

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bondenza 150 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Sisältää 162,75 mg laktoosimonohydraattia (vastaa 154,6 mg:aa vedetöntä laktoosia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoisia tai melkein valkoisia, pitkänomaisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa merkintä ”BNVA” toisella puolella ja ”150” toisella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Osteoporoosin hoito postmenopausaalisilla naisilla, joilla on kohonnut murtumariski (ks. kohta 5.1). Nikamamurtumien riskin on osoitettu vähentyvän. Tehoa ei ole osoitettu reisiluun kaulan murtumissa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi 150 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kerran kuukaudessa. Tabletti tulisi ottaa samana päivänä joka kuukausi.

Bondenza on otettava yöllisen paastovaiheen jälkeen (ainakin 6 tuntia syömättä ja juomatta) ja 1 tunti ennen päivän ensimmäisen ruoan, juoman (lukuun ottamatta vettä) (ks. kohta 4.5) tai muun suun kautta otettavan lääkevalmisteen tai lisäravinteen (mukaan lukien kalsium) nauttimista.

Mikäli potilas unohtaa ottaa lääkkeen, häntä tulisi neuvoa ottamaan Bondenza 150 mg:n tabletti muistamista seuraavana aamuna, ellei seuraava sovittu annos ole 7 päivän sisällä. Potilaan on sen jälkeen palattava alkuperäisen suunnitelman mukaiseen aikatauluun.

Jos annos on suunniteltu otettavaksi seuraavan 7 päivän aikana, potilaan on odotettava kyseiseen annokseen ja sen jälkeen jatkettava alkuperäisen aikataulun mukaan tabletti kerran kuukaudessa. Saman viikon aikana ei saa ottaa kahta tablettia.

Potilaille on annettava kalsium- ja/tai D-vitamiinilisä, jos ravinnosta saatava määrä on riittämätön (ks. kohta 4.4 ja 4.5).

Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoä osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Yksittäisen potilaan Bondenza-hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti uudelleen hoidosta saatavien hyötyjen ja siitä mahdollisesti aiheutuvien riskien perusteella etenkin, jos hoito on jatkunut 5 vuotta tai kauemmin.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Bondenzaa käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, koska kliinistä kokemusta tästä on niukasti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Annoksen säätö ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta eli kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Annoksen säätö ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Annoksen säätö ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Bondenza-valmistetta alle 18-vuotiaille lapsille. Bondenzaa ei ole tutkittu tällä potilasryhmällä (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

- Tabletit on nieltävä kokonaisina vesilasillisen (180-240 ml) kanssa. Potilaan pitää istua tai seistä. Korkean kalsiumpitoisuuden omaavia vesiä ei pidä käyttää. Vähämineraalista pullotettua vettä suositellaan käytettäväksi, jos juomaveden kalsiumpitoisuuden epäillään olevan korkea (kova vesi).
- Potilas ei saa mennä makuulle ennen kuin Bondenza-tabletin ottamisesta on kulunut 1 tunti.
- Bondenza on otettava ainoastaan juomaveden kanssa.
- Tabletteja ei saa pureskella eikä imeskellä, koska suun ja nielun haavaumien vaara on olemassa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys ibandronihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Hypokalsemia
- Ruokatorven tyhjentymistä hidastavat häiriöt esim. kurouma ja akalasia
- Kyvyttömyys seistä tai istua pystyasennossa vähintään 60 minuuttia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypokalsemia

Hypokalsemia pitää korjata ennen Bondenza-lääkityksen aloittamista. Muut luuston ja kivennäisaineiden aineenvaihduntahäiriöt pitää myös hoitaa tehokkaasti. Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on tärkeää kaikille potilaille.

Ruoansulatuselimistön ärsytys

Suun kautta annosteltavat bisfosfonaatit voivat aiheuttaa paikallista ärsytystä mahalaukun ja suoliston limakalvon yläosassa. Mahdollisen ärsytysvaikutuksen sekä taustalla olevan sairauden mahdollisen pahenemisen takia varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Bondenzaa potilaille, joilla on aktiivinen ylägastrointestinaalialueen sairaus (esim. Barrettin oireyhtymä, nielemisvaikeus tai muu ruokatorven sairaus, gastriitti, duodeniitti tai haavaumat).

Oraalisia bisfosfonaatteja saaneilla potilailla on raportoitu haittavaikutuksia, kuten ruokatorven tulehdusta, haavaumia ja eroosioita. Jotkut tapauksista ovat olleet vakavia ja vaatineet potilaiden sairaalahoitoa. Verenvuotoa ja sen seurauksena ruokatorven ahtaumaa tai perforaatiota on havaittu harvoin. Vakavien ruokatorven haittavaikutusten todennäköisyys on suurempi potilailla, jotka eivät noudata annosteluohjeita ja/tai jatkavat oraalisen bisfosfonaatin käyttöä ruokatorven ärsytykseen viittaavista oireista huolimatta. Potilaiden on kiinnitettävä erityistä huomiota annosteluohjeisiin ja noudatettava niitä (ks. kohta 4.2).

Lääkäreiden on tarkkailtava ruokatorven reaktioihin viittaavia oireita tai merkkejä, ja potilaita on ohjattava lopettamaan Bondenzan käyttö ja hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heille tulee ruokatorven ahtaumaa, nielemiskipuja, kipua rintalastan takana tai närästystä tai sen pahenemista. Markkinoilletulon jälkeen on oraalisten bisfosfonaattien käytön aikana raportoitu maha- ja pohjukaissuolihaavoja, joista jotkut ovat olleet vakavia ja aiheuttaneet komplikaatioita. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa näitä ei ole todettu.

Koska tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit) ja bisfosfonaatit voivat molemmat aiheuttaa ruoansulatuskanavan ärsytystä, varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä.

Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroosia, yleensä liittyen hampaan poistoon ja/tai paikalliseen infektiin (mukaan luettuna osteomyeliitti) on raportoitu syöpäpotilailla, jotka saivat hoitoja mukaan lukien ensisijaisesti laskimoon annettuja bisfosfonaatteja. Monet näistä potilaista saivat myös kemoterapiaa ja kortikosteroideja. Leukaluun osteonekroosia on havaittu myös oraalisia bisfosfonaatteja käyttävillä potilailla.

Ennen bisfosfonaattihoidon aloittamista potilailla, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä (esim. syöpä, kemoterapia, sädehoito, kortikosteroidihoito, huono suuhygienia), hammaslääkärin kanssa tarkoituksenmukaisella ehkäisevällä hoidolla pitää harkita.

Näiden potilaiden pitää mahdollisuuksien mukaan välttää hoidon aikana invasiivisia hammaskäsittelyjä. Potilaille, joille kehittyy leukaluun osteonekroosi bisfosfonaattihoidon aikana, hammaskirurgia voi pahentaa tilaa. Ei ole tietoa, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeytys leukaluun osteonekroosiriskiä potilailla, jotka vaativat hammaskäsittelyä. Hoitavan lääkärin klinisen päätöksen pitää ohjata jokaisen potilaan hoidon suunnittelua. Tämän pitää perustua yksilölliseen hyötyjen ja riskien arvioon.

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Epätyypillisiä subtrokantereisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia tai viivittäisiä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelpinnan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman trauma, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisuurmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun vaurioitunut murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämis päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon. Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätäydellisen murtuman varalta.

Munuaisten vajaatoiminta

Vähäisestä kliinisestä kokemuksesta johtuen Bondenzaa ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min (ks. kohta 5.2).

Galaktoosi-intoleranssi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmiste–ruoka-yhteisvaikutus

Suun kautta otetun ibandronihapon biologinen hyötyosuus yleensä pienenee ruoan kanssa otettaessa. Erityisesti kalsiumia (kuten maito) tai muita monenarvoisia kationeja (kuten alumiini, magnesium ja rauta) sisältävät tuotteet häiritsevät todennäköisesti Bondenzan imeytymistä; tämä havainto on yhdenmukainen eläinkokeiden kanssa. Tämän vuoksi potilaiden pitää olla syömättä/juomatta yön yli (ainakin 6 tuntia) ennen Bondenzan nauttimista ja jatkaa paastoamista yhden tunnin ajan Bondenzan ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Metabolisia yhteisvaikutuksia ei pidetä todennäköisenä, koska ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450 -isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450-järjestelmää rotilla (ks. kohta 5.2). Ibandronihappo eliminoituu erittymällä munuaisten kautta, eikä se metaboloitu elimistössä.

Kalsiumia sisältävät lisäravinteet, antasidit ja tietyt monenarvoisia kationejasisältävät suun kautta otettavat lääkevalmisteet

Kalsiumia sisältävät lisäravinteet, antasidit ja tietyt monenarvoisia kationeja (kuten alumiini, magnesium ja rauta) sisältävät suun kautta otettavat lääkevalmisteet häiritsevät todennäköisesti Bondenzan imeytymistä. Tämän vuoksi potilaiden ei pidä ottaa muita lääkkeitä ainakaan 6 tuntiin ennen Bondenzan nauttimista, eikä tuntiin Bondenzan ottamisen jälkeen.

Asetyyylisalisyylihappo ja tulehduskipulääkkeet

Osteoporoosia sairastavilla postmenopausaalisilla naisilla, jotka käyttivät samanaikaisesti asetyyylisalisyylihappoa tai tulehduskipulääkkeitä (eli NSAID:ja), todettiin kaksivuotisessa tutkimuksessa (BM 16549) ruuansulatuskanavan yläosan tapahtumien ilmaantuvuuden olevan samaa luokkaa sekä ibandronihappoa 2,5 mg päivässä että 150 mg kerran kuukaudessa saaneilla yhden ja kahden vuoden käytön jälkeen.

H2-salpaajat tai protonipumpun estäjät

Ibandronihapon päivittäistä ja kuukausittaista annostelua vertailtiin tutkimuksessa BM 16549, johon otettiin mukaan yli 1500 potilasta. Näistä 14 % käytti histamiinin (H2) salpaajia tai protonipumpun estäjiä yhden vuoden ja 18 % kahden vuoden jälkeen. Heillä ruuansulatuskanavan yläosan tapahtumien ilmaantuvuus oli samaa luokkaa sekä ibandronihappoa 2,5 mg päivässä saaneilla että 150 mg kerran kuukaudessa saaneilla.

Terveillä, vapaaehtoisilla miespuolisilla koehenkilöillä ja postmenopausaalisilla naisilla laskimonsisäisesti annettu ranitidiini aiheutti ibandronihapon biologisen hyötyosuuden lisääntymisen noin 20 %, luultavasti mahalaukun happamuuden vähenemisen vuoksi. Tämä lisäys on kuitenkin ibandronihapon normaalin biologisen hyötyosuuden vaihtelurajoissa, joten annoksen muutosta ei pidetä tarpeellisenä, kun Bondenzaa annetaan yhdessä H2-salpaajan tai muiden mahalaukun pH:ta nostavien lääkeaineiden kanssa.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ibandronihapon käytöstä raskauden aikana ei ole olemassa riittävästi tietoja. Rotilla tehty tutkimukset ovat osoittaneet jonkinasteista lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisillä ei tunneta.

Bondenzaa ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö ibandronihappo äidinmaitoon. Imettävillä rotilla tehty tutkimukset ovat osoittaneet, että ibandronihappoa löytyy maidosta vähäisiä määriä laskimonsisäisen annon jälkeen. Bondenzaa ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ibandronihapon vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Ibandronihappo heikensi rottien hedelmällisyyttä oraalisisä lisäntymistutkimuksissa. Kun käytettiin suuria päiväannoksia, se heikensi rottien hedelmällisyyttä laskimonsisäisissä lisäntymistutkimuksissa, (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin sekä raportoitujen haittavaikutusten perusteella, Bondenzalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Bondenzan turvallisuustiedot pohjautuvat kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin sekä markkinoilletulon jälkeiseen kokemukseen. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat nivelsärky ja influenssan kaltaiset oireet. Näitä oireita havaittiin yleensä ensimmäisen annoksen yhteydessä ja ne olivat yleensä lyhytkestoisia ja voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia ja hävisivät hoitoa jatkettaessa ilman erityisiä hoitotoimenpiteitä (ks. kohta ”influenssan kaltainen sairaus”).

Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Taulukossa 1 on yleiskatsaus haittavaikutuksista. Suun kautta annetun ibandronihapon 2,5 mg:n päiväannostelun turvallisuutta tutkittiin 1251 potilaalla, joita hoidettiin neljässä kliinisessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa. Näistä potilaista suurin osa oli mukana kolmevuotisessa murtumia selvittäneessä avaintutkimuksessa (MF 4411).

Kaksivuotisessa postmenopausaalisilla, osteoporoosia sairastavilla naisilla tehdyssä tutkimuksessa (BM 16549) Bondenzan 150 mg:n kuukausiannostelun ja ibandronihapon 2,5 mg:n päiväannostelun yleiset haittavaikutusprofiilit olivat samanlaisia. Haittavaikutuksia kokeneiden potilaiden osuus oli yhden ja kahden vuoden käytön jälkeen 22,7 % ja 25,0 % otettaessa Bondenzaa 150 mg kerran kuukaudessa. Useimmat haittavaikutukset eivät vaatineet hoidon keskeyttämistä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset, joita esiintyi postmenopausaalisilla osteoporoosipotilailla, jotka faasin III tutkimuksissa BM16549 ja MF4411 tai markkinoilletulon jälkeen saivat Bondenzaa 150 mg kerran kuukaudessa tai ibandronihappoa 2,5 mg päivässä.

Alla luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyyssuokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyyssuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.				
Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet	Anafylaktinen reaktio/sokki*†
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus		
Silmät			Silmätulehdus *†	
Ruoansulatuselimistö*	Ruokatorvitulehdus, gastriitti, ruokatorven refluksitauti, dyspepsia, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi	Ruokatorven tulehdus mukaanlukien haavaumat tai ahtaumat ja nielemishäiriö, oksentelu, ilmavaivat	Pohjukaissuolitulehdus	
Iho ja ihonalainen kudokset	Kutina		Angioedeema, kasvojen turvotus, urtikaria	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky, lihaskipu, tuki- ja liikuntaelinten kipu, lihaskouristus, tuki- ja liikuntaelinten jäykkyys	Selkäkipu	Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafysealiset reisiluun murtumat	Leukaluun osteonekroosi *†
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Influenssan kaltainen sairaus*	Uupumus		

* Katso lisätietoa alla

† Havaittu markkinoilletulon jälkeen.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Ruoansulatuskanavan haittavaikutukset

Potilaat, joilla oli aikaisemmin todettu ruoansulatuskanavan sairaus kuten peptinen haava (joka ei ole hiljattain vuotanut tai vaatinut sairaalahoitoa) sekä potilailla, joiden dyspepsia tai refluksitauti oli kontrollissa lääkityksellä, olivat mukana kerran kuukaudessa annostelun hoitotutkimuksessa. Potilaiden ruoansulatuskanavan yläosan haittatapahtumien ilmaantuvuudessa ei todettu eroja annosteltaessa Bondenzaa joko 150 mg kerran kuukaudessa tai 2,5 mg päivässä.

Influenssan kaltainen sairaus

Influenssan kaltaisena sairautena raportoitiin akuutin vaiheen reaktioita tai oireita kuten lihaskipua, nivelsärkyä, kuumetta, vilunväristyksiä, väsymystä, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta tai luukipua.

Leukaluun osteonekroosi

Bisfosfonaattihoitoa saavilla potilailla on raportoitu leukaluun osteonekroosia. Pääosa näistä tapauksista on todettu syöpäpotilailla, mutta tapauksia on havaittu myös osteoporoosipotilailla. Leukaluun osteonekroosi liittyy yleensä hampaan poistoon ja/tai paikalliseen infektiin mukaan lukien osteomyeliitti. Syöpädiagnoosi, kemoterapiaa, sädehoitoa, kortikosteroideja ja huonoa suuhygieniä pidetään myös riskitekijöinä (ks. kohta 4.4).

Silmätulehdus

Ibandronihapon käyttäjillä on raportoitu silmätulehduksia esim. uveiittia, episkleriittiä ja skleriittiä. Joissakin tapauksissa oireet eivät hävinneet ennen ibandronihapon käytön lopettamista.

Anafylaktinen reaktio/sokki

Anafylaktisia reaktioita/sokkeja, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu ibandronihappoa laskimoon saaneilla potilailla.

4.9 Yliannostus

Bondenzan yliannostuksen hoidosta ei ole olemassa mitään erityisiä tietoja. Samaan lääkeaineryhmään kuuluvien muiden lääkeaineiden tietojen perusteella voidaan kuitenkin olettaa, että suun kautta otettu yliannos aiheuttaa ruoansulatuskanavan yläosaan kohdistuvia haitallisia reaktioita (kuten mahan sekaisin menoa, dyspepsiaa, ruokatorventulehdusta, gastriittiä tai haavaumia) tai hypokalsemiaa. Maitoa tai antasideja tulisi käyttää Bondenzan sitomiseen, ja kaikkia haittavaikutuksia tulisi hoitaa oireenmukaisesti. Ruokatorvenärsytysvaaran vuoksi potilasta ei pidä oksennuttaa ja hänen on pysyttävä pystyasennossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, bisfosfonaatit, ATC-koodi: M05BA06

Vaikutusmekanismi

Ibandronihappo on erittäin potentti bisfosfonaatti, joka kuuluu tyyppä sisältävien bisfosfonaattiyhdisteiden ryhmään. Näiden vaikutus kohdistuu selektiivisesti luustoon ja erityisesti osteoklastien toiminnan estämiseen vaikuttamalla suoraan luun muodostumiseen. Ibandronihappo ei häiritse osteoklastien muodostumista prekursorisoluista. Se saa aikaan luumassan nettolisäystä ja vähentää murtumien esiintymistiheyttä alentamalla kiihtynyttä luun vaihtumisnopeutta postmenopausaalisilla naisilla kohti premenopausaalista tasoa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ibandronihapon farmakodynaaminen vaikutus on luun resorption esto. Ibandronihappo estää sukurauhastoiminnan lakkauttamisen, retinoidien käytön sekä kasvainten tai kasvainuutteiden käytön kautta kokeellisesti aiheutetun luun tuhoutumisen *in vivo*. Nuorilla, nopeasti kasvavilla rotilla myös endogeeninen luun resorptio estyy, jolloin normaali luumassa lisääntyy suhteessa verrokkeihin. Eläinmallit vahvistavat, että ibandronihappo on erittäin potentti osteoklastien aktiivisuuden estäjä. Kasvavilla rotilla ei havaittu heikentynyttä mineralisaatiota edes annoksilla, jotka olivat yli 5000-kertaisia osteoporoosin hoidossa käytettyihin annoksiin verrattuna. Sekä päivittäin että jaksoittaisesti annosteltaessa (pitkittetty lääkkeetön jakso) pitkäaikaisessa käytössä rotilla, koirilla ja apinoilla muodostunut uudisluu oli laadultaan normaalia ja luun mekaaninen lujuus säilyi tai lisääntyi jopa toksisia annoksia käytettäessä. Ihmisillä ibandronihapon murtumia estävä teho annosteltaessa päivittäin ja jaksoittain (9-10 viikon ibandronihapon lääkkeetön jakso) osoitettiin kliinisessä tutkimuksessa MF 4411.

Eläinmalleissa ibandronihappo aiheutti annoksesta riippuvaisia, luun resorption estymistä osoittavia biokemiallisia muutoksia mukaan lukien luun kollageenin hajoamista osoittavien biokemiallisten merkkiaineiden, kuten deoksiipyridinoliinin ja tyypin I kollageenin ristosidoksia sisältävän N-telopeptidin (NTX), pitoisuuksien laskua virtsassa.

Faasi I:n bioekvivalenssitutkimuksessa 72:lle postmenopausaaliselle naiselle annettiin kaikkiaan neljä 150 mg:n annosta perorallisesti joka 28. päivä. Ensimmäisen annoksen jälkeen CTX-peptidien estymistä seerumissa havaittiin jo 24 tunnin kuluttua (inhibition eston mediaani 28 %). Maksimaalinen

esto (mediaani 69 %) todettiin kuusi päivää myöhemmin. Kuusi päivää kolmannelta ja neljänneltä annoksesta maksimaalisen eston mediaani oli 74 %. 28 päivän kuluttua neljännen annoksen jälkeen havaittiin eston mediaanin vähentyneen 56 %:iin. Luun resorptiota osoittavien biokemiallisten merkkiaineiden pitoisuudet alkoivat nousta, kun lääkitystä ei enää jatkettu.

Kliininen teho

Itsenäiset riskitekijät, esim. matala luun mineraalitiheys, ikä, aikaisempi murtumien esiintyvyys, murtumien esiintyvyys suvussa, nopea luun aineenvaihdunta ja alhainen BMI, on huomioitava määriteltäessä kenellä naisista on kohonnut osteoporoottisten murtumien riski.

Bondenza 150 mg kerran kuukaudessa

Luun mineraalitiheys (BMD)

Kaksivuotisessa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (BM 16549) osteoporoosia sairastavilla, postmenopausaalisilla naisilla (lannerangan BMD oli 2,5 SD (T-score) luun huipputiheyttä pienempi. Bondenza 150 mg:n kuukausiannostelun osoitettiin olevan luun mineraalitiheyden lisäyksessä vähintään yhtä tehokas kuin ibandronihapon 2,5 mg:n päiväannostelun. Tämä todettiin sekä yhden vuoden primaarianalyysien että kahden vuoden varmistusanalyysien loppuvaiheessa (Taulukko 2).

Taulukko 2: Keskimääräinen, suhteellinen lannerangan, lonkan, reisiluun kaulan ja trokantterin BMD:n muutos lähtötasosta yhden vuoden (primaarianalyysi) ja kahden vuoden hoidon jälkeen (per-protocol –periaatteella) tutkimuksessa BM 16549.

	Yhden vuoden tulokset tutkimuksesta BM 16549		Kahden vuoden tulokset tutkimuksesta BM 16549	
Keskimääräiset, suhteelliset muutokset lähtötasosta % [95 % CI]	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (N=318)	Bondenza 150 mg kerran kuukaudessa (N=320)	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (N=294)	Bondenza 150 mg kerran kuukaudessa (N=291)
Lannerangan (L2-L4) BMD	3,9 [3,4, 4,3]	4,9 [4,4, 5,3]	5,0 [4,4, 5,5]	6,6 [6,0, 7,1]
Lonkan BMD	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
Reisiluun kaulan BMD	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
Trokantterin BMD	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

Lannerangan BMD:n lisäyksen prospektiivisessä analyysissä Bondenza 150 mg:n kuukausiannostelu osoittautui paremmaksi kuin ibandronihapon 2,5 mg:n päivittäisannostelu yhden ($p = 0,002$) ja kahden ($p < 0,001$) vuoden kohdilla.

Bondenza 150 mg:n kuukausiannostelulla olleista potilaista 91,3 % ($p = 0,005$) ja ibandronihapon 2,5 mg:n päiväannostelulla olleista 84 % sai vasteen, kun vasteeksi määritettiin lannerangan BMD:n lisäys tai ylläpito lähtötasoon verrattuna vuoden kuluttua (primaarinen analyysi). Kahden vuoden kohdalla tulokset olivat vastaavasti 93,5 % ($p = 0,004$) ja 86,4 %.

Kun vasteena käytettiin koko lonkan BMD:n lisäystä tai ylläpitoa lähtötasoon verrattuna, 90,0 % ($p < 0,001$) Bondenza 150 mg:n kuukausiannostelulla olleista potilaista ja 76,7 % ibandronihapon 2,5 mg:n päiväannostelulla olleista sai vasteen. Kahden vuoden kohdalla tulokset olivat vastaavasti 93,4 % ($p < 0,001$) ja 78,4 %.

Kun arvioitiin tiukemmin kriteerein, joissa yhdistettiin sekä lannerangan että koko lonkan BMD:t vuoden hoidon jälkeen, 83,9 % ($p < 0,001$) Bondenza 150 mg:aa kerran kuukaudessa ja 65,7 % ibandronihappoa 2,5 mg:aa päivässä ottaneista saivat vasteen. Kahden vuoden kohdalla 87,1 % ($p < 0,001$) ja 70,5 % potilaista sai kriteereillä vasteen.

Luun aineenvaihduntaa kuvaavat biokemialliset merkkiaineet

Seerumin CTX-pitoisuuksien kliinisesti merkittävää vähenemistä havaittiin kaikkina mittausajankohtina (3, 6, 12 ja 24 kk hoidon aloittamisesta). 150 mg:n kuukausiannostuksella mediaanin suhteellinen muutoslähtötasosta yhden vuoden jälkeen (primaarianalyysi) oli -76 % ja 2,5 mg:n päiväannostuksella -67 %. Kahden vuoden kohdalla mediaanin suhteellinen muutos oli 150 mg:n kuukausiannostelulla -68 % ja vastaavasti -62 % 2,5 mg:n päiväannostuksella.

Vuoden kohdalla 150 mg kerran kuukaudessa saaneista potilaista 83,5 % ($p = 0,006$) sai vasteen (> 50 %:n vähennys lähtötasosta) verrattuna 2,5 mg päivässä saaneiden potilaiden 73,9 %:iin. Kahden vuoden kohdalla 150 mg kerran kuukaudessa saaneista potilaista 78,7 % ($p = 0,002$) sai vasteen verrattuna vastaavasti 2,5 mg päivässä saaneiden potilaiden 65,6 %:iin.

Tutkimuksen BM 16549 tulosten perusteella voidaan Bondenzan 150 mg:n kuukausiannostuksen olettaa olevan vähintään yhtä tehokas estämään murtumia kuin ibandronihapon 2,5 mg:n päiväannostuksen.

Ibandronihappo 2,5 mg kerran päivässä

Kolme vuotta kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa murtumien estotutkimuksessa (MF 4411, taulukko 3) havaittiin tilastollisesti merkitsevä ja lääketieteellisesti merkityksellinen väheneminen uusien nikamaluhiutumien ja vanhojen nikamamurtumien ilmaantuvuudessa. Tässä tutkimuksessa käytettiin ibandronihapon suun kautta otettavaa annosta, 2,5 mg päivässä ja tutkimushoitona jaksottain 20 mg. Ibandronihappo otettiin 60 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ruoka- tai juoma-annosta (lääkkeen oton jälkeinen paasto). Tutkimukseen otettiin mukaan 55 - 80-vuotiaita naisia, joiden menopaussista oli ainakin viisi vuotta ja joilla lannerangan BMD oli 2-5 SD:tä alle premenopausaalisen keskiarvon (T-score) ainakin yhdessä nikamassa [L1-L4]. Lisäksi sisäänottokriteerinä oli 1-4 nikamamurtuman esiintyminen. Kaikki potilaat saivat 500 mg kalsiumia ja 400 IU:ta D-vitamiinia päivittäin. Tehoa tutkittiin 2928:lla potilaalla. Ibandronihapolla (2,5 mg päivässä) saavutettiin tilastollisesti merkitsevä ja lääketieteellisesti merkitsevä väheneminen uusien nikamamurtumien ilmaantuvuudessa. Tämä annostus vähensi uusien, radiologisesti todettujen nikamamurtumien esiintymistä 62 % ($p = 0,0001$) kolme vuotta kestäneen tutkimuksen aikana. Kahden vuoden hoidon jälkeen suhteellinen riski oli vähentynyt 61 % ($p = 0,0006$). Yhden vuoden hoidon jälkeen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,056$). Murtumia estävä vaikutus säilyi koko tutkimuksen ajan eikä tehon heikkenemisestä havaittu merkkejä. Kliiniset nikamamurtumat vähenivät myös merkittävästi eli 49 % ($p = 0,011$). Ibandronihapon voimakasta vaikutusta nikamamurtumien ehkäisyyn heijastaa myös se, että potilaan pituuden menetys väheni tilastollisesti merkitsevästi plaseboon verrattuna ($p < 0,0001$).

Taulukko 3: Tulokset kolmen vuoden tutkimuksesta, jossa selvitettiin murtumia (MF 4411) (%; 95 %:n luottamusväli).

	Plasebo (n = 974)	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 977)
Uusien nikamaluhihistumien suhteellisen riskin väheneminen		62 % (40,9; 75,1)
Uusien nikamaluhihistumien ilmaantuvuus	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Kliinisten nikamamurtumien suhteellisen riskin väheneminen		49 % (14,03; 69,49)
Kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuus	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
Mineraalitiheys (BMD) – lannerangasta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
Mineraalitiheys (BMD) – koko lonkan alueesta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Ibandronihapon tehoa tutkittiin lisäksi tekemällä subpopulaatioanalyysi potilasjoukolla, jonka lähtötason lannerangan BMD:n T-score oli alle -2,5. Nikamamurtumien riskin väheneminen tässä ryhmässä oli hyvin yhdenmukaista koko potilasjoukon tulosten kanssa.

Taulukko 4: Tulokset murtumia selvittävästä kolmen vuoden tutkimuksesta (MF 4411) (%; luottamusväli 95 %) potilailla, joilla lähtötason lannerangan BMD:n T-score oli alle -2,5.

	Plasebo (n = 587)	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 575)
Uusien nikamaluhihistumien suhteellisen riskin väheneminen		59 % (34,5; 74,3)
Uusien nikamaluhihistumien ilmaantuvuus	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Kliinisten nikamamurtumien suhteellisen riskin väheneminen		50 % (9,49; 71,91)
Kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuus	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
Mineraalitiheys (BMD) – lannerangasta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
Mineraalitiheys (BMD) – koko lonkan alueesta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

Huomioitaessa tutkimuksen MF4411 koko potilasjoukko nikaman ulkopuolisten murtumien vähentymistä ei havaittu. Kuitenkin päivittäin otettava ibandronihappo oli tehokas korkean riskin potilaiden alaryhmässä (reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-pisteytys < -3,0), jossa nikaman ulkopuolisten murtumien riski väheni 69 %.

Päivittäinen hoito 2,5 mg:n annoksella sai aikaan BMD:n enenevän lisääntymisen sekä nikamissa että luuston muissa osissa.

Lannerangan BMD lisääntyi kolmessa vuodessa 5,3 % verrattuna plaseboon ja 6,5 % verrattuna lähtötasoon. Mineraalitiheyden lisäykset lonkassa verrattuna lähtötasoon olivat seuraavat: reisiluun kaulan alue 2,8 %, koko lonkan alue 3,4 % ja trokanterialue 5,5 %.

Luun vaihduntaa kuvaavien biokemiallisten merkkiaineiden (kuten virtsan CTX ja seerumin osteokalsiini) pitoisuudet vähenivät odotetusti menopaussia edeltävälle tasolle ja maksimaalinen esto saavutettiin 3-6 kuukauden kuluessa.

Luun resorptiota kuvaavissa biokemiallisissa merkkiaineissa havaittiin kliinisesti merkittävä väheneminen (50 %) jo yhden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta käytettäessä ibandronihapon annosta 2,5 mg.

Lääkityksen lopettamisen jälkeen luun resorptionopeus kiihtyy ja palautuu hoitoa edeltävälle patologiselle, postmenopausaaliseen osteoporoosiin liittyvälle tasolle.

Postmenopausaalisilta naisilta kahden ja kolmen vuoden hoidon jälkeen otetuissa koepaloissa luu oli normaalilaatuista, eikä merkkejä poikkeavasta mineralisaatiosta havaittu.

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

Bondenzaa ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla, joten teho- ja turvallisuustietoa ei ole saatavana tälle potilasryhmälle.

5.2 Farmakokinetiikka

Useissa eläimillä ja ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että ibandronihapon primääriset farmakologiset vaikutukset luuhun eivät ole suoraan verrannollisia sen pitoisuuteen plasmassa.

Imeytyminen

Ibandronihapon imeytyminen ruoansulatuskanavan yläosassa on nopeaa suun kautta otetun annoksen jälkeen ja pitoisuus plasmassa samassa suhteessa annoksen kanssa kasvaa aina 50 mg:n annokseen asti, jota suuremmilla annoksilla pitoisuus plasmassa ei kasva yhtä säännönmukaisesti. Plasmassa havaittu maksimipitoisuus saavutettiin 0,5-2 h kuluessa (mediaani 1 h) paastotessa ja absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli noin 0,6 %. Imeytynyt määrä vähenee, jos lääke otetaan ruoan tai virvokkeiden (muun kuin juomaveden) kanssa. Biologinen hyötyosuus alenee noin 90 %, kun ibandronihappoa otetaan normaalin ruokailun yhteydessä verrattuna paastoavilla henkilöillä havaittuun hyötyosuuteen. Biologinen hyötyosuus ei heikkene merkittävästi, kun ibandronihappo otetaan 60 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ateriaa. Biologinen hyötyosuus alenee ja lisäys mineraalitiheydessä jää pienemmäksi, jos ruokaa tai virvokkeita nautitaan ennen kuin on kulunut 60 minuuttia ibandronihapon ottamisesta.

Jakautuminen

Ibandronihappo sitoutuu nopeasti luuhun tai erittyy virtsaan alkuvaiheen systeemisen altistuksen jälkeen. Loppuvaiheen jakautumistilavuus ihmisillä on ainakin 90 l ja luuhun sitoutuva osuus on arviolta noin 40-50 % verenkierrossa olevasta annoksesta. Ibandronihappo sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin noin 85-87 %:isesti (määritettynä *in vitro* terapeuttisilla pitoisuuksilla) ja tämän vuoksi mahdollisuus muiden lääkevalmisteiden välisiin interaktioihin syrjäyttämisen seurauksena on vähäinen.

Biotransformaatio

Ei ole olemassa näyttöä siitä, että ibandronihappo metaboloituu eläimillä tai ihmisillä.

Eliminaatio

Ibandronihapon imeytynyt osuus poistuu verenkierrosta absorboitumalla luuhun (tämän osuudeksi on arvioitu 40-50 % menopaussin ohittaneilla naisilla) ja loppu eliminoiduu muuttumattomana munuaisten kautta. Ibandronihapon imeytymätön osuus poistuu muuttumattomana ulosteiden mukana.

Havaittu puoliintumisaika vaihtelee suuresti, mutta loppuvaiheen puoliintumisaika on yleensä 10-72 h. Todellinen puoliintumisaika on kuitenkin todennäköisesti olennaisesti pidempi kuten muillakin bisfosfonaateilla, koska laskennalliset arvot riippuvat suurelta osin tutkimuksen kestosta, käytetystä annoksesta sekä määrittelyn herkkyydestä. Alussa havaittu plasmapitoisuus laskee nopeasti ja saavuttaa 10 % huippupitoisuudesta kolmen tunnin sisällä laskimonsisäisen tai kahdeksan tunnin sisällä suun kautta otetun annoksen jälkeen.

Ibandronihapon kokonaispuhdistuma on alhainen ja keskiarvo vaihtelee välillä 84-160 ml/min. Munuaispuhdistuma (noin 60 ml/min terveillä postmenopausaalisilla naisilla) on noin 50-60 % kokonaispuhdistumasta ja se on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan. Näennäisen kokonaispuhdistuman ja munuaispuhdistuman välisen eron katsotaan heijastavan ibandronihapon sitoutumista luuhun.

Eritymisreittiin ei näyttäisi kuuluvan tunnettuja happamia tai emäksisiä kuljetussysteemejä, jotka ovat mukana muiden lääkeaineiden eritymisessä. Ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450 -isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450-järjestelmää rotilla.

Farmakokinetiikka erityistapauksissa

Sukupuoli

Ibandronihapon biologinen hyötyosuus ja farmakokinetiikka ovat samanlaisia miehillä ja naisilla.

Rotu

Ibandronihapon jakautumisessa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä eroja eri etnistä alkuperää (aasialaiset ja valkoihoiset) olevien henkilöiden välillä. Afrikkalaista syntyperää olevista potilaista tutkimustuloksia on saatavilla rajoitetusti.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Ibandronihapon munuaispuhdistuma eriasteisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on suoraan verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan.

Annosta ei tarvitse säätää potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min), kuten havaittiin tutkimuksessa BM 16549, jossa enemmistöllä potilaista oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Annettaessa suun kautta 10 mg ibandronihappoa päivittäin 21 vuorokauden ajan vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) kärsiville henkilöille pitoisuudet plasmassa olivat 2-3 kertaa korkeammat kuin niillä, joilla munuaisten toiminta oli normaali ja ibandronihapon kokonaispuhdistuma oli 44 ml/min. Annettaessa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille laskimonsisäisesti 0,5 mg ibandronihappoa kokonaispuhdistuma, munuaispuhdistuma ja muu kuin munuaisten kautta tapahtuva puhdistuma laskivat vastaavasti 67 %, 77 % ja 50 %. Kuitenkaan siedettävyyttä ei vähentynyt altistuksen kasvaessa. Rajallisesta kliinisestä kokemuksesta johtuen Bondenzaa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Ibandronihapon farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla loppuvaiheen munuaissairauden hoitoon käytetään muuta kuin hemodialyysia. Ibandronihapon farmakokinetiikkaa ei tunneta näillä potilailla, eikä sitä pitäisi käyttää tällaisissa tapauksissa.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Ibandronihapon käytöstä ei ole olemassa farmakokineettisiä tietoja potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Maksalla ei ole merkittävää osuutta ibandronihapon eliminaatiossa, koska ibandronihappo ei metaboloidu vaan eliminoiduu erittymällä munuaisten kautta ja sitoutumalla luuhun. Annoksen säätö ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla.

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)

Monimuuttuja-analyysissä iällä ei havaittu olevan itsenäistä vaikutusta mihinkään tutkittuun farmakokineettiseen parametriin. Ainoa huomioon otettava tekijä on munuaistoiminnan aleneminen iän myötä (ks. kappale ”Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta”).

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.1)

Bondenzan käyttöä ei ole tutkittu lapsilla eikä nuorilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirilla toksisia vaikutuksia, kuten merkkejä munuaisvauriosta, havaittiin vasta lääkeaineen altistuksilla, joita pidetään huomattavasti ihmisen suurinta altistusta suurempana. Näin ollen näillä tuloksilla ei katsota olevan merkitystä kliinisen käytön kannalta.

Mutageenisuus/karsinogeenisuus:

Viitteitä karsinogeenisuudesta ei ole havaittu. Genotoksisuustesteissä ei löydetty merkkejä ibandronihapon vaikutuksista geeneihin.

Lisääntymistoksisuus:

Ibandronihapolla ei havaittu olevan suoria sikiöön kohdistuvia toksisia eikä teratogeenisia vaikutuksia rotilla ja kaniineilla oraalisen annostelun jälkeen. Haitallisia vaikutuksia ei havaittu myöskään rottien jälkeläisten (F₁) kehityksessä ekstrapoloitaessa altistus ainakin 35-kertaiseksi ihmisen altistukseen verrattuna. Rotilla tehdyissä oraalisisissa lisääntymistoksisuutta selvittävissä tutkimuksissa vaikutukset hedelmällisyyteen koostuivat implantaatiota edeltävien menetysten (preimplantation loss) lisääntymisistä, kun käytetty päiväannos oli 1 mg/kg tai suurempi. Rotilla tehdyissä laskimonsisäisissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ibandronihapon päiväannostuksen ollessa 0,3 mg/kg ja 1 mg/kg, ibandronihappo vähensi siittiöiden lukumäärää. Ibandronihappo heikensi urosten hedelmällisyyttä päiväannoksella 1 mg/kg ja naaraiden hedelmällisyyttä päiväannoksella 1,2 mg/kg. Ibandronihapon haittavaikutukset rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuutta selvittävissä tutkimuksissa olivat samoja, joita havaitaan bisfosfonaattien luokassa. Näihin kuuluu hedelmöittyneen munasolun kiinnittymisten väheneminen kohdun limakalvolla, häiriöt luonnollisessa synnytyksessä ja sisäelimiin liittyvien muutosten määrän lisääntyminen (munuaisallas-virtsajohdin-syndrooma).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Povidoni
Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Steariinihappo
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Tabletin päällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Makrogoli 6000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Bondenza 150 mg:n kalvopäällysteiset tabletit on pakattu läpipainopakkauksiin (PVC/PVDC/Alumiini). Pakkauskoot: 1 ja 3 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Lääkevalmisteiden joutumista luontoon on vältettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/266/003
EU/1/03/266/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.02.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.02.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bondenza 3 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 3 ml injektionestettä, sisältää 3 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).

Injektionesteen ibandronihappopitoisuus on 1 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Osteoporoosin hoito postmenopausaalisilla naisilla, joilla on kehittynyt murtumariski (ks. kohta 5.1). Nikamamurtumien riskin on osoitettu vähentyvän. Tehoa ei ole osoitettu reisiluun kaulan murtumissa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ibandronihapon suositeltu annos on 3 mg injektiona laskimoon 15 - 30 sekunnin kuluessa kolmen kuukauden välein.

Potilaille on annettava kalsium- ja D-vitamiinilisä (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.5).

Jos annos jää väliin, injektio on annettava niin pian kuin se on järjestettävissä. Seuraavat injektiot on ajoitettava tämän jälkeen aina 3 kuukauden päähän edellisestä injektioista.

Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoa osteoporoosin hoidossa ei ole määritetty. Yksittäisen potilaan Bondenza-hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti uudelleen hoidosta saatavien hyötyjen ja siitä mahdollisesti aiheutuvien riskien perusteella etenkin, jos hoito on jatkunut 5 vuotta tai kauemmin.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Bondenza-injektionesteen käyttöä ei suositella potilaille, joiden seerumin kreatiniiniarvo on yli 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) tai (mitattu tai arvioitu) kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, koska kliinistä tutkimustietoa näiden potilaiden hoidosta on niukasti (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2).

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa, jossa seerumin kreatiniiniarvo on enintään 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) tai (mitattu tai arvioitu) kreatiniinipuhdistuma on vähintään 30 ml/min.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Annoksen säätö ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Annoksen säätö ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Bondenza-valmistetta alle 18-vuotiaille lapsille. Bondenzaa ei ole tutkittu tällä potilasryhmällä (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Laskimoon.

Laskimonsisäistä antoreittiä on ehdottomasti noudatettava (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys ibandronihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Hypokalsemia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Virheellinen annostelu

On huolehdittava tarkoin siitä, ettei Bondenza-injektiota anneta valtimoon eikä laskimoa ympäröiviin kudoksiin, missä se voi aiheuttaa kudsvaurioita.

Hypokalsemia

Kuten muutkin laskimoon annosteltavat bisfosfonaatit, myös Bondenza voi aiheuttaa hetkellisen seerumin kalsiumarvojen laskun.

Hypokalsemia pitää korjata ennen kuin Bondenza-injektiohoito aloitetaan. Muut luuston ja kivennäisaineiden aineenvaihduntahäiriöt pitää myös hoitaa tehokkaasti ennen Bondenza-injektiohoidon aloittamista.

Kaikkien potilaiden on saatava riittävä kalsium- ja D-vitamiinilisä.

Anafylaktinen reaktio/sokki

Anafylaktisia reaktioita/sokkeja, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu ibandronihappoa laskimoon saaneilla potilailla.

Annosteltaessa Bondenzaa laskimoinjektiona on asianmukaista lääkinnällistä tukea ja seurantaa oltava nopeasti saatavilla. Jos anafylaktisia tai muita vaikeita yliherkkyys/allergiareaktioita esiintyy, keskeytä injektio ja aloita asianmukainen hoito.

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on jokin muu samanaikainen sairaus tai potilas käyttää lääkevalmisteita, jotka voivat vaikuttaa haitallisesti munuasiin, hänen tilaansa on seurattava hoidon aikana säännöllisesti hyvää kliinistä menettelytapaa noudattaen.

Vähäisestä kliinisestä kokemuksesta johtuen Bondenza-injektioita ei suositella potilaille, joiden seerumin kreatiniiniarvo on yli 200 µmol/l (2,3 mg/dl) tai (mitattu tai arvioitu) kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min (ks. kohta 4.2 ja kohta 5.2).

Sydämen vajaatoiminta

Liiallista nesteytystä on vältettävä potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminnan riski.

Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroosia, yleensä liittyen hampaan poistoon ja/tai paikalliseen infekioon (mukaan luettuna osteomyeliitti) on raportoitu syöpäpotilailla, jotka saivat hoitoja mukaan lukien ensisijaisesti laskimoon annettuja bisfosfonaatteja. Monet näistä potilaista saivat myös kemoterapiaa ja

kortikosteroideja. Leukaluun osteonekroosia on havaittu myös oraalisia bisfosfonaatteja käyttävillä potilailla.

Ennen bisfosfonaattihoidon aloittamista potilailla, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä (esim. syöpä, kemoterapia, sädehoito, kortikosteroidihoito, huono suuhygienia), hammastutkimusta tarkoituksenmukaisella ehkäisevällä hoidolla pitää harkita.

Näiden potilaiden pitää mahdollisuuksien mukaan välttää hoidon aikana invasiivisia hammaskäsittelyjä. Potilaille, joille kehittyy leukaluun osteonekroosi bisfosfonaattihoidon aikana, hammaskirurgia voi pahentaa tilaa. Ei ole tietoa, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeytys leukaluun osteonekroosiriskiä potilailla, jotka vaativat hammaskäsittelyä. Hoitavan lääkärin kliinisen päätöksen pitää ohjata jokaisen potilaan hoidon suunnittelua. Tämän pitää perustua yksilölliseen hyötyjen ja riskien arvioon.

Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia poikkeavia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman trauma, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasitusmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästyntä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätavallista reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämiss päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon. Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätavallisen murtuman varalta.

Bondenza on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metabolisia yhteisvaikutuksia ei pidetä todennäköisenä, koska ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450 -isoentsymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450 -järjestelmää rotilla (ks. kohta 5.2). Ibandronihappo eliminoiduu vain erittymällä munuaisten kautta, eikä se metaboloitu elimistössä.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ibandronihapon käytöstä raskauden aikana ei ole olemassa riittävästi tietoja. Rotilla tehty tutkimukset ovat osoittaneet jonkinasteista lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisillä ei tunneta.

Bondenzaa ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ibandronihappo äidinmaitoon. Imettävillä rotilla tehty tutkimukset ovat osoittaneet, että ibandronihappoa löytyy maidosta vähäisiä määriä laskimonsisäisen annon jälkeen. Bondenzaa ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ibandronihapon vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Ibandronihappo heikensi rottien hedelmällisyyttä oraalisisä lisääntymistutkimuksissa. Kun käytettiin suuria päiväannoksia, se heikensi rottien hedelmällisyyttä laskimonsisäisissä lisääntymistutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin sekä raportoitujen haittavaikutusten perusteella Bondenzalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Bondenzen turvallisuustiedot pohjautuvat kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin sekä markkinoilletulon jälkeiseen kokemukseen. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat nivelsärky ja influenssan kaltaiset oireet. Näitä oireita havaittiin yleensä ensimmäisen annoksen yhteydessä ja ne olivat yleensä lyhytkestoisia ja voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia ja hävisivät hoitoa jatkettaessa ilman erityisiä hoitotoimenpiteitä (ks. kohta ”influenssan kaltainen sairaus”).

Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Taulukossa 1 on yleiskatsaus haittavaikutuksista. Suun kautta annetun ibandronihapon 2,5 mg:n päiväannoksen turvallisuutta tutkittiin 1251 potilaalla, joita hoidettiin neljässä kliinisessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa. Näistä potilaista suurin osa oli mukana kolmivuotisessa murtumia selvittäneessä avaintutkimuksessa (MF 4411).

Osteoporoosia sairastavilla postmenopausaalisilla naisilla tehdyssä kaksivuotisessa avaintutkimuksessa (BM16550) kolmen kuukauden välein laskimoon annettujen 3 mg:n Bondenza-injektioiden ja suun kautta otettujen 2,5 mg:n päivittäisten ibandronihappoannosten yleinen turvallisuus oli sama. Haittavaikutuksia kokeneiden potilaiden osuus oli yhden ja kahden vuoden käytön jälkeen 26,0 % ja 28,6 %, kun Bondenzaa annettiin 3 mg:n injektioina kolmen kuukauden välein. Haittavaikutukset olivat pääasiassa lieviä tai kohtalaisia. Useimmat haittavaikutukset eivät vaatineet hoidon keskeyttämistä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset, joita esiintyi postmenopausaalisilla osteoporoosipotilailla, jotka faasin III tutkimuksissa BM16550 ja MF4411 tai markkinoilletulon jälkeen saivat Bondenza 3 mg injektion kerran kolmessa kuukaudessa tai ibandronihappoa 2,5 mg päivässä.

Alla luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyydsuokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.				
Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet	Anafylaktinen reaktio/sokki*†
Hermosto	Päänsärky			
Silmät			Silmätulehdus *†	
Verisuonisto		Laskimotulehdus/ laskimontukkotulehdus		
Ruoansulatuselimistö	Gastriitti, dyspepsia, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ummetus			
Iho ja ihonalainen kudokset	Kutina		Angioedeema, kasvojen turvotus/edeema, urtikaria	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky, lihaskipu, tuki- ja liikuntaelinten kipu, selkäkipu	Luukipu	Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat	Leukaluun osteonekroosi *†
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Influenssan kaltainen sairaus, unomus	Reaktio pistoskohdassa, astenia		

* Katso lisätietoa alla.

† Havaittu markkinoilletulon jälkeen.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Influenssan kaltainen sairaus

Influenssan kaltaisena sairautena raportoitiin akuutin vaiheen reaktioita tai oireita kuten lihaskipua, nivelsärkyä, kuumetta, vilunväristyksiä, väsymystä, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta ja luukipua.

Leukaluun osteonekroosi

Bisfosfonaattihoitoa saavilla potilailla on raportoitu leukaluun osteonekroosia. Pääosa näistä tapauksista on todettu syöpäpotilailla, mutta tapauksia on havaittu myös osteoporoosipotilailla. Leukaluun osteonekroosi liittyy yleensä hampaan poistoon ja/tai paikalliseen infektiin mukaan lukien osteomyeliitti. Syöpädiagnoosi, kemoterapiaa, sädehoitoa, kortikosteroideja ja huonoa suuhygieniää pidetään myös riskitekijöinä (ks. kohta 4.4).

Silmätulehdus

Ibandronihapon käyttäjillä on raportoitu silmätulehduksia esim. uveiittia, episkleriittiä ja skleriittiä. Joissakin tapauksissa oireet eivät hävinneet ennen ibandronihapon käytön lopettamista.

Anafylaktinen reaktio/sokki

Anafylaktisia reaktioita/sokkeja, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu ibandronihappoa laskimoon saaneilla potilailla.

4.9 Yliannostus

Bondenzan yliannostuksen hoidosta ei ole olemassa mitään erityisiä tietoja.

Samaan lääkeaineryhmään kuuluvista muista lääkeaineista saatujen tietojen perusteella voidaan olettaa, että laskimoon annettu yliannos voi aiheuttaa hypokalsemiaa, hypofosfataemiaa ja hypomagnesemiaa. Kliinisesti merkittävä seerumin kalsium-, fosfori- ja magnesiumpitoisuuden lasku tulisi korjata antamalla vastaavasti kalsiumglukonaattia, kaliumia tai natriumfosfaattia ja magnesiumsulfaattia laskimonsisäisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, bisfosfonaatit, ATC-koodi: M05BA06

Vaikutusmekanismi

Ibandronihappo on erittäin potentti bisfosfonaatti, joka kuuluu tyyppeä sisältävien bisfosfonaattiyhdisteiden ryhmään. Näiden vaikutus kohdistuu selektiivisesti luustoon ja erityisesti osteoklastien toiminnan estämiseen vaikuttamatta suoraan luun muodostumiseen. Ibandronihappo ei häiritse osteoklastien muodostumista prekursorisoluista. Se saa aikaan luumassan nettolisäystä ja vähentää murtumien esiintymistiheyttä alentamalla kiihdyttää luun vaihtumisnopeutta postmenopausaalisilla naisilla kohti premenopausaalisia tasoa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ibandronihapon farmakodynaaminen vaikutus on luun resorption esto. Ibandronihappo estää sukurauhastoiminnan lakkauttamisella, retinoideilla sekä kasvaimilla tai kasvainuutteilla kokeellisesti aiheutetun luun tuhoutumisen *in vivo*. Nuorilla, nopeasti kasvavilla rotilla myös endogeeninen luun resorptio estyy, jolloin normaali luumassa lisääntyy suhteessa verrokkeihin.

Eläinmallit vahvistavat, että ibandronihappo on erittäin potentti osteoklastien aktiivisuuden estäjä. Kasvavilla rotilla ei havaittu heikentynyttä mineralisaatiota edes annoksilla, jotka olivat yli 5000-kertaisia osteoporoosin hoidossa käytettyihin annoksiin verrattuna.

Sekä päivittäin että jaksottaisesti annosteltaessa (pitkitetty lääkkeetön jakso) pitkäaikaisessa käytössä rotilla, koirilla ja apinoilla muodostunut uudisluu oli laadultaan normaalia ja luun mekaaninen lujuus säilyi tai lisääntyi jopa toksisia annoksia käytettäessä. Ihmisillä ibandronihapon murtumia estävä teho osoitettiin kliinisessä tutkimuksessa (MF 4411) sekä ibandronihapon päivittäisen että jaksottaisen (9-10 viikon lääkkeetön jakso) annostelun yhteydessä.

Eläinmalleissa ibandronihappo aiheutti annoksesta riippuvaisia, luun resorption estymistä osoittavia biokemiallisia muutoksia, mukaan lukien luun kollageenin hajoamista osoittavien biokemiallisten merkkiaineiden, kuten deoksipyridinoliinin ja tyypin I kollageenin ristosidoksia sisältävien N-telopeptidien (NTX), pitoisuuksien laskua virtsassa.

Postmenopausaalisten naisten hoidossa käytetyt päivittäiset ja jaksottaiset (9-10 viikon lääkkeetön jakso vuosineljännestä kohti) suun kautta otetut ibandronihappoannokset samoin kuin myös laskimoon annetut annokset aiheuttivat biokemiallisia muutoksia, jotka viittaavat annoksesta riippuvaan luun resorptiota estävään vaikutukseen.

Laskimoon annetut Bondenza-injektiot pienensivät tyypin I kollageenin alfa-ketjun C-telopeptidin (CTX) pitoisuutta seerumissa 3 - 7 vuorokauden kuluessa hoidon alkamisesta ja osteokalsiinin pitoisuutta 3 kuukauden kuluessa.

Hoidon lopettamisen jälkeen arvot palautuvat hoitoa edeltäneelle patologiselle tasolle, mikä on osoitus postmenopausaaliseen osteoporoosiin liittyvästä lisääntyneestä luun resorptiosta.

Postmenopausaalisille naisille tehtiin luubiopsianäytteiden histologinen analyysi, kun he olivat saaneet kahden ja kolmen vuoden ajan ibandronihappoa 2,5 mg päivässä suun kautta ja enintään 1 mg jaksoittaisina annoksina laskimoon 3 kuukauden välein, ja tulokset osoittivat, että luu oli laadultaan normaalia eikä mineralisaatiohäiriöön viittaavia merkkejä havaittu. Luun aineenvaihdunnan odotettu hidastuminen, laadullisesti normaali luu ja mineralisaatiohäiriöiden puuttuminen havaittiin myös 3 mg:n Bondenza-injektioita käytettäessä kahden vuoden hoidon jälkeen.

Kliininen teho

Itsenäiset riskitekijät, esim. matala luun mineraalitiheys, ikä, aikaisempi murtumien esiintyvyys, murtumien esiintyvyys suvussa, nopea luun aineenvaihdunta ja alhainen BMI, on huomioitava määriteltäessä kenellä naisista on kohonnut osteoporoottisten murtumien riski.

Bondenza 3 mg:n injektioina 3 kuukauden välein

Luun mineraalitiheys (BMD)

Kaksivuotisessa satunnaistetussa monikeskus-kaksoissokkovertailussa ("non-inferiority study") (BM16550) 3 kuukauden välein laskimoon annetut 3 mg:n Bondenza-injektiot todettiin vähintään yhtä tehokkaiksi kuin ibandronihapon suun kautta otetut 2,5 mg:n päiväannokset osteoporoosia sairastavien (lannerangan BMD oli 2,5 SD (T-score) luun huipputiheyttä pienempi) postmenopausaalisten naisten aineistossa (1386 naista, ikäjakauma 55 - 80 vuotta). Tämä osoitettiin sekä primaarisessa analyysissä vuoden kuluttua että varmistusanalyysissä kahden vuoden kuluttua (päätetapahtuma) (taulukko 2).

Tutkimuksen BM16550 yhden vuoden tuloksista tehty primaarinen analyysi ja kahden vuoden kuluttua tehty varmistusanalyysi osoittivat 3 mg:n injektioina 3 kuukauden välein annetun hoidon ja suun kautta 2,5 mg:n päivittäisinä annoksina annetun hoidon yhdenvertaisuuden ("non-inferiority"), kun tehon mittarina oli BMD:n suureneminen (keskiarvo) lannerangan, koko lonkan, reisiluun kaulan ja trokanterin alueella (taulukko 2).

Taulukko 2: Lannerangan, koko lonkan, reisiluun kaulan ja trokanterin BMD:n suhteellinen muutos (keskiarvo) lähtötasosta yhden vuoden (primaarinen analyysi) ja kahden vuoden hoidon jälkeen (perprotocol-populaatio) tutkimuksessa BM 16550.

	1 vuoden tulokset tutkimuksesta BM 16550		2 vuoden tulokset tutkimuksesta BM 16550	
Suhteelliset muutokset (keskiarvo) lähtötasosta, % [95 %-n luottamusväli]	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 377)	Bondenza 3 mg:n injektioina 3 kuukauden välein (n = 365)	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 334)	Bondenza 3 mg:n injektioina 3 kuukauden välein (n = 334)
Lannerangan, L2-L4, BMD	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
Koko lonkan BMD	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]
Reisiluun kaulan BMD	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	2,8 [2,3, 3,3]
Trokanterin BMD	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

Lisäksi prospektiivisesti suunnitelluissa yhden ja kahden vuoden analyyseissä 3 mg:n Bondenza-injektiot 3 kuukauden välein todettiin tehokkaammiksi kuin suun kautta annetut 2,5 mg:n päivittäiset ibandronihappoannokset, kun kriteerinä oli lannerangan BMD:n suureneminen ($p < 0,001$ vuoden kuluttua ja $p < 0,001$ kahden vuoden kuluttua).

Lannerangan BMD oli suurentunut tai pysynyt muuttumattomana (hoitovaste) yhden vuoden hoidon jälkeen 92,1 prosentilla potilaista, jotka saivat 3 mg:n injektioita 3 kuukauden välein, ja 84,9 prosentilla potilaista, jotka saivat päivittäin 2,5 mg:n annoksia suun kautta ($p = 0,002$). Kahden vuoden hoidon jälkeen lannerangan BMD oli suurentunut tai pysynyt muuttumattomana 92,8 prosentilla 3 mg:n injektioita saaneista ja 84,7 prosentilla 2,5 mg:n annoksia suun kautta saaneista potilaista ($p = 0,001$).

Koko lonkan BMD:n osalta hoitovasteen oli saavuttanut vuoden kuluttua 82,3 prosenttia potilaista, jotka saivat 3 mg:n injektioita 3 kuukauden välein, ja 75,1 prosenttia potilaista, jotka saivat 2,5 mg päivittäin suun kautta ($p = 0,02$). Kahden vuoden hoidon jälkeen koko lonkan BMD oli suurentunut tai pysynyt muuttumattomana 85,6 prosentilla 3 mg:n injektioita saaneista ja 77,0 prosentilla 2,5 mg:n annoksia suun kautta saaneista potilaista ($p = 0,004$).

Niiden potilaiden osuus, joilla sekä lannerangan että koko lonkan BMD oli suurentunut tai pysynyt muuttumattomana vuoden kestäneen hoidon jälkeen, oli 76,2 % ryhmässä, joka sai 3 mg:n injektioita 3 kuukauden välein, ja 67,2 % ryhmässä, joka sai 2,5 mg:n päivittäisiä annoksia suun kautta ($p = 0,007$). Kahden vuoden kuluttua tämän kriteerin täytti 80,1 % ryhmästä, joka sai 3 mg:n injektioita 3 kuukauden välein, ja 68,8 % ryhmästä, joka sai 2,5 mg:n annoksia päivittäin ($p = 0,001$).

Luun aineenvaihduntaa kuvaavat biokemialliset merkkiaineet

Seerumin CTX-pitoisuuksien kliinisesti merkittävää vähenemistä havaittiin kaikkina mittausajankohtina. Mediaanin suhteellinen muutos lähtötasosta oli 12 kuukauden kuluttua -58,6 %, kun annettiin 3 mg injektioina laskimoon 3 kuukauden välein, ja -62,6 %, kun annettiin 2,5 mg päivittäin suun kautta. Lisäksi hoitovaste (≥ 50 % lasku lähtötasosta) saavutettiin 64,8 prosentilla potilaista, jotka saivat 3 mg:n injektioita 3 kuukauden välein, ja 64,9 prosentilla potilaista, jotka saivat 2,5 mg päivittäin suun kautta. Seerumin CTX-arvon lasku säilyi koko 2 vuoden jakson ajan yli puolella hoitovasteen saavuttaneista potilaista molemmissa hoitoryhmissä.

Tutkimuksen BM 16550 tulosten perusteella voidaan olettaa, että Bondenza ehkäisee murtumia vähintään yhtä tehokkaasti, kun se annetaan 3 mg:n injektioina laskimoon 3 kuukauden välein, kuin jos ibandronihappo otetaan 2,5 mg:n päivittäisinä annoksina suun kautta.

Ibandronihappo 2,5 mg päivässä tabletteina

Alustavassa kolme vuotta kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa murtumien estotutkimuksessa (MF 4411) havaittiin tilastollisesti merkitsevä ja lääketieteellisesti merkityksellinen väheneminen uusien nikamaluhiutumien ja kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuudessa (taulukko 3). Tässä tutkimuksessa käytettiin ibandronihapon suun kautta otettavaa annosta, 2,5 mg päivässä ja tutkimushoitona jaksoittain 20 mg. Ibandronihappo otettiin 60 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ruoka- tai juoma-annosta (lääkkeen oton jälkeinen paasto). Tutkimukseen otettiin mukaan 55-80-vuotiaita naisia, joiden menopausista oli ainakin viisi vuotta ja joilla lannerangan BMD oli 2-5 SD:tä alle premenopausaalisen keskiarvon (T-score) ainakin yhdessä nikamassa [L1-L4]. Lisäksi sisäänottokriteerinä oli 1-4 nikamamurtuman esiintyminen. Kaikki potilaat saivat 500 mg kalsiumia ja 400 IU:ta D-vitamiinia päivittäin. Tehoa tutkittiin 2928 potilaalla. Ibandronihapolla (2,5 mg päivässä) saavutettiin tilastollisesti merkitsevä ja lääketieteellisesti merkitsevä väheneminen uusien nikamamurtumien ilmaantuvuudessa. Tämä annos vähensi uusien, radiologisesti todettujen nikamamurtumien esiintymistä 62 % ($p = 0,0001$) kolme vuotta kestäneen tutkimuksen aikana. Kahden vuoden hoidon jälkeen suhteellinen riski oli vähentynyt 61 % ($p = 0,0006$). Yhden vuoden hoidon jälkeen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,056$). Murtumia estävä vaikutus säilyi koko tutkimuksen ajan eikä tehon heikkenemisestä havaittu merkkejä.

Kliiniset nikamamurtumat vähenivät myös merkittävästi eli 49 % kolmen vuoden hoidon jälkeen ($p = 0,011$). Ibandronihapon voimakasta vaikutusta nikamamurtumien ehkäisyyn heijastaa myös se, että potilaan pituuden menetys väheni tilastollisesti merkitsevästi plaseboon verrattuna ($p < 0,0001$).

Taulukko 3. Tulokset kolmen vuoden tutkimuksesta, jossa selvitettiin murtumia (MF 4411) (%; 95 %:n luottamusväli)

	Plasebo (n = 974)	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 977)
Uusien nikamaluhiutumien suhteellisen riskin väheneminen		62 % (40,9; 75,1)
Uusien nikamaluhiutumien ilmaantuvuus	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Kliinisten nikamamurtumien suhteellisen riskin väheneminen		49 % (14,03; 69,49)
Kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuus	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
Mineraalitiheys (BMD) – lannerangasta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
Mineraalitiheys (BMD) – koko lonkan alueesta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Ibandronihapon tehoa tutkittiin lisäksi tekemällä subpopulaatioanalyysi potilasjoukolla, jonka lähtötason lannerangan BMD:n T-score oli alle -2,5 (taulukko 4). Nikamamurtumien riskin väheneminen tässä ryhmässä oli hyvin yhdenmukaista koko potilasjoukon tulosten kanssa.

Taulukko 4. Tulokset murtumia selvittävästä kolmen vuoden tutkimuksesta (MF 4411) (% , 95 %:n luottamusväli) potilailla, joilla lähtötason lannerangan BMD:n T-score oli alle -2,5

	Plasebo (n = 587)	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 575)
Uusien nikamaluhistumien suhteellisen riskin väheneminen		59 % (34,5; 74,3)
Uusien nikamaluhistumien ilmaantuvuus	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Kliinisten nikamamurtumien suhteellisen riskin väheneminen		50 % (9,49; 71,91)
Kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuus	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
Mineraalitiheys (BMD) – lannerangasta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
Mineraalitiheys (BMD) – koko lonkan alueesta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

Huomioitaessa tutkimuksen MF4411 koko potilasjoukko nikaman ulkopuolisten murtumien vähentymistä ei havaittu. Kuitenkin päivittäin otettava ibandronihappo oli tehokas korkean riskin potilaiden alaryhmässä (reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-pisteytys < -3.0), jossa nikaman ulkopuolisten murtumien riski väheni 69 %.

Päivittäinen suun kautta annettu hoito 2,5 mg:n ibandronihappotableteilla sai aikaan BMD:n enenevän lisääntymisen sekä nikamissa että luuston muissa osissa.

Lannerangan BMD lisääntyi kolmessa vuodessa 5,3 % verrattuna plaseboon ja 6,5 % verrattuna lähtötasoon. Mineraalitiheyden lisäykset lonkassa verrattuna lähtötasoon olivat seuraavat: reisiluun kaulan alue 2,8 %, koko lonkan alue 3,4 % ja trokanterialue 5,5 %.

Luun vaihduntaa kuvaavien biokemiallisten merkkiaineiden (kuten virtsan CTX ja seerumin osteokalsiini) pitoisuudet vähenivät odotetusti menopaussia edeltävälle tasolle ja maksimaalinen esto saavutettiin 3-6 kuukauden kuluessa, kun ibandronihappoa annettiin 2,5 mg päivässä.

Luun resorptiota kuvaavissa biokemiallisissa merkkiaineissa havaittiin kliinisesti merkittävä väheneminen (50 %) jo yhden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta käytettäessä ibandronihapon annosta 2,5 mg.

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

Bondenzaa ei ole tutkittu pediatriasilla potilailla, joten teho- ja turvallisuustietoa ei ole saatavana tälle potilasryhmälle.

5.2 Farmakokinetiikka

Useissa eläimillä ja ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että ibandronihapon primääriset farmakologiset vaikutukset luuhun eivät ole suoraan verrannollisia sen pitoisuuteen plasmassa.

Ibandronihapon pitoisuus plasmassa suurenee annoksesta riippuvasti 0,5-6 mg:n laskimonsisäisen annoksen jälkeen.

Imeytyminen
Ei oleellinen.

Jakautuminen

Ibandronihappo sitoutuu nopeasti luuhun tai erittyy virtsaan alkuvaiheen systeemisen altistuksen jälkeen. Loppuvaiheen jakautumistilavuus ihmisillä on ainakin 90 l ja luuhun sitoutuva osuus on arviolta noin 40 - 50 % verenkierrossa olevasta annoksesta. Ibandronihappo sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin noin 85 - 87 %:isesti (määritettynä *in vitro* terapeuttisilla ibandronihapon pitoisuuksilla) ja tämän vuoksi mahdollisuus muiden lääkevalmisteiden välisiin interaktioihin syrjäyttämisen seurauksena on vähäinen.

Biotransformaatio

Ei ole olemassa näyttöä siitä, että ibandronihappo metaboloituu eläimillä tai ihmisillä.

Eliminaatio

Ibandronihappo poistuu verenkierrosta absorboitumalla luuhun (tämän osuudeksi on arvioitu 40 - 50 % menopausin ohittaneilla naisilla), ja loppu eliminoituu muuttumattomana munuaisten kautta.

Havaittu puoliintumisaika vaihtelee suuresti, loppuvaiheen puoliintumisaika on yleensä 10 - 72 tuntia. Todellinen loppuvaiheen puoliintumisaika on todennäköisesti olennaisesti pidempi kuten muillakin bisfosfonaateilla, koska laskennalliset arvot riippuvat suurelta osin tutkimuksen kestosta, käytetystä annoksesta sekä määrittämisen herkkyydestä. Alussa havaittu plasmapitoisuus laskee nopeasti ja saavuttaa 10 % huippupitoisuudesta kolmen tunnin sisällä laskimonsisäisen tai kahdeksan tunnin sisällä suun kautta otetun annoksen jälkeen.

Ibandronihapon kokonaispuhdistuma on alhainen ja keskiarvo vaihtelee välillä 84 - 160 ml/min. Munuaispuhdistuma (noin 60 ml/min terveillä postmenopausaalisilla naisilla) on noin 50 - 60 % kokonaispuhdistumasta ja se on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan. Näennäisen kokonaispuhdistuman ja munuaispuhdistuman välisen eron katsotaan heijastavan ibandronihapon sitoutumista luuhun.

Eritymisreittiin ei näyttäisi kuuluvan tunnettuja happamia tai emäksisiä kuljetussysteemejä, jotka ovat mukana muiden lääkeaineiden eritymisessä (ks. kohta 4.5). Ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450 -isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450-järjestelmää rotilla.

Farmakokinetiikka erityistapauksissa

Sukupuoli

Ibandronihapon farmakokinetiikka on samanlainen miehillä ja naisilla.

Rotu

Ibandronihapon jakautumisessa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä eroja eri etnistä alkuperää (aasialaiset ja valkoihoiset) olevien henkilöiden välillä. Afrikkalaista syntyperää olevista potilaista tutkimustuloksia on saatavilla rajoitetusti.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Ibandronihapon munuaispuhdistuma eriasteisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on suoraan verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan (CL_{cr}).

Annosta ei tarvitse säätää potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $\geq$ 30 ml/min).

Annettaessa suun kautta 10 mg ibandronihappoa päivittäin 21 vuorokauden ajan vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) kärsiville henkilöille pitoisuudet plasmassa olivat 2 - 3 kertaa korkeammat kuin niillä, joilla munuaisten toiminta oli normaali ja ibandronihapon kokonaispuhdistuma oli 44 ml/min. Annettaessa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille laskimonsisäisesti 0,5 mg ibandronihappoa kokonaispuhdistuma, munuaispuhdistuma ja muu

kuin munuaisten kautta tapahtuva puhdistuma laskivat vastaavasti 67 %, 77 % ja 50 %. Kuitenkaan siedettävyyttä ei vähentynyt altistuksen kasvaessa. Rajallisesta kliinisestä kokemuksesta johtuen Bondenzaa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.4). Ibandronihapon farmakokinetiikkaa on tutkittu loppuvaiheen munuaissairausten yhteydessä vain muutamilla hemodialyysipotilailla, joten ibandronihapon farmakokinetiikkaa ei tunneta potilailla, joiden hoidossa ei käytetä hemodialyysiä. Koska tutkimustietoa on niukasti, ibandronihappoa ei pidä antaa potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Ibandronihapon käytöstä ei ole olemassa farmakokineettisiä tietoja potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Maksalla ei ole merkittävää osuutta ibandronihapon eliminaatiossa, koska ibandronihappo ei metaboloitu vaan eliminoituu erittymällä munuaisten kautta ja sitoutumalla luuhun. Annoksen säätö ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla.

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)

Monimuuttuja-analyysissä iällä ei havaittu olevan itsenäistä vaikutusta mihinkään tutkittuun farmakokineettiseen parametriin. Ainoa huomioon otettava tekijä on munuaistoiminnan aleneminen iän myötä (ks. kappale ”Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta”).

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.1)

Bondenzan käyttöä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirilla toksisia vaikutuksia, kuten merkkejä munuaisvauriosta, havaittiin vasta lääkeaineen altistuksilla, joita pidetään huomattavasti ihmisen suurinta annosta suurempana. Näin ollen näillä tuloksilla ei katsota olevan merkitystä kliinisen käytön kannalta.

Mutagenisuus/karsinogeenisuus

Viitteitä karsinogeenisuudesta ei ole havaittu. Genotoksisuustesteissä ei löydetty merkkejä ibandronihapon vaikutuksista geeneihin.

Lisääntymistoksisuus

Spesifisiä tutkimuksia ei ole tehty 3 kuukauden välein annettavalla hoidolla. Tutkimuksissa, joissa ibandronihappoa annettiin rotille ja kaniineille päivittäin laskimoon, ibandronihapolla ei havaittu olevan suoria sikiöön kohdistuvia toksisia eikä teratogeenisiä vaikutuksia. Rottien F₁-sukupolven jälkeläisillä havaittiin painon nousun hidastumista. Rotilla tehdyissä oraalisissa lisääntymistoksisuutta selvittävissä tutkimuksissa vaikutukset hedelmällisyyteen koostuivat implantaatiota edeltävien menetysten (preimplantaation loss) lisääntymisistä, kun käytetty päiväannos oli 1 mg/kg tai suurempi. Rotilla tehdyissä laskimonsisäisissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ibandronihapon päiväannostuksen ollessa 0,3 mg/kg ja 1 mg/kg, ibandronihappo vähensi siittiöiden lukumäärää. Ibandronihappo heikensi urosten hedelmällisyyttä päiväannoksella 1 mg/kg ja naaraiden hedelmällisyyttä päiväannoksella 1,2 mg/kg. Muut ibandronihapon haittavaikutukset rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuutta selvittävissä tutkimuksissa olivat samoja, joita havaitaan bisfosfonaattien luokassa. Näihin kuuluu hedelmöittyneen munasolun kiinnittymisten väheneminen kohdun limakalvolla, häiriöt luonnollisessa synnytyksessä ja sisäelimiin liittyvien muutosten määrän lisääntyminen (munuaisallas-virtsajohdin-syndrooma).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Väkevä etikkahappo

Natriumasetaattitrihydraatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Bondenza injektionestettä ei saa sekoittaa kalsiumia sisältävien liuosten eikä muiden laskimoon annettavien lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Esitäytetyt ruiskut (5 ml) ovat väritöntä tyyppin I lasia, joissa on 3 ml injektionestettä. Harmaa kumimäntä ja kärjen suojus ovat fluoratulla hartsilla pinnoitettua butyylikumia. Bondenza Pakkauksessa on joko 1 injektioneula ja 1 esitäytetty ruisku tai 4 injektioneulaa ja 4 esitäytettyä ruiskua

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Jos lääkevalmiste annetaan jo olemassa olevaan infuusioletkkuun, infusoitava liuos voi olla vain joko isotonista fysiologista suolaliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta. Tämä koskee myös liuoksia, joita käytetään kanyyliin ja muiden lääkkeiden annosteluun käytettävien laitteiden huuhteluun.

Käyttämätön injektioneste, ruisku ja injektioneula on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Lääkevalmisteiden joutumista luontoon on vältettävä.

Noudata huolella seuraavia ruiskujen ja lääkekinnallisten terävien esineiden käyttöön ja hävittämiseen liittyviä ohjeita:

- Neulat ja ruiskut ovat kertakäyttöisiä.
- Laita kaikki käytetyt neulat ja ruiskut terävän esineen läpäisemättömään säilytysastiaan.
- Pidä tämä säilytysastia lasten ulottumattomissa.
- Älä hävitä säilytysastiaa talousjätteiden mukana.
- Hävitä täysinäinen säilytysastia paikallisten terveystalveluiden tuottajien laatimien ohjeiden tai vaatimusten mukaisesti.

7. MYYN TILUVAN HAL TIJA

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Iso-Britannia

8. MYYN TILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/266/005
EU/1/03/266/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.02.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.02.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

kalvopäällysteiset tabletit:

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

injektioneste, liuos esitetyssä ruiskussa:

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke.

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.1. kuvattu lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen lääkevalmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin lääkevalmiste on markkinoilla.

Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on tehtävä lääketurvasuunnitelmassa kuvatut lääketurvatoimet siten kuin ne on esitetty myyntiluvan moduulin 1.8.2 riskinhallintasuunnitelmassa sekä kaikissa ihmislääkevalmistekomitean (CHMP) hyväksymissä RMP:n myöhemmissä päivityksissä.

CHMP:n ihmisille tarkoitettujen lääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitetty RMP:t tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety Specification), lääketurvasuunnitelmaan tai riskinminimointitoimiin
- 60 päivän kuluessa merkittävän (lääketurvatoimintaan tai riskien minimointiin liittyvän) tavoitteen saavuttamisesta
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.

PSUR:t

Myyntiluvan haltijan on toimitettava lääkevalmisteen määräaikaiset turvallisuuskatsaukset Euroopan lääkeviraston julkistaman unionin viitepäiviä ja määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitustiheyttä koskevan luettelon (EURD) mukaisesti, joka esitetään Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EC artiklassa 107c(7) ja julkaistaan Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

- **LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Ei sovelleta.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Bondenza 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ibandronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tabletit sisältävät myös laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
1 kalvopäällysteinen tabletti
3 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Älä imeskele, pureskele tai murskaa tabletteja
Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Kerran kuukaudessa otettava tabletti
Suun kautta

1.kuukausi _/_/3 kalvopäällysteistä tablettia
2.kuukausi _/_/3 kalvopäällysteistä tablettia
3.kuukausi _/_/3 kalvopäällysteistä tablettia

Merkitse päivämäärä muistiin otettuasi tabletin

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/266/003 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/03/266/004 3 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

bondenza 150 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**
Läpipainopakkauksen folio

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bondenza 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ibandronihappo

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Roche Registration Ltd.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Bondenza 3 mg injektioneste, liuos
Ibandronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 3 ml injektionestettä, sisältää 3 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriumkloridia, väkevää etikkahappoa, natriumasetaattinohydraattia, injektionesteisiin käytettävää vettä. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 esitäytetty ruisku + 1 injektioneula
4 esitäytettyä ruiskua + 4 injektioneulaa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ainoastaan laskimoon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVUUDEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/266/005 1 esitöytetty ruisku
EU/1/03/266/006 4 esitöytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[Vapautettu pistekirjoituksesta]

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Bondenza 3 mg injektioneste, liuos
Ibandronihappo
Ainoastaan laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 mg/3 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Bondenza

150 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibandronihappo

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

Bondenzan annosteluakataulun suunnittelu kalenteriin liimattavien tarrojen avulla

1. Mitä Bondenza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bondenzaa
3. Miten Bondenzaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Bondenzan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Bondenza on ja mihin sitä käytetään

Bondenza kuuluu lääkeaineryhmään nimeltään bisfosfonaatit. Sen vaikuttava aine on ibandronihappo. Bondenza voi estää luukatoa estämällä luun hajoamisen ja lisäämällä luumassaa useimmilla Bondenzaa käyttävillä naisilla, vaikka he itse eivät voi nähdä tai tuntea eroa. Bondenza voi vähentää luumurtumia. Tutkimuksissa on todettu selkänikamamurtumien vähenevän mutta ei lonkkamurtumien.

Bondenzaa on määrätty sinulle postmenopausaalisen osteoporoosin hoitoon, koska sinulla on suurentunut murtumariski. Osteoporoosilla tarkoitetaan luiden ohenemista ja haurastumista, joka on yleistä naisilla vaihdevuosisien jälkeen. Vaihdevuosisien aikana naisen munasarjat lopettavat naissukupuolihormonin, estrogeenin, tuotannon. Tämä hormoni auttaa pitämään luuston kunnossa.

Mitä aikaisemmin vaihdevuodet alkavat naisella, sitä suurempi on murtumien riski osteoporoosissa. Muihin murtumien vaaraa lisääviin tekijöihin kuuluvat seuraavat:

- riittämätön kalsiumin ja D-vitamiinin saanti ravinnosta
- tupakointi tai liiallinen alkoholin käyttö
- riittämätön kävely tai muu omaa painoa kannattava liikunta
- perinnöllinen taipumus osteoporoosiin.

Terveelliset elämäntavat maksimoivat hoidostasi saatavan hyödyn. Näihin kuuluvat:

- monipuolinen ruokavalio, joka sisältää riittävästi kalsiumia ja D-vitamiinia
- kävely tai muu painoa kannattava liikunta
- tupakoimattomuus ja liiallisen alkoholin käytön välttäminen

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bondenzaa

Älä käytä Bondenzaa

- jos olet allerginen ibandronihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on tietynlaisia ruokatorven sairauksia kuten ahtauma tai nielemisvaikeus
- jos et voi seistä tai istua pystyasennossa vähintään yhtä tuntia (60 minuuttia)
- **jos sinulla on tai on ollut alhainen veren kalsiumpitoisuus.** Ota yhteys lääkäriisi.

Varoitukset ja varotoimet

Joidenkin henkilöiden tulee olla erityisen varovainen Bondenzan käytössä. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Bondenzaa:

- jos sinulla on häiriöitä kivennäisaineiden aineenvaihdunnassa (kuten D-vitamiinin puutos).
- jos munuaisesi eivät toimi normaalisti.
- jos sinulla on nielemis- tai ruoansulatusongelmia
- jos hampaitasi hoidetaan tai olet menossa hammasleikkaukseen, kerro hammaslääkärillesi, että käytät Bondenzaa.

Sinulle voi tulla ruokatorven ärsytystä, tulehdusta tai haavaumia usein voimakkaiden rintakipuoireiden kanssa, voimakasta kipua ruoan ja/tai juoman nielemisen jälkeen, vaikeaa pahoinvointia tai oksentelua etenkin jos et juo lasillista vettä ja/tai jos menet makuulle tunnin sisällä Bondenza ottamisesta. Jos sinulle tulee näitä oireita, lopeta Bondenzan käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin (ks. kohta 3).

Lapset ja nuoret

Bondenzaa ei pidä antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Bondenza

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä. Erityisesti:

- **Lisäravinteet, jotka sisältävät kalsiumia, magnesiumia, rautaa tai alumiinia.** Ne voivat vaikuttaa Bondenzan tehoon.
- Asetyylibisalisyylihappo ja muut tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit) (mukaan lukien ibuprofeeni, diklofenaakkinatrium ja naprokseeni). Saattavat ärsyttää ruoansulatuskanavaa. Bisfosfonaatit, kuten Bondenza, saattavat myös vaikuttaa samalla tavalla. Tämän vuoksi ole erityisen varovainen käyttäessäsi särkylääkkeitä tai tulehduskipulääkkeitä samanaikaisesti Bondenzan kanssa.

Nieltäsi kuukaustasi Bondenza-tablettisi **odota yksi tunti, ennen kuin otat muita lääkkeitä**, mukaan lukien ruoansulatushäiriöihin käytettävät lääkkeet sekä kalsiumia tai vitamiineja sisältävät valmisteet.

Bondenza ruuan ja juoman kanssa

Älä käytä Bondenzaa ruuan kanssa. Bondenzan teho heikkenee, jos se otetaan samanaikaisesti ruoan kanssa. **Voit juoda vettä mutta et muita juomia** (ks. ”3. Miten Bondenzaa käytetään”).

Raskaus ja imetys

Älä käytä Bondenzaa, jos olet raskaana tai imetät. Imettäminen on lopetettava ennen Bondenzan käytön aloittamista.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voit ajaa ja käyttää koneita. Bondenzalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Bondenza sisältää laktoosia.

Jos lääkäri on kertonut, ettei siedä tai ettei kehosi pysty sulattamaan tiettyjä sokereita (esim. sinulla on galaktoosi-intoleranssi, LAPP-hypolaktasia (saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos) tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö) neuvottele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Bondenzaa käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavanomainen annos on yksi tabletti kuukaudessa.

Kuukausittaisen tabletin ottaminen

On tärkeää noudattaa näitä ohjeita huolellisesti. Niiden tarkoituksena on varmistaa, että Bondenza-tabletti pääsee mahaan nopeasti, jolloin tabletti todennäköisesti aiheuttaa vähemmän ärsytystä.

- **Ota yksi Bondenza 150 mg:n tabletti kuukaudessa.**
- **Valitse yksi päivä kuukaudesta**, joka on helppo muistaa. Voit valita Bondenza-tabletin ottamispäiväksi joko saman päivämäärän (esim. joka kuukauden 1. päivä) tai saman viikonpäivän (esim. joka kuukauden 1. sunnuntai). Valitse itsellesi parhaiten sopiva päivämäärä.
- Ota Bondenza-tabletti **ainakin kuusi tuntia sen jälkeen, kun olet viimeksi syönyt tai juonut jotain**, lukuun ottamatta juomavettä.
- Ota Bondenza-tabletti
 - **heti aamulla noustuasi vuoteesta ja**
 - **ennen kuin syöt tai juot mitään** (tyhjään mahaan).
- **Niele tabletti täyden vesilasillisen** (ainakin 180 ml) **kanssa.**

Älä ota tablettia runsaasti kalsiumia sisältävän veden, hedelmämehun tai minkään muun juoman kanssa. Vähämineraalista pullotettua vettä suositellaan käytettäväksi, jos juomaveden kalsiumpitoisuuden epäillään olevan korkea (kova vesi).

- **Niele tabletti kokonaisena** – älä pureskele tai murskaa sitä äläkä anna sen liueta suussasi.
- Tabletin nauttimisen **seuraavan tunnin (60 minuutin)** aikana
 - **älä mene nukuulle**; jos et ole pystyasennossa (seiso tai istu), osa lääkkeestä saattaa nousta takaisin ruokatorveen.



- **älä syö mitään.**



- **älä juo mitään** (paitsi tarvittaessa juomavettä).
- **älä ota muita lääkkeitä.**

- Tunnin kuluttua voit nauttia päivän ensimmäisen aterian ja juoman. Syötyäsi voit mennä halutessasi uudestaan makuulle ja ottaa muun tarvitsemasi lääkityksen.

Älä ota tablettiasi nukkumaan mennessä äläkä ennen kuin nouset aamulla ylös.

Bondenzan käytön jatkaminen

On tärkeää ottaa Bondenzaa joka kuukausi niin kauan kuin lääkärisi määrää.

Bondenza hoitaa osteoporoosia ainoastaan niin kauan kuin lääkkeen käyttöä jatketaan.

Jos käytät enemmän Bondenzaa kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut enemmän kuin yhden tabletin, **juo täysi lasillinen maitoa ja ota heti yhteyttä lääkäriin.**

Älä koeta oksentaa, äläkä mene makuulle – tämä voi ärsyttää ruokatorvea.

Jos unohdat ottaa Bondenzan

Jos unohdat ottaa tabletin sovittuna aamuna, **älä** ota tablettia myöhemmin päivällä vaan katso kalenteristasi milloin seuraava annos on suunniteltu otettavaksi:

Jos seuraava annos on 1-7 päivän kuluessa...

Odota sovittuun päivään ennen kuin otat tabletin ja ota se normaalisti. Sen jälkeen jatka tabletin ottamista kerran kuukaudessa kalenteriisi merkityn aikataulun mukaisesti.

Jos seuraava annos on yli 7 päivän kuluttua...

Ota tabletti seuraavana aamuna. Sen jälkeen jatka tabletin ottamista kerran kuukaudessa kalenteriisi merkityn aikataulun mukaisesti.

Älä koskaan ota kahta tablettia saman viikon aikana.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan saa niitä.

Ota yhteys sairaanhoitajaan tai lääkäriin, jos havaitset yhdenkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä voit tarvita kiireellistä lääkinnällistä hoitoa:

Yleinen (yli yhdellä potilaalla sadasta)

- flunssan kaltaiset oireet kuten kuume, vilunväreet, epämiellyttävä olo, uupumus, luukipu ja kipeät lihakset ja nivelet. Keskustele hoitajan tai lääkärin kanssa, jos oireet tulevat hankaliksi tai jos ne kestävät useampien päivien ajan
- ihottuma. Sinulla saattaa olla allerginen reaktio lääkettä kohtaan.

Melko harvinainen (alle yhdellä potilaalla sadasta)

- vaikea rintakipu, kova kipu ruoan tai juoman nauttimisen jälkeen, vaikea pahoinvointi tai oksentelu, nielemisvaikeus. Sinulla voi olla vaikea ruokatorven tulehdus, mahdollisesti haavoja tai ruokatorven kuroumia.

Harvinainen (alle yhdellä potilaalla tuhannesta)

- kutina, kasvojen, huulien, kielen ja nielun turvotus, johon liittyy hengitysvaikeutta.
- jatkuvaa silmäkipua ja -tulehdusta.
- uutta kipua, heikkoutta tai muutoin epämiellyttävää oloa reidessä, lonkassa tai nivusissa. Tällaiset oireet saattavat olla varhaisia merkkejä mahdollisesta epätavallisesta reisiluun murtumasta.

Hyvin harvinainen (alle yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta)

- särkyä tai kipua suussa tai leukaluussa. Oireet saattavat olla varhaisia merkkejä vaikeasta leukaluun sairaudesta (leukaluun osteonekroosi eli kuollut luukudos).
- vakava, mahdollisesti hengenvaarallinen allerginen reaktio.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia

Yleinen (yli yhdellä potilaalla sadasta)

- päänsärky
- närästys, kipua nieltäessä, mahakipu (voi johtua mahatulehduksesta), ruoansulatusvaivat, pahoinvointi, ripuli (löysä uloste)
- lihaskouristukset, jäykkyyttä nivelissä ja raajoissa

Melko harvinainen (alle yhdellä potilaalla sadasta)

- huimaus
- ilmavaivat (pieru, turvotuksen tunne)
- selkäkipu
- väsymyksen ja uupumuksen tunne

Harvinainen (alle yhdellä potilaalla tuhannesta)

- pohjukaissuolen (suolen alkuosa) tulehduksen aiheuttama vatsakipu
- nokkosihottuma

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekin henkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Bondenzan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Ei erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("Käyt.viim.") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Bondenza sisältää

- Vaikuttava aine on ibandronihappo. Yksi tabletti sisältää 150 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).
- Muut aineet ovat:

Tabletin ydin: laktoosimonohydraatti, povidoni, mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, steariinihappo, vedetön kolloidinen piidioksidi.

Tabletin päällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), talkki, makrogoli 6000.

Bondenzen kuvaus ja pakkauskoot

Bondenza-tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, pitkänomaisia tabletteja, joissa merkintä ”BNVA” toisella puolella ja ”150” toisella. Tabletit on pakattu läpipainopakkauksiin. Pakkauskoot: 1 ja 3 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 112 401

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Faes Farma, S.A.
Tel: +34 - 94 481 83 00

Portugal

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

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Tel: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

G.A Stamatis & Co.(Cyprus) Ltd

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 67 039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu>.

MUISTUTUSTARRAN TEKSTI

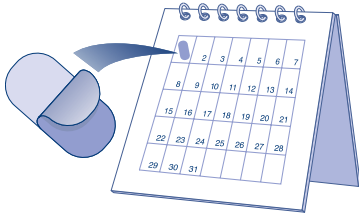
BONDENZA-TABLETIN ANNOSTELUAIKATAULUN SUUNNITTELEMINEN

Bondenzan annostus on yksi tabletti kuukaudessa. Valitse kuukauden päivä, joka on helppo muistaa:

- joko sama päivämäärä (esim. kuukauden 1. päivä)
- tai sama viikonpäivä (esim. kuukauden 1. sunnuntai).

Merkitse tarroilla päivämäärät kalenteriisi.

Otettuasi tabletin laita rasti tarrassa olevaan ruutuun.



TARRAT KALENTERIISI

Kuukausitabletti

Kuukausitabletti

Kuukausitabletti

Bondenza

Bondenza

Bondenza

On tärkeää ottaa Bondenza joka kuukausi.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Bondenza 3 mg injektioneste, liuos esitäftetyssä ruiskussa ibandronihappo

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Bondenza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bondenzaa
3. Miten Bondenzaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Bondenzan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Bondenza on ja mihin sitä käytetään

Bondenza kuuluu lääkeaineryhmään nimeltään bisfosfonaatit. Sen vaikuttava aine on ibandronihappo. Bondenza voi estää luukatoa estämällä luun hajoamisen ja lisäämällä luumassaa useimmilla Bondenzaa käyttävillä naisilla, vaikka he itse eivät voi tuntea eroa. Bondenza voi vähentää luumurtumia. Tutkimuksissa on todettu selkänikamamurtumien vähenevän mutta ei lonkkamurtumien.

Bondenza 3 mg injektioneste esitäftetyssä ruiskussa annetaan injektiona laskimoon, ja sen voivat antaa vain hoitoalan ammattilaiset. **Älä pistä Bondenzaa itse.**

Bondenzaa on määrätty sinulle postmenopausaalisen osteoporoosin hoitoon, koska sinulla on suurentunut murtumariski. Osteoporoosilla tarkoitetaan luiden ohenemista ja haurastumista, joka on yleistä naisilla vaihdevuosien jälkeen. Vaihdevuosien aikana naisen munasarjat lopettavat naissukupuolihormonin, estrogeenin, tuotannon. Tämä hormoni auttaa pitämään luuston kunnossa. Mitä aikaisemmin vaihdevuodet alkavat naisella, sitä suurempi on murtumien riski osteoporoosissa.

Muihin murtumien vaaraa lisääviin tekijöihin kuuluvat seuraavat:

- riittämätön kalsiumin ja D-vitamiinin saanti ravinnosta
- tupakointi tai liiallinen alkoholin käyttö
- riittämätön kävely tai muu omaa painoa kannattava liikunta
- perinnöllinen taipumus osteoporoosiin.

Terveelliset elämäntavat maksimoivat hoidostasi saatavan hyödyn. Näihin kuuluvat:

- monipuolinen ruokavalio, joka sisältää riittävästi kalsiumia ja D-vitamiinia
- kävely tai muu painoa kannattava liikunta
- tupakoimattomuus ja liiallisen alkoholin käytön välttäminen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bondenzaa

Älä käytä Bondenzaa

- jos sinulla on tai on ollut alhainen veren kalsiumpitoisuus. Ota yhteys lääkäriisi.
- jos olet allerginen ibandronihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)

Varoitukset ja varotoimet

Joidenkin potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta, kun käytetään Bondenzaa.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Bondenzaa:

- jos sinulla on tai on joskus ollut jokin munuaissairaus tai munuaisten vajaatoiminta tai jos olet tarvinnut dialyysihoitoa tai sinulla on jokin muu sairaus, joka voi vaikuttaa munuaisten toimintaan
- jos sinulla on häiriöitä kivennäisaineiden aineenvaihdunnassa (kuten D-vitamiinin puutos).
- jos sinun on käytettävä kalsium- ja D-vitamiinivalmisteita Bondenzaa saadessasi. Kerro lääkärillesi, ettei voi käyttää näitä valmisteita.
- jos hampaitasi hoidetaan tai olet menossa hammasleikkaukseen, kerro hammaslääkärillesi, että käytät Bondenzaa.
- jos sinulla on sydänsairauksia ja lääkäri suosittelee rajoittamaan päivittäistä nestemäärää.

Vakavia, joskus kuolemaan johtaneita allergisia reaktioita on raportoitu ibandronihappoa laskimoon saaneilla potilailla.

Jos sinulle tulee joku seuraavista oireista: hengenahdistus/hengitysvaikeus, kuristava olo kurkussa, kielen turpoaminen, huimaus, tajunnan menettämisen tunne, kasvojen punoitus tai turpoaminen, ihottumaa kehossa, pahoinvointi tai oksentelu, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hoitajaan (ks. kohta 4).

Lapset ja nuoret

Bondenzaa ei pidä antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Bondenza

Kerro lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Sinulle ei pidä antaa Bondenzaa, jos olet raskaana tai jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi. Jos imetät, imettäminen on lopettava ennen Bondenzan antamista.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voit ajaa ja käyttää koneita. Bondenzalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Bondenza sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos (3 ml) eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Bondenzaa käytetään

Bondenza-injektionesteen suositeltu annos on 3 mg (1 esitäytetty ruisku) pistoksena laskimoon 3 kuukauden välein.

Laskimoon annettavan Bondenza-pistoksen voi antaa vain lääkäri tai pätevä/koulutettu hoitohenkilökunta. Älä pistä Bondenza-injektiota itse.

Bondenza injektioneste voidaan antaa vain laskimoon. Sitä ei saa antaa muualle elimistöön.

Bondenzan käytön jatkaminen

Jotta hoidosta voidaan saada paras mahdollinen hyöty, on tärkeää, että pistosten antamista jatketaan 3 kuukauden välein niin kauan kuin lääkärisi on määrännyt.

Bondenza tehoaa osteoporoosiin vain niin kauan kuin jatkat hoitoa, vaikka et voi nähdä etkä tuntea eroa.

Sinun on myös otettava kalsium- ja D-vitamiinivalmisteita lääkärisi ohjeiden mukaisesti.

Jos Bondenzaa annetaan liikaa

Veren kalsium-, fosfori- tai magnesiumarvot voivat laskea. Lääkärisi saattaa ryhtyä toimenpiteisiin näiden muutosten korjaamiseksi ja antaa näitä kivennäisaineita pistoksina.

Jos Bondenza-annos jää väliin

Sinun tulisi sopia uusi vastaanottoaika, jotta saat seuraavan pistoksesi mahdollisimman pian. Palaa tämän jälkeen takaisin 3 kuukauden välein annettaviin pistoksiin viimeisimmästä pistospäivästä laskien.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan saa niitä.

Ota yhteys sairaanhoitajaan tai lääkäriin, jos havaitset yhdenkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä voit tarvita kiireellistä lääkinnällistä hoitoa:

Yleinen (yli yhdellä potilaalla sadasta)

- flunssan kaltaiset oireet kuten kuume, vilunväreet, epämiellyttävä olo, uupumus, luukipu ja kipeät lihakset ja nivelet. Keskustele hoitajan tai lääkärin kanssa, jos oireet tulevat hankaliksi tai jos ne kestävät useampien päivien ajan
- ihottuma. Sinulla saattaa olla allerginen reaktio lääkettä kohtaan.

Harvinainen (alle yhdellä potilaalla tuhannesta)

- kutina, kasvojen, huulien, kieleen ja nielun turvotus, johon liittyy hengitysvaikeutta.
- jatkuvaa silmäkipua ja tulehdusta (jos pitkittyy)
- uutta kipua, heikkoutta tai muuten epämurkavaa oloa reidessäsi, lonkassasi tai nivusissasi. Tällaiset oireet saattavat olla varhaisia merkkejä mahdollisesta epätavallisesta reisiluun murtumasta

Hyvin harvinainen (alle yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta)

- särkyä tai kipua suussa tai leukaluussa. Oireet saattavat olla varhaisia merkkejä vaikeasta leukaluun sairaudesta (leukaluun osteonekroosi eli kuollut luukudos).
- vakava, mahdollisesti hengenvaarallinen allerginen reaktio (ks. kohta 2).

Muita mahdollisia haittavaikutuksia

Yleinen (yli yhdellä potilaalla sadasta)

- päänsärky
- mahakipu (kuten mahatulehdus), ruoansulatusvaivat, pahoinvointi, ripuli (löysä uloste) tai ummetus
- kipua lihaksissa, nivelissä tai selässä
- väsymyksen ja uupumuksen tunne

Melko harvinainen (alle yhdellä potilaalla sadasta)

- laskimotulehdus
- kipu tai vaurio pistokohdassa
- luukipu
- heikkouden tunne

Harvinainen (alle yhdellä potilaalla tuhannesta)

- nokkosihottuma

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Bondenzan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja ruiskussa olevan viimeisen käyttöpäivän ("Käyt. viim.") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pistoksen antajan on heitettävä pois käyttämättä jäänyt liuos ja pantava käytetty ruisku ja injektioneula asianmukaiseen keräysastiaan.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Bondenza sisältää

- Vaikuttava aine on ibandronihappo. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 3 mg ibandronihappoa 3 ml:ssa injektioneustettä (natriummonohydraattina).
- Muut aineet ovat natriumkloridi, etikkahappo, natriumasetaattitrihydraatti ja injektioneustiin käytettävä vesi.

Bondenzan kuvaus ja pakkauuskoot

Bondenza 3 mg injektioneusti esitäytetyssä ruiskussa on kirkasta väritöntä liuosta. Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 3 ml injektioneustettä. Bondenzaa on saatavana joko 1 injektioneulan ja 1 esitäytetyn ruiskun tai 4 injektioneulan ja 4 esitäytetyn ruiskun pakkauksissa.

Kaikkia pakkauuskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Iso-Britannia.

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 112 401

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Faes Farma, S.A.

Tel: +34 - 94 481 83 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Tel: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

G.A Stamatis & Co.(Cyprus) Ltd

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 67 039831

United Kingdom

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

TIETOA HOITOALAN AMMATTILAISILLE

Ks. lisätietoja valmisteyhteenvedosta.

Bondenza 3 mg injektionesteen esitäytetyssä ruiskussa antaminen laskimoon:

Bondenza 3 mg injektioneste esitäytetyssä ruiskussa annetaan injektiona laskimoon 15 - 30 sekunnin kuluessa.

Liuos ärsyttää kudoksia, ja siksi laskimonsisäisen antoreitin ehdoton noudattaminen on tärkeää. Jos injektio annetaan vahingossa laskimoa ympäröiviin kudoksiin, pistokohdan paikallista ärsytystä, kipua ja tulehtumista voi esiintyä.

Bondenza 3 mg injektionestettä esitäytetyssä ruiskussa **ei saa** sekoittaa kalsiumia sisältävien liuosten (kuten Ringer-laktaattiliuoksen, kalsiumhepariinin) eikä muiden laskimoon annettavien lääkevalmisteiden kanssa. Jos Bondenza annetaan jo olemassa olevan infuusionen kautta, infusoitava liuos voi olla vain joko isotonista fysiologista suolaliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta.

Annos on jäänyt väliin:

Jos annos jää väliin, injektio on annettava niin pian kuin se on järjestettävissä. Seuraavat injektiot on ajoitettava tämän jälkeen aina 3 kuukauden päähän edellisestä injektiosta.

Yliannostus:

Käytettävissä ei ole spesifistä tietoa Bondenzan yliannostuksen hoidosta.

Tähän lääkeaineryhmään kuuluvien valmisteiden yliannostuksesta saatujen tietojen perusteella yliannostus laskimoon voi aiheuttaa hypokalsemiamia, hypofosfatemiaa ja hypomagnesemiaa, joka voi aiheuttaa parestesiaa. Vaikeissa tapauksissa voi olla tarpeen antaa infuusiona laskimoon sopivina annoksina kalsiumglukonaattia, kalsiumia tai natriumfosfaattia ja magnesiumsulfaattia.

Yleisohje:

Kuten muutkin laskimoon annettavat bisfosfonaatit Bondenza 3 mg injektioneste esitäytetyssä ruiskussa voi aiheuttaa ohimenevää seerumin kalsiumarvojen laskua.

Hypokalsemia ja muut luu- ja mineraaliaineenvaihdunnan häiriöt on tutkittava ja hoidettava tehokkaasti ennen laskimoon annettavien Bondenza-injektoiden aloittamista. Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on tärkeää kaikille potilaille. Kaikkien potilaiden on saatava kalsium- ja D-vitamiinilisä.

Jos potilaalla on jokin muu samanaikainen sairaus tai potilas käyttää lääkevalmisteita, jotka voivat vaikuttaa haitallisesti munuaisiin, hänen tilaansa on seurattava hoidon aikana säännöllisesti hyvää kliinistä menettelytapaa noudattaen.

Käyttämätön injektioliuos, ruisku ja injektioneula on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.