LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bonviva 150 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).

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

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

Bonviva 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 Bonviva 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 kestoa osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Yksittäisen potilaan Bonviva-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
Bonvivan 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 Bonviva-valmistetta alle 18-vuotiaille lapsille. Bonvivaa 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 Bonviva-tabletin ottamisesta on kulunut 1 tunti.
- Bonviva on otettava ainoastaan veden 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 Bonviva-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 Bonvivaa 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 haittavaikutuksien 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 Bonvivan 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
Bonviva-valmistetta osteoporoosin hoitoon saavilla potilailla on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen hyvin harvoin leukaluun osteonekroosia (ks. kohta 4.8).

Jos potilaan suussa on parantumattomia avoimia pehmytkudosvaurioita, hoidon tai uuden hoitojakson aloittamista pitää siirtää myöhemmäksi.

Jos potilaalla on muita samanaikaisia riskitekijöitä, hammastarkastusta ja ehkäisevää hammashoitoa sekä yksilöllistä hyöty–riski-arviota suositellaan ennen Bonviva-hoidon aloittamista.

Leukaluun osteonekroosin kehittymisen riskin arvioinnissa pitää ottaa huomioon seuraavat riskitekijät:
- luun resorptiota estävän lääkevalmisteen teho (riski on suurempi erittäin tehokkaiden yhdisteiden käytössä), antoreitti (riski on suurempi parenteraalisen annon yhteydessä) ja luun resorptioon vaikuttavan hoidon kumulatiivinen annos
- syöpä, muut samanaikaiset sairaudet (esim. anemia, veren hyytymishäiriöt, infektiot), tupakointi
- muu samanaikainen hoito: kortikosteroidit, solunsalpaajahoito, angiogeneesin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito
- huono suuhygienia, periodontaaliset sairaudet, huonosti sopivat hammasproteesit, aiemmat hammassairaudet, invasiiviset hammastoimenpiteet, esim. hampaanpoisto.

Potilaita pitää kehottaa huolehtimaan hyvästä suuhygieniasta, käymään hammastarkastuksissa säännöllisesti ja ilmoittamaan heti Bonviva-hoidon aikana suussa havaitsemistaan oireista, kuten hampaan liikkumisesta, kivusta tai turpoamisesta, eritevuodosta tai haavaumista, jotka eivät parane. Invasiivisia hammastoimenpiteitä tulee tehdä hoidon aikana vain tarkan harkinnan jälkeen ja niiden tekemistä juuri ennen Bonviva-valmisteen antamista tai pian sen jälkeen pitää välttää.

Jos potilaalle kehittyy leukaluun osteonekroosi, potilaan hoitosuunnitelma pitää tehdä hoitavan lääkärin ja leukaluun osteonekroosin hoitoon perehtyneen hammaslääkärin tai suukirurgin tiiviissä yhteistyössä. Bonviva-hoidon keskeyttämistä tilapäisesti pitää harkita, kunnes leukaluun osteonekroosi paranee ja jos mahdollista, kunnes siihen liittyviä riskitekijöitä on saatu vähennettyä.

Korvakäytävän osteonekroosi
Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu bisfosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos bisfosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

Epätyypilliset reisiluun murtumat
Epätyypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia 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 traumaa, 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 viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämispäätöksen 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 (ks. kohta 4.8).

Epätyypilliset muiden pitkien luiden murtumat
Epätyypillisiä muiden pitkien luiden, kuten kyynärluun ja sääriluun, murtumia on myös raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista hoitoa. Epätyypillisten reisiluun murtumien tavoin näitä murtumia tapahtuu hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, ja jotkut potilaat voivat kokea prodromaalista kipua ennen niiden muuttumista täydellisiksi murtumiksi. Kyynärluun murtumissa tämä voi liittyä toistuvaan kävelyn apuvälineiden käytön aiheuttamaan rasituskuormaan (ks. kohta 4.8).

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

Galaktoosi-intoleranssi
Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. 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 Bonvivan imeytymistä; tämä havainto on yhdenmukainen eläinkokeiden kanssa. Tämän vuoksi potilaiden pitää olla syömättä/juomatta yön yli (ainakin 6 tuntia) ennen Bonvivan nauttimista ja jatkaa paastoamista yhden tunnin ajan Bonvivan 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 metaboloidu 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 Bonvivan imeytymistä. Tämän vuoksi potilaiden ei pidä ottaa muita lääkkeitä ainakaan 6 tuntiin ennen Bonvivan nauttimista, eikä tuntiin Bonvivan ottamisen jälkeen.

Asetyylisalisyylihappo ja tulehduskipulääkkeet
Koska asetyylisalisyylihapon, tulehduskipulääkkeiden ja bisfosfonaattien käyttöön liittyy maha-suolikanavan ärsytystä, näiden samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen (ks. kohta 4.4).

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 ruoansulatuskanavan 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 mahahapon happamuuden vähenemisen vuoksi. Tämä lisäys on kuitenkin ibandronihapon normaalin biologisen hyötyosuuden vaihtelurajoissa, joten annoksen muutosta ei pidetä tarpeellisena, kun Bonvivaa annetaan yhdessä H2-salpaajan tai muiden mahahapon pH:ta nostavien lääkeaineiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Bonviva on tarkoitettu vain postmenopausaalisille naisille eivätkä hedelmällisessä iässä olevat naiset saa käyttää sitä.
Ibandronihapon käytöstä raskauden aikana ei ole olemassa riittävästi tietoja. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet jonkinasteista lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisillä ei tunneta.
Bonvivaa ei pidä käyttää raskauden aikana.

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

Hedelmällisyys
Ibandronihapon vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Ibandronihappo heikensi rottien hedelmällisyyttä oraalisissa 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 Bonvivalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista
Vakavimpia raportoituja haittavaikutuksia ovat anafylaktinen reaktio/sokki, reisiluun epätyypilliset murtumat, leukaluun osteonekroosi, maha-suolikanavan ärsytys ja silmätulehdus (ks. kohta Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus ja kohta 4.4).
Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat 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 lueteltu kaikki tiedossa olevat haittavaikutukset. 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) Bonvivan 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 Bonvivaa 150 mg kerran kuukaudessa. Useimmat haittavaikutukset eivät vaatineet hoidon keskeyttämistä.

Alla luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

Elinjärjestelmä	**Yleinen**	**Melko harvinainen**	**Harvinainen**	**Hyvin harvinainen**	
Immuunijärjestelmä		Astman paheneminen	Yliherkkyysreaktio	Anafylaktinen reaktio/sokki*†	
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus		hypokalsemia†			
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 kudos	Kutina		Angioedeema, kasvojen turvotus, urtikaria	Stevens-Johnsonin oireyhtymä†, erythema multiforme†, rakkulainen dermatiitti†	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky, lihaskipu, tuki- ja liikuntaelinten kipu, lihaskouristus, tuki- ja liikuntaelinten jäykkyys	Selkäkipu	Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat	Leukaluun osteonekroosi *† Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) †	Epätyypilliset muiden pitkien luiden kuin reisiluun murtumat
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Influenssan kaltainen sairaus*	Uupumus			

* Katso lisätietoa alla
† Havaittu markkinoilletulon jälkeen.

<u>Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus</u>

<u>Ruoansulatuskanavan haittavaikutukset</u>

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 Bonvivaa 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
Leukaluun osteonekroositapauksia on raportoitu lähinnä syöpäpotilailla, jotka käyttävät luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten ibandronihappoa (ks. kohta 4.4.) Leukaluun osteonekroositapaukset on raportoitu ibandronihapon markkinoille tulon jälkeen.4).

Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat
Vaikka patofysiologia on epävarma, epidemiologisten tutkimusten näyttö viittaa siihen, että epätyypillisten subtrokanteeristen ja diafyseaalisten reisiluun murtumien riski suurenee pitkäaikaisessa postmenopausaalisen osteoporoosin bisfosfonaattihoidossa erityisesti 3–5 vuoden käytön jälkeen. Epätyypillisten pitkien luiden subtrokanteeristen ja diafyseaalisten murtumien absoluuttinen riski (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) pysyy erittäin pienenä.

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Bonvivan 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, gastriittia tai haavaumia) tai hypokalsemiaa. Maitoa tai antasideja tulisi käyttää Bonvivan 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 typpeä 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 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 (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 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 deoksipyridinoliinin ja tyypin I kollageenin ristisidoksia sisältävän N-telopeptidin (NTX), pitoisuuksien laskua virtsassa.

Faasi I:n bioekvivalenssitutkimuksessa 72:lle postmenopausaaliselle naiselle annettiin kaikkiaan neljä 150 mg:n annosta peroraalisesti 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 kolmannesta ja neljännestä 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.

<u>Bonviva 150 mg kerran kuukaudessa</u>

<u>Luun mineraalitiheys (BMD)</u>
Kaksivuotisessa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (BM 16549) osteoporoosia sairastavilla, postmenopausaalisilla naisilla (lannerangan BMD oli 2,5 SD (T-score) luun huipputiheyttä pienempi. Bonvivan 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)	Bonviva 150 mg kerran kuukaudessa (N=320)	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (N=294)	Bonviva 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 prospektiivisessa analyysissä Bonviva 150 mg:n kuukausiannostelu osoittautui paremmaksi kuin ibandronihapon 2,5 mg:n päivittäisannostelu yhden (p = 0,002) ja kahden (p < 0,001) vuoden kohdilla.

Bonviva 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) Bonviva 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) Bonviva 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.

<u>Luun aineenvaihduntaa kuvaavat biokemialliset merkkiaineet</u>
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 Bonvivan 150 mg:n kuukausiannostuksen olettaa olevan vähintään yhtä tehokas estämään murtumia kuin ibandronihapon 2,5 mg:n päiväannostuksen.

<u>Ibandronihappo 2,5 mg kerran päivässä</u>

Kolme vuotta kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa murtumien estotutkimuksessa (MF 4411, taulukko 3) havaittiin tilastollisesti merkitsevä ja lääketieteellisesti

merkityksellinen väheneminen uusien nikamaluhistumien ja kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuudessa. 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 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 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 nikamaluhistumien suhteellisen riskin väheneminen		62 % (40,9; 75,1)
Uusien nikamaluhistumien 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 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 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 trokantterialue 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)
Bonvivaa 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 aamiaisen 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 eliminoituu 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 määrityksen 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.

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

<u>Farmakokinetiikka erityistapauksissa</u>

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 siedettävyys ei vähentynyt altistuksen kasvaessa. Rajallisesta kliinisestä kokemuksesta johtuen Bonvivaa 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 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)
Bonvivan 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 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 (F_1) kehityksessä ekstrapoloitaessa altistus ainakin 35-kertaiseksi ihmisen altistukseen verrattuna. Rotilla tehdyissä oraalisissa 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 (E 171)
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

Bonviva 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

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. helmikuuta 2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. joulukuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bonviva 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 kohonnut murtumariski (ks. kohta 5.1). Nikamamurtumien riskin on osoitettu vähentyvän. Tehoa ei ole osoitettu reisiluun kaulan murtumissa.

4.2 Annostus ja antotapa

Bonviva-hoitoa saaville potilaille pitää antaa pakkausseloste ja potilaskortti.

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 injektiosta.

Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoa osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Yksittäisen potilaan Bonviva-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
Bonviva-injektionesteen käyttöä 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, 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 µmol/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 Bonviva-valmistetta alle 18-vuotiaille lapsille. Bonvivaa ei ole tutkittu tällä potilasryhmällä (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa
Laskimoon 15–30 sekunnin kestoisena injektiona kolmen kuukauden välein.

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 Bonviva-injektiota anneta valtimoon eikä laskimoa ympäröiviin kudoksiin, missä se voi aiheuttaa kudosvaurioita.

Hypokalsemia
Kuten muutkin laskimoon annosteltavat bisfosfonaatit, myös Bonviva voi aiheuttaa hetkellisen seerumin kalsiumarvojen laskun.
Hypokalsemia pitää korjata ennen kuin Bonviva-injektiohoito aloitetaan. Muut luuston ja kivennäisaineiden aineenvaihduntahäiriöt pitää myös hoitaa tehokkaasti ennen Bonviva-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 Bonvivaa 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 munuaisiin, hänen tilaansa on seurattava hoidon aikana säännöllisesti hyvää kliinistä menettelytapaa noudattaen.

Vähäisestä kliinisestä kokemuksesta johtuen Bonviva-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
Bonviva-valmistetta osteoporoosin hoitoon saavilla potilailla on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen hyvin harvoin leukaluun osteonekroosia (ks. kohta 4.8).

Jos potilaan suussa on parantumattomia avoimia pehmytkudosvaurioita, hoidon tai uuden hoitojakson aloittamista pitää siirtää myöhemmäksi.

Jos potilaalla on muita samanaikaisia riskitekijöitä, hammastarkastusta ja ehkäisevää hammashoitoa sekä yksilöllistä hyöty–riski-arviota suositellaan ennen Bonviva-hoidon aloittamista.

Leukaluun osteonekroosin kehittymisen riskin arvioinnissa pitää ottaa huomioon seuraavat riskitekijät:
- luun resorptiota estävän lääkevalmisteen teho (riski on suurempi erittäin tehokkaiden yhdisteiden käytössä), antoreitti (riski on suurempi parenteraalisen annon yhteydessä) ja luun resorptioon vaikuttavan hoidon kumulatiivinen annos
- syöpä, muut samanaikaiset sairaudet (esim. anemia, veren hyytymishäiriöt, infektiot), tupakointi
- muu samanaikainen hoito: kortikosteroidit, solunsalpaajahoito, angiogeneesin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito
- huono suuhygienia, periodontaaliset sairaudet, huonosti sopivat hammasproteesit, aiemmat hammassairaudet, invasiiviset hammastoimenpiteet, esim. hampaanpoisto.

Potilaita pitää kehottaa huolehtimaan hyvästä suuhygieniasta, käymään hammastarkastuksissa säännöllisesti ja ilmoittamaan heti Bonviva-hoidon aikana suussa havaitsemistaan oireista, kuten hampaan liikkumisesta, kivusta tai turpoamisesta, eritevuodosta tai haavaumista, jotka eivät parane. Invasiivisia hammastoimenpiteitä tulee tehdä hoidon aikana vain tarkan harkinnan jälkeen ja niiden tekemistä juuri ennen Bonviva-valmisteen antamista tai pian sen jälkeen pitää välttää.

Jos potilaalle kehittyy leukaluun osteonekroosi, potilaan hoitosuunnitelma pitää tehdä hoitavan lääkärin ja leukaluun osteonekroosin hoitoon perehtyneen hammaslääkärin tai suukirurgin tiiviissä yhteistyössä. Bonviva-hoidon keskeyttämistä tilapäisesti pitää harkita, kunnes leukaluun osteonekroosi paranee ja jos mahdollista, kunnes siihen liittyviä riskitekijöitä on saatu vähennettyä.

Korvakäytävän osteonekroosi
Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu bisfosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos bisfosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

Epätyypilliset reisiluun murtumat
Epätyypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia 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 traumaa, 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 viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämispäätöksen 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 (ks. kohta 4.8).

Epätyypilliset muiden pitkien luiden murtumat
Epätyypillisiä muiden pitkien luiden, kuten kyynärluun ja sääriluun, murtumia on myös raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista hoitoa. Epätyypillisten reisiluun murtumien tavoin näitä murtumia tapahtuu hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, ja jotkut potilaat voivat kokea prodromaalista kipua ennen niiden muuttumista täydellisiksi murtumiksi. Kyynärluun murtumissa tämä voi liittyä toistuvaan kävelyn apuvälineiden käytön aiheuttamaan rasituskuormaan

(ks. kohta 4.8).

Bonviva 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 -isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450 -järjestelmää rotilla (ks. kohta 5.2). Ibandronihappo eliminoituu vain erittymällä munuaisten kautta, eikä se metaboloidu elimistössä

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Bonviva on tarkoitettu vain postmenopausaalisille naisille eivätkä hedelmällisessä iässä olevat naiset saa käyttää sitä.
Ibandronihapon käytöstä raskauden aikana ei ole olemassa riittävästi tietoja. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet jonkinasteista lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisillä ei tunneta.
Bonvivaa ei pidä käyttää raskauden aikana.

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

Hedelmällisyys
Ibandronihapon vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Ibandronihappo heikensi rottien hedelmällisyyttä oraalisissa 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 Bonvivalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista
Vakavimpia raportoituja haittavaikutuksia ovat anafylaktinen reaktio/sokki, reisiluun epätyypilliset murtumat, leukaluun osteonekroosi ja silmätulehdus (ks. kohta Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus ja kohta 4.4). Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat 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. kappale ”influenssan kaltainen sairaus”).

Taulukoitu haittavaikutusluettelo
Taulukossa 1 on lueteltu kaikki tiedossa olevat haittavaikutukset. 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 Bonviva-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 Bonvivaa annettiin 3 mg:n injektioina kolmen kuukauden

välein. Haittavaikutukset olivat pääasiassa lieviä tai kohtalaisia. Useimmat haittavaikutukset eivät vaatineet hoidon keskeyttämistä.

Alla luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

Elinjärjestelmä	**Yleinen**	**Melko harvinainen**	**Harvinainen**	**Hyvin harvinainen**	
Immuunijärjestelmä		Astman paheneminen	Yliherkkyysreaktio	Anafylaktinen reaktio/sokki*†	
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus		hypokalsemia†			
Hermosto	Päänsärky				
Silmät			Silmätulehdus *†		
Verisuonisto		Laskimotulehdus/ laskimontukkotulehdus			
Ruoansulatuselimistö	Gastriitti, dyspepsia, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ummetus				
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina		Angioedeema, kasvojen turvotus/edeema, urtikaria	Stevens-Johnsonin oireyhtymä†, erythema multiforme†, rakkulainen dermatiitti†	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky, lihaskipu, tuki- ja liikuntaelinten kipu, selkäkipu	Luukipu	Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat †	Leukaluun osteonekroosi *† Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) †	Epätyypilliset muiden pitkien luiden kuin reisiluun murtumat
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Influenssan kaltainen sairaus*, uupumus	Reaktio pistoskohdassa, astenia			

* Katso lisätietoa alla
† Havaittu markkinoilletulon jälkeen.

<u>Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus</u>

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

Leukaluun osteonekroosi
Leukaluun osteonekroositapauksia on raportoitu lähinnä syöpäpotilailla, jotka käyttävät luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten ibandronihappoa (ks. kohta 4.4.) Leukaluun osteonekroositapaukset on raportoitu ibandronihapon markkinoille tulon jälkeen).

Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat
Vaikka patofysiologia on epävarma, epidemiologisten tutkimusten näyttö viittaa siihen, että epätyypillisten subtrokanteeristen ja diafyseaalisten reisiluun murtumien riski suurenee pitkäaikaisessa postmenopausaalisen osteoporoosin bisfosfonaattihoidossa erityisesti 3–5 vuoden käytön jälkeen. Epätyypillisten pitkien luiden subtrokanteeristen ja diafyseaalisten murtumien absoluuttinen riski (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) pysyy erittäin pienenä.

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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Bonvivan 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 typpeä 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 kiihtynyttä luun vaihtumisnopeutta postmenopausaalisilla naisilla kohti premenopausaalista 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 jaksoittaisen (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 ristisidoksia sisältävien N-telopeptidien (NTX), pitoisuuksien laskua virtsassa.

Postmenopausaalisten naisten hoidossa käytetyt päivittäiset ja jaksoittaiset (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 estävää vaikutukseen.

Laskimoon annetut Bonviva-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 Bonviva-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.

<u>Bonviva 3 mg:n injektioina 3 kuukauden välein</u>

<u>Luun mineraalitiheys (BMD)</u>

Kaksivuotisessa satunnaistetussa monikeskus-kaksoissokkovertailussa (”non-inferiority study”) (BM16550) 3 kuukauden välein laskimoon annetut 3 mg:n Bonviva-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 trokantterin alueella (taulukko 2).

Taulukko 2: Lannerangan, koko lonkan, reisiluun kaulan ja trokantterin BMD:n suhteellinen muutos (keskiarvo) lähtötasosta yhden vuoden (primaarinen analyysi) ja kahden vuoden hoidon jälkeen (per-protocol-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)	Bonviva 3 mg:n injektioina 3 kuukauden välein (n = 365)	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 334)	Bonviva 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, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
Trokantterin 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 Bonviva-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 Bonviva ehkäisee murtumia vähintään yhtä tehokkaasti, kun se annetaan 3 mg:n injektioina laskimoon 3 kuukauden välein, kuin jos ibandronihappoa 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 nikamaluhistumien 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 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 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 % 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 nikamaluhistumien suhteellisen riskin väheneminen		62 % (40,9; 75,1)
Uusien nikamaluhistumien 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)

	Plasebo (n = 974)	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 977)
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 trokantterialue 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)
Bonvivaa 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.

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 % menopaussin 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 määrityksen 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.

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

<u>Farmakokinetiikka erityistapauksissa</u>

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 (CLcr).

Annosta ei tarvitse säätää potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 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 siedettävyys ei vähentynyt altistuksen kasvaessa. Rajallisesta kliinisestä kokemuksesta johtuen Bonvivaa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.4). Ibandronihapon farmakokinetiikkaa on tutkittu loppuvaiheen munuaissairauden 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 metaboloidu 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)
Bonvivan 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 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
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 teratogeenisia vaikutuksia. Rottien F_1-sukupolven jälkeläisillä havaittiin painonnousun hidastumista. Rotilla tehdyissä oraalisissa 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. 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

Bonviva-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 tyypin I lasia, joissa on 3 ml injektionestettä. Harmaa kumimäntä ja kärjen suojus ovat fluoratulla hartsilla pinnoitettua butyylikumia.
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 infuusioletkuun, infusoitava liuos voi olla vain joko isotonista fysiologista suolaliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta. Tämä koskee myös liuoksia, joita käytetään kanyylien 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 lääkinnällisten 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 vaatimusten tai terveydenhuollon ammattilaisen antamien ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. helmikuuta 2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. joulukuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Kalvopäällysteiset tabletit:

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

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

Injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa:

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Riskinhallintasuunnitelma (RMP)
Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi
Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että leukaluun osteonekroosia koskevat potilaskortit otetaan käyttöön.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bonviva 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 POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/265/003 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/03/265/004 3 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

bonviva 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkauksen folio

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bonviva 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibandronihappo

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bonviva 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, natriumasetaattitrihydraattia, 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 POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/265/005 1 esitäytetty ruisku
EU/1/03/265/006 4 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[Vapautettu pistekirjoituksesta]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Bonviva 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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Bonviva
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. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Bonviva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bonvivaa
3. Miten Bonvivaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Bonvivan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Bonviva on ja mihin sitä käytetään

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

Bonvivaa 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 Bonvivaa

Älä käytä Bonvivaa
- 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
Bonviva-valmistetta osteoporoosin hoitoon saavilla potilailla on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen hyvin harvoin haittavaikutuksena leukaluun osteonekroosia (leukaluuvaurioita). Leukaluun osteonekroosi voi ilmaantua myös hoidon lopettamisen jälkeen.

On tärkeää pyrkiä estämään leukaluun osteonekroosin kehittyminen, koska se on kivulias sairaus, jonka hoitaminen voi olla vaikeaa. Jotta leukaluun osteonekroosin kehittymisen riskiä voidaan vähentää, sinun on noudatettava joitakin varotoimenpiteitä.

Epätyypillisiä muiden pitkien luiden, kuten kyynärluun ja sääriluun, murtumia on myös raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista ibandronaattihoitoa. Näitä murtumia tapahtuu hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, ja jotkut potilaat voivat kokea kipua murtuma-alueella ennen murtumien muuttumista täydellisiksi murtumiksi.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle (terveydenhuollon ammattilaiselle) ennen kuin saat hoitoa
- jos sinulla on jokin suu- tai hammasongelma, kuten huono hampaiden kunto, iensairaus tai jos sinulle suunnitellaan hampaanpoistoa
- jos et käy säännöllisesti hammashoidossa tai et ole pitkään aikaan käynyt hammastarkastuksessa
- jos tupakoit (sillä se saattaa lisätä hammassairauksien riskiä)
- jos olet aiemmin saanut bisfosfonaattihoitoa (käytetään luustosairauksien hoitoon tai estohoitoon)
- jos käytät kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä (esim. prednisolonia tai deksametasonia)
- jos sairastat syöpää.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua käymään hammastarkastuksessa ennen Bonviva-hoidon aloittamista.

Hoidon aikana sinun on huolehdittava hyvästä suuhygieniasta (hampaiden säännöllinen harjaus mukaan lukien) ja käytävä säännöllisesti hammastarkastuksissa. Jos sinulla on hammasproteesi, varmista, että se istuu hyvin. Jos saat parhaillaan hammashoitoa tai olet menossa hammasleikkaukseen (esim. hampaanpoistoon), kerro sinua hoitavalle lääkärille hammashoidosta ja kerro hammaslääkärille, että saat Bonviva-hoitoa.

Jos sinulle ilmaantuu suu- tai hammasongelmia, esim. hammas irtoaa, kipua tai turpoamista, eritevuotoa tai hitaasti parantuvia haavaumia, ota heti yhteyttä lääkäriin ja hammaslääkäriin, sillä nämä voivat olla leukaluun osteonekroosin oireita.

Joidenkin henkilöiden tulee olla erityisen varovaisia Bonvivan käytössä. Keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin käytät Bonvivaa:
- jos sinulla on häiriöitä kivennäisaineiden aineenvaihdunnassa (kuten D-vitamiinin puutos)
- jos munuaisesi eivät toimi normaalisti
- jos sinulla on sinulla on nielemis- tai ruoansulatusongelmia.

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 Bonvivan ottamisesta. Jos sinulle tulee näitä oireita, lopeta Bonvivan käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin (ks. kohta 3).

Lapset ja nuoret
Bonvivaa ei pidä antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Bonviva
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Erityisesti:

- **Lisäravinteita, jotka sisältävät kalsiumia, magnesiumia, rautaa tai alumiinia.** Ne voivat vaikuttaa Bonvivan tehoon.

- Asetyylisalisyylihappo ja muut tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit) (mukaan lukien ibuprofeeni, diklofenaakkinatrium ja naprokseeni) saattavat ärsyttää ruoansulatuskanavaa. Bonviva saattaa myös vaikuttaa samalla tavalla. Tämän vuoksi ole erityisen varovainen käyttäessäsi särkylääkkeitä tai tulehduskipulääkkeitä samanaikaisesti Bonvivan kanssa.

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

Bonviva ruuan ja juoman kanssa
Älä käytä Bonvivaa ruuan kanssa. Bonvivan teho heikkenee, jos se otetaan samanaikaisesti ruuan kanssa. **Voit juoda juomavettä, mutta et muita juomia**.

Odota Bonvivan ottamisen jälkeen 1 tunti ennen kuin syöt tai juot (ks. kohta 3 Miten Bonvivaa käytetään).

Raskaus ja imetys
Bonviva on tarkoitettu vain vaihdevuodet ohittaneille naisille eivätkä naiset, jotka voivat vielä tulla raskaaksi, saa käyttää sitä.
Älä käytä Bonvivaa, jos olet raskaana tai imetät.
Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Voit ajaa ja käyttää koneita. Bonvivalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Bonviva sisältää laktoosia.
Jos lääkäri on kertonut, ettet 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 Bonvivaa 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 Bonviva-tabletti pääsee mahaan nopeasti, jolloin tabletti todennäköisesti aiheuttaa vähemmän ärsytystä.

- **Ota yksi Bonviva 150 mg:n tabletti kuukaudessa.**
- **Valitse yksi päivä kuukaudesta**, joka on helppo muistaa. Voit valita Bonviva-tabletin ottamispäiväksi joko saman päivämäärän (esim. joka kuukauden 1. päivä) tai saman viikonpäivän (esim. joka kuukauden 1. sunnuntai). Valitse itsellesi parhaiten sopiva päivämäärä.
- Ota Bonviva-tabletti **ainakin kuusi tuntia sen jälkeen, kun olet viimeksi syönyt tai juonut jotain**, lukuun ottamatta vettä.

- Ota Bonviva-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 veden kalsiumpitoisuuden epäillään olevan korkea (kova vesi).

- **Niele tabletti kokonaisena –** älä pureskele tai murskaa sitä äläkä anna sen liueta suussasi.

- Tabletin nauttimista **seuraavan tunnin (60 minuutin) aikana**
  - **älä mene makuulle;** jos et ole pystyasennossa (seiso tai istu), osa lääkkeestä saattaa nousta takaisin ruokatorveen

  - **älä syö mitään**

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

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

Bonvivan käytön jatkaminen
On tärkeää ottaa Bonvivaa joka kuukausi niin kauan kuin lääkärisi määrää. Kun olet käyttänyt Bonvivaa 5 vuoden ajan, tarkista lääkäriltä, onko Bonviva-hoitoa tarpeen jatkaa.

Jos käytät enemmän Bonvivaa 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 Bonvivan
- Jos unohdat ottaa tabletin sovittuna aamuna, **älä ota tablettia myöhemmin päivällä,** vaan katso kalenteristasi, milloin seuraava annos on suunniteltu otettavaksi.

- **Jos unohdat ottaa tabletin normaalin aikataulun mukaisesti ja seuraava annos on 1−7 päivän kuluessa…**

  Älä koskaan ota kahta Bonviva-tablettia saman viikon aikana. Odota sovittuun päivään ennen kuin otat tabletin ja ota se normaalisti. Sen jälkeen jatka tabletin ottamista kerran kuukaudessa kalenteriisi merkityn aikataulun mukaisesti.

- **Jos unohdat ottaa tabletin normaalin aikataulun mukaisesti ja seuraava annos on yli 7 päivän kuluttua…**
  Ota tabletti seuraavana aamuna. Sen jälkeen jatka tabletin ottamista kerran kuukaudessa kalenteriisi merkityn aikataulun mukaisesti.

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:

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 epämukavaa oloa reidessä, lonkassa tai nivusissa. Tällaiset oireet saattavat olla varhaisia merkkejä mahdollisesta epätyypillisestä reisiluun murtumasta.

Hyvin harvinainen (alle yhdellä potilaalla kymmenestätuhannesta)

- särkyä tai kipua suussa tai leukaluussa. Oireet saattavat olla varhaisia merkkejä vaikeasta leukaluun sairaudesta (leukaluun osteonekroosi eli kuollut luukudos)
- Kerro lääkärille, jos sinulla on korvakipua, korvatulehdus ja/tai korvasta vuotaa eritettä. Ne voivat olla korvan luuvaurion oireita
- vakava, mahdollisesti hengenvaarallinen allerginen reaktio
- vaikea-asteiset ihoreaktiot.

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
- flunssan kaltaiset oireet, kuten kuume, vilunväreet, epämiellyttävä olo, luukipu ja kipeät lihakset ja nivelet. Keskustele hoitajan tai lääkärin kanssa, jos oireet tulevat hankaliksi tai jos ne kestävät useampien päivien ajan
- ihottuma.

Melko harvinainen (alle yhdellä potilaalla sadasta)

- huimaus
- ilmavaivat (pieru, turvotuksen tunne)
- selkäkipu
- väsymyksen ja uupumuksen tunne
- astmakohtaukset
- alhaisen veren kalsiumpitoisuuden (hypokalsemian) oireet, mukaan lukien lihaskrampit tai -kouristukset ja/tai pistely sormissa tai suun ympärillä.

Harvinainen (alle yhdellä potilaalla tuhannesta)

- pohjukaissuolen (suolen alkuosa) tulehduksen aiheuttama vatsakipu
- nokkosihottuma.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Bonvivan 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 Bonviva 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.

Bonvivan kuvaus ja pakkauskoot

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

Valmistaja

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

BONVIVA-TABLETIN ANNOSTELUAIKATAULUN SUUNNITTELEMINEN

Bonvivan 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).

On tärkeää ottaa Bonviva joka kuukausi.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Bonviva 3 mg injektioneste, liuos
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. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Bonviva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bonvivaa
3. Miten Bonvivaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Bonvivan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Bonviva on ja mihin sitä käytetään

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

Bonvivaa 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 Bonvivaa

Älä käytä Bonvivaa
- **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
Bonviva-valmistetta osteoporoosin hoitoon saavilla potilailla on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen hyvin harvoin haittavaikutuksena leukaluun osteonekroosia (leukaluuvaurioita). Leukaluun osteonekroosi voi ilmaantua myös hoidon lopettamisen jälkeen.

On tärkeää pyrkiä estämään leukaluun osteonekroosin kehittyminen, koska se on kivulias sairaus, jonka hoitaminen voi olla vaikeaa. Jotta leukaluun osteonekroosin kehittymisen riskiä voidaan vähentää, sinun on noudatettava joitakin varotoimenpiteitä.

Epätyypillisiä muiden pitkien luiden, kuten kyynärluun ja sääriluun, murtumia on myös raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista ibandronaattihoitoa. Näitä murtumia tapahtuu hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, ja jotkut potilaat voivat kokea kipua murtuma-alueella ennen murtumien muuttumista täydellisiksi murtumiksi.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle (terveydenhuollon ammattilaiselle) ennen kuin saat hoitoa
- jos sinulla on jokin suu- tai hammasongelma, kuten huono hampaiden kunto, iensairaus tai jos sinulle suunnitellaan hampaanpoistoa
- jos et käy säännöllisesti hammashoidossa tai et ole pitkään aikaan käynyt hammastarkastuksessa
- jos tupakoit (sillä se saattaa lisätä hammassairauksien riskiä)
- jos olet aiemmin saanut bisfosfonaattihoitoa (käytetään luustosairauksien hoitoon tai estohoitoon)
- jos käytät kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä (esim. prednisolonia tai deksametasonia)
- jos sairastat syöpää.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua käymään hammastarkastuksessa ennen Bonviva-hoidon aloittamista.

Hoidon aikana sinun on huolehdittava hyvästä suuhygieniasta (hampaiden säännöllinen harjaus mukaan lukien) ja käytävä säännöllisesti hammastarkastuksissa. Jos sinulla on hammasproteesi, varmista, että se istuu hyvin. Jos saat parhaillaan hammashoitoa tai olet menossa hammasleikkaukseen (esim. hampaanpoistoon), kerro sinua hoitavalle lääkärille hammashoidosta ja kerro hammaslääkärille, että saat Bonviva-hoitoa.

Jos sinulle ilmaantuu suu- tai hammasongelmia, esim. hammas irtoaa, kipua tai turpoamista, eritevuotoa tai hitaasti parantuvia haavaumia, ota heti yhteyttä lääkäriin ja hammaslääkäriin, sillä nämä voivat olla leukaluun osteonekroosin oireita.

Joidenkin potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta, kun käytetään Bonvivaa. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Bonvivaa:
- 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 Bonvivaa saadessasi. Kerro lääkärillesi, ellet voi käyttää näitä valmisteita
- 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
Bonvivaa ei pidä antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Bonviva

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

Raskaus ja imetys
Bonviva on tarkoitettu vain vaihdevuodet ohittaneille naisille eivätkä naiset, jotka voivat vielä tulla raskaaksi, saa käyttää sitä.
Älä käytä Bonvivaa, jos olet raskaana tai imetät.
Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Voit ajaa ja käyttää koneita. Bonvivalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

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

3. Miten Bonvivaa käytetään

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

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

Injektioneste voidaan antaa vain laskimoon. Sitä ei saa antaa muualle elimistöön.

Bonvivan käytön jatkaminen
Jotta hoidosta voidaan saada paras mahdollinen hyöty, on tärkeää, että pistosten antamista jatketaan 3 kuukauden välein niin kauan kuin lääkärisi on määrännyt.
Bonviva tehoaa osteoporoosiin vain niin kauan kuin jatkat hoitoa, vaikka et voi nähdä etkä tuntea eroa. Kun olet käyttänyt Bonvivaa 5 vuoden ajan, tarkista lääkäriltä, onko Bonviva-hoitoa tarpeen jatkaa.

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

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

Jos Bonviva-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:

Harvinainen (alle yhdellä potilaalla tuhannesta)
- kutina, kasvojen, huulien, kielen ja nielun turvotus, johon liittyy hengitysvaikeutta
- jatkuvaa silmäkipua ja -tulehdusta (jos pitkittyy)

- uutta kipua, heikkoutta tai muuten epämukavaa oloa reidessäsi, lonkassasi tai nivusissasi. Tällaiset oireet saattavat olla varhaisia merkkejä mahdollisesta epätyypillisestä reisiluun murtumasta.

Hyvin harvinainen (alle yhdellä potilaalla kymmenestätuhannesta)
- särkyä tai kipua suussa tai leukaluussa. Oireet saattavat olla varhaisia merkkejä vaikeasta leukaluun sairaudesta (leukaluun osteonekroosi eli kuollut luukudos)
- Kerro lääkärille, jos sinulla on korvakipua, korvatulehdus ja/tai korvasta vuotaa eritettä. Ne voivat olla korvan luuvaurion oireita
- vakava, mahdollisesti hengenvaarallinen allerginen reaktio (ks. kohta 2)
- vaikea-asteiset ihoreaktiot.

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
- flunssan kaltaiset oireet, kuten kuume, vilunväreet, epämiellyttävä olo, luukipu ja kipeät lihakset ja nivelet. Keskustele hoitajan tai lääkärin kanssa, jos oireet tulevat hankaliksi tai jos ne kestävät useampien päivien ajan
- ihottuma.

Melko harvinainen (alle yhdellä potilaalla sadasta)
- laskimotulehdus
- kipu tai vaurio pistokohdassa
- luukipu
- heikkouden tunne
- astmakohtaukset
- alhaisen veren kalsiumpitoisuuden (hypokalsemian) oireet, mukaan lukien lihaskrampit tai -kouristukset ja/tai pistely sormissa tai suun ympärillä.

Harvinainen (alle yhdellä potilaalla tuhannesta)
- nokkosihottuma.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Bonvivan 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 Bonviva sisältää

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Bonviva 3 mg injektioneste esitäytetyssä ruiskussa on kirkasta väritöntä liuosta. Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 3 ml injektionestettä. Bonvivaa on saatavana joko 1 injektioneulan ja 1 esitäytetyn ruiskun tai 4 injektioneulan ja 4 esitäytetyn ruiskun pakkauksissa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

TIETOA HOITOALAN AMMATTILAISILLE

Ks. lisätietoja valmisteyhteenvedosta.

Bonviva 3 mg injektionesteen esitäytetyssä ruiskussa antaminen laskimoon:

Bonviva 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.

Bonviva 3 mg injektionestettä esitäytetyssä ruiskussa **ei saa** sekoittaa kalsiumia sisältävien liuosten (kuten Ringer-laktaattiliuoksen, kalsiumhepariinin) eikä muiden laskimoon annettavien lääkevalmisteiden kanssa. Jos Bonviva annetaan jo olemassa olevan infuusioletkun 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 Bonvivan yliannostuksen hoidosta.

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

Yleisohje:

Kuten muutkin laskimoon annettavat bisfosfonaatit Bonviva 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 Bonviva-injektioiden 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.

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset johtopäätökset
Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt ibandronihappoa, natriumibandronaattia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon spontaaniraporteista saatavilla olevat tiedot hypokalsemiasta, mukaan lukien joissakin tapauksissa läheinen ajallinen yhteys, haittavaikutuksen häviäminen altistuksen päättymisen jälkeen (positive de-challenge) ja huomioiden, että hypokalsemia on ibandronihapon identifioitu riski, PRAC katsoo, että ibandronihapon ja hypokalsemian välillä on syy-yhteys. PRAC päätti, että ibandronihappoa sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja (osteoporoottinen indikaatio (Bonviva)) on muutettava vastaavasti.

Valmisteyhteenvedon kohta 4.8 tulee päivittää lisäämällä siihen haittavaikutus hypokalsemia, jonka esiintyvyys on melko harvinainen. Pakkausseloste päivitetään vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Ibandronihappoa, natriumibandronaattia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että ibandronihappoa, natriumibandronaattia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.