale), kui:
- teil esineb suuõõne või hammastega seotud probleeme, näiteks halb hammaste tervis, igemehaigus või on plaanis hamba väljatõmbamine
- te ei saa korrapäraselt hambaravi või ei ole laskud kaua aega oma hambaid kontrollida;
- te olete suitsetaja (sest see võib suurendada hambaprobleemide tekkeohtu)
- te olete varem saanud ravi bisfosfonaadiga (mida kasutatakse luuhäirete raviks või ennetamiseks)
- te võtate ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks (nagu prednisoloon või deksametasoon)
- te põete vähki.

Enne Bonviva’ga ravi alustamist võib arst paluda teil käia hambaarsti juures kontrollis.

Ravi ajal peate hoidma head suuõõne hügieeni (sh puhastama korrapäraselt oma hambaid) ja käima regulaarselt hambaarsti juures kontrollil. Kui kannate proteese, peavad need teile hästi sobima. Kui saate hambaravi või teile tehakse kirurgiline hambaraviprotseduur (nt hamba väljatõmbamine), teavitage oma arsti hambaravist ja öelge hambaarstile, et saate ravi Bonviva’ga.

Võtke otsekohe ühendust oma arsti ja hambaarstiga, kui teil tekivad suuõõne või hammastega seotud probleemid, nagu hammaste liikuvus, valu või turse või mitteparanevad haavandid või eritus, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi nähud.

Osad patsiendid peavad Bonviva kasutamisel olema eriti ettevaatlikud. Enne Bonviva kasutamist pidage nõu oma arstiga:
- Kui teil esineb või on kunagi esinenud probleeme neerudega, neerupuudulikkust või olete vajanud dialüüsi või kui teil esineb teisi haigusi, mis võivad kahjustada neerusid
- Kui teil esineb mineraalide ainevahetuse häireid (nagu näiteks D-vitamiini puudus)
- Bonviva saamise ajal peate te võtma kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate. Kui te ei saa seda teha, teavitage oma arsti
- Kui teil on probleeme südamega ja arst on soovitanud piirata igapäevast vedelikutarbimist.

Veenisiseselt manustatava ibandroonhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud raskekujulise, mõnikord surmaga lõppenud allergilise reaktsiooni juhtusid. Te peate otsekohe teatama oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest: õhupuudus/hingamisraskus, pigistustunne kurgus, keele turse, pearinglus, teadvuse kaotuse tunne, näo punetus või turse, lööve kehal, iiveldus ja oksendamine (vt lõik 4).

Lapsed ja noorukid
Bonviva’t ei tohi kasutada lastel ega noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Bonviva
Teatage oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine
Bonviva on ette nähtud kasutamiseks ainult postmenopausis naistel ja seda ei tohi kasutada naistel, kes võivad veel rasestuda.
Ärge kasutage Bonviva't, kui olete rase või toidate last rinnaga.
Enne selle ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Autojuhtimine ja masinatega töötamine on lubatud, sest eeldatavalt Bonviva'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele.

Bonviva sisaldab alla 1 mmol naatriumit (23 mg) annuse (3 ml) kohta, st on olemuselt „naatriumivaba".

3. Kuidas Bonviva't manustada

Bonviva soovitatav annus veenisiseseks manustamiseks on 3 mg (1 süstel) üks kord iga 3 kuu järel.

Arst või vastava väljaõppe saanud meditsiinitöötaja peab süstelahust manustama veeni. Süstelahust ei tohi ise manustada.

Süstelahust tohib manustada ainult veeni ja mitte kusagile mujale.

Bonviva manustamise jätkamine
Ravist suurima kasu saamiseks on tähtis jätkata süstide saamist iga 3 kuu järel senikaua, kuni arst on teile ravimit määranud.Bonviva ravib luuhõrenemist ainult senikaua, kui te saate ravi, isegi kui te ei näe ega tunne erinevust. Pärast 5 aastat kestnud Bonviva saamist palun pidage nõu oma arstiga, kas peaksite jätkama ravi Bonviva'ga.

Te peate võtma ka kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate vastavalt arstilt saadud soovitustele.

Kui teile manustatakse Bonviva't rohkem kui ette nähtud
Teie veres võib väheneda kaltsiumi, fosfori või magneesiumi sisaldus. Teie arst võib rakendada meetmeid nende muutuste korrigeerimiseks ja süstida teile neid mineraale sisaldavat preparaati.

Kui Bonviva annus jääb manustamata
Leppige kokku uue visiidi aeg, et saada järgmine süst niipea kui võimalik. Pärast seda jätkub süstide saamine iga 3 kuu järel alates kõige viimase süsti kuupäevast.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pidage otsekohe nõu meditsiiniõe või arstiga, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest – te võite vajada kohest ravi:

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel tuhandest):
- sügelus, näo, huulte, keele ja kõri turse koos hingamisraskusega
- püsiv silmavalu ja –põletik (kui see on pikaajaline)
- esmakordselt tekkinud valu, nõrkus või ebamugavustunne reies, puusas või kubemes. Need võivad olla võimaliku ebahariliku reieluu murru varajased tunnused.

Väga harv (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest tuhandest):
- valu või hellus suus või lõualuus. Need võivad olla tõsise lõualuuhaiguse (lõualuu nekroosi ehk kärbuse) varajased tunnused

- kui teil tekib kõrvavalu, eritus kõrvast ja/või kõrvapõletik, pidage nõu oma arstiga. Need võivad olla kõrva luukahjustuse nähud
- tõsine, potentsiaalselt eluohtlik allergiline reaktsioon (vt lõik 2)
- rasked nahareaktsioonid.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest):
- peavalu
- mao- (nt gastriit ehk maopõletik) või kõhuvalu, seedehäired, iiveldus, kõhulahtisus või kõhukinnisus
- lihas-, liiges- või seljavalu
- väsimus- ja kurnatustunne
- gripilaadsed sümptomid, sh palavik, külmavärinad ja vappekülm, ebamugavustunne, luuvalu ning lihas- ja liigesvalu. Pidage nõu meditsiiniõe või arstiga, kui mõni nähtudest muutub häirivaks või kestab enam kui paar päeva
- lööve.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel sajast):
- veenipõletik
- valu või kahjustus süstekohas
- luuvalu
- nõrkustunne
- astmahood
- vere madala kaltsiumitaseme (hüpokaltseemia) sümptomid, sealhulgas lihaskrambid või -spasmid ja/või torkimistunne sõrmedes või suu ümber.

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel tuhandest):
- nõgestõbi.

Kõrvaltoimetest teavitamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Bonviva’t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja süstlal pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab märgitud selle kuu viimasele päevale.

Süstelahust manustav isik peab minema viskama kasutamata jäänud lahuse ning panema süstla ja süstlanõela selleks ettenähtud konteinerisse.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bonviva sisaldab

- Toimeaine on ibandroonhape. Üks süstel sisaldab 3 mg ibandroonhapet 3 ml lahuses (naatriummonohüdraadina).

- Abiained on naatriumkloriid, äädikhape, naatriumatsetaattrihüdraat ja süstevesi.

Kuidas Bonviva välja näeb ja pakendi sisu

Bonviva 3 mg süstelahus süstelis on läbipaistev värvitu lahus. Iga süstel sisaldab 3 ml lahust. Bonviva on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 süstelit ja 1 süstlanõela või 4 süstelit ja 4 süstlanõela.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja
Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

Tootja

Atnahs Pharma Denmark ApS,
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu

---

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

TEAVE TERVISHOIUTÖÖTAJATELE

Lisainformatsiooni saamiseks tutvuge palun ravimi omaduste kokkuvõttega.

Bonviva 3 mg süstelahuse süstelis manustamine:

Bonviva 3 mg süstelahust süstelis süstitakse veeni 15...30 sekundi jooksul.

Lahus on ärritava toimega, mistõttu tuleb rangelt kinni pidada intravenoosse manustamise nõudest. Kui te süstite kogemata veeni ümbritsevatesse kudedesse, võib patsiendil tekkida paikne ärritus, valu ja põletik süstekohas.

Bonviva 3 mg süstelahust süstelis **ei tohi** segada kaltsiumit sisaldavate lahustega (näiteks Ringeri laktaadilahus, kaltsiumhepariin) või teiste intravenoosselt manustatavate ravimitega. Kui Bonviva't manustatakse olemasoleva veenitee kaudu, peab intravenoosseks infusaadiks olema isotooniline naatriumkloriidilahus või 50 mg/ml (5%) glükoosilahus.

Unustatud annus:
Kui annus jääb manustamata, tuleb süstelahust manustada niipea kui võimalik. Seejärel tuleb süstid teha iga 3 kuu järel alates viimase süsti kuupäevast.

Üleannustamine:
Bonviva üleannustamise ravi kohta spetsiifiline informatsioon puudub.

Selle ravimiklassi kohta teadaolevatele andmetele tuginedes võib intravenoosne üleannustamine põhjustada hüpokaltseemiat, hüpofosfateemiat ja hüpomagneseemiat, mis võib põhjustada paresteesiat. Rasketel juhtudel võib intravenoosselt manustada sobivas annuses kaltsiumglükonaati, kaalium- või naatriumfosfaati ja magneesiumsulfaati.

Üldised nõuanded:
Nagu ka teised intravenoosselt manustatavad bisfosfonaadid, võib Bonviva 3 mg süstelahus süstelis põhjustada seerumi kaltsiumiväärtuste mööduvat vähenemist.

Enne Bonviva süstelahusega ravi alustamist tuleb hinnata ja efektiivselt ravida hüpokaltseemiat ning muid luu- ja mineraalide ainevahetuse häireid. Kõik patsiendid peavad lisaks saama piisavas koguses kaltsiumit ja D-vitamiini.

Kooskõlas hea kliinilise praktika põhimõtetega tuleb ravi ajal regulaarselt hinnata patsiente, kellel esineb kaasuvaid haigusi või kes kasutavad ravimeid, mis võivad põhjustada neerukahjustust.

Kasutamata süstelahus, süstal ja süstlanõel tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

IV lisa
Teaduslikud järeldused ja müügiloa(de) tingimuste muutmise põhjused

Teaduslikud järeldused
Võttes arvesse PRACi hindamisaruannet ibandroonhappe ja naatriumibandronaadi PSUR(ide) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Arvestades spontaansetest teadetest saadud hüpokaltseemia kohta saadaolevaid andmeid, sealhulgas mõnel juhul lähedast ajalist seost, positiivset ravivastust ja tõsiasja, et hüpokaltseemia on ibandroonhappe puhul kindlaks tehtud risk, leiab PRAC, et põhjuslik seos ibandroonhappe ja hüpokaltseemia vahel on asutatud. PRAC jõudis järeldusele, et ibandroonhapet (osteoporootiline näidustus (Bonviva)) sisaldavate ravimite tooteteavet tuleks vastavalt muuta.
Ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.8 värskendamine, et lisada kõrvaltoimete hüpokaltseemia, mille esinemissagedus on aeg-ajalt. Pakendi infolehte ajakohastatakse vastavalt.

Inimravimite komitee nõustub PRACi teaduslike järeldustega.

Müügiloa(de) tingimuste muutmise põhjused
Inimravimite komitee on ibandroonhapet ja naatriumibandronaati käsitlevate teaduslike järelduste põhjal arvamusel, et ibandroonhapet naatriumibandronaati sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe on muutumatu, arvestades kavandatud muudatusi tootekirjelduses.
Inimravimite komitee soovitab müügiloa(de) tingimusi muuta.