VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Bonviva 150 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af íbandrónsýru (sem natríum einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:
Inniheldur 154,6 mg af vatnsfríum laktósa (jafngildir 162,75 mg af laktósa einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla
Hvítar eða beinhvítar filmuhúðaðar töflur, ílangar að lögun, merktar „BNVA“ öðrum megin og „150“ hinum megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við beinþynningu hjá konum eftir tíðahvörf sem eru í aukinni hættu á beinbrotum (sjá kafla 5.1).
Sýnt hefur verið fram á að hætta á samfallsbrotum í hrygg minnkar, virkni gegn brotum á lærleggshálsi hefur ekki verið staðfest.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar
Ráðlagður skammtur er ein 150 mg filmuhúðuð tafla einu sinni í mánuði. Helst á að taka töfluna á sömu dagsetningu hvers mánaðar.

Taka á Bonviva eftir næturföstu (að lágmarki 6 klst.) og 1 klukkustund fyrir fyrsta mat eða drykk (annað en vatn) dagsins (sjá kafla 4.5) eða önnur lyf til inntöku eða fæðubótarefni (að meðtöldu kalki):

Ef gleymist að taka skammt á að gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka eina Bonviva 150 mg töflu næsta morgun eftir að munað er eftir töflunni, nema að næsti áætlaði skammtur sé eftir innan við 7 daga. Sjúklingar eiga síðan að halda áfram að taka skammtinn einu sinni í mánuði samkvæmt upphaflega áætlaðri dagsetningu. Ef næsti skammtur er innan 7 daga á sjúklingurinn að bíða eftir næsta skammti og halda síðan áfram að taka eina töflu í mánuði eins og upphaflega var gert ráð fyrir. Sjúklingar eiga ekki að taka tvær töflur í sömu vikunni.

Sjúklingar eiga að fá viðbótarkalk og/eða D-vítamín ef ekki er nóg af því í fæði (sjá kafla 4.4 og kafla 4.5).

Ekki er þekkt hver ákjósanlegasta lengd meðferðar með bisfosfonötum við beinþynningu er. Reglulega skal endurmeta þörf á áframhaldandi meðferð að teknu tilliti til ávinnings og hugsanlegrar áhættu af meðferð hjá hverjum sjúklingi fyrir sig, sérstaklega eftir að meðferð með Bonviva hefur staðið í 5 ár eða lengur.

Sérstakir sjúklingahópar
Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi
Bonviva er ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með kreatínínhreinsun undir 30 ml/mín. vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu (sjá kafla 4.4 og 5.2).
Ekki er þörf fyrir skammtaaðlögun hjá sjúklingum með lítið eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi þar sem kreatínínhreinsun er 30 ml/mín eða meira.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi
Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Aldraðir(>65 ára)
Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Börn
Ábendingar fyrir notkun Bonviva eiga ekki við um börn yngri en 18 ára og var Bonviva ekki rannsakað hjá þessum aldurshópi (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf
Til inntöku.

- Gleypa á töflur í heilu lagi með glasi af vatni (180-240 ml) meðan sjúklingur situr eða stendur uppréttur. Ekki ætti að nota kalsíumríkt vatn. Ef kranavatnið inniheldur mögulega mikið kalsíum er ráðlagt að nota flöskuvatn sem inniheldur lítið magn steinefna.
- Sjúklingar eiga ekki að leggjast næstu 1 klukkustund eftir töku Bonviva.
- Vatn er eini drykkurinn sem taka á með Bonviva.
- Sjúklingar eiga hvorki að tyggja né sjúga töfluna vegna möguleika á sáramyndun í munni og koki.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir íbandrónsýru eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Blóðkalsíumlækkun.
- Frábrigði í vélinda sem seinka vélindatæmingu, svo sem þrengsli eða vélindislokakrampi.
- Vangeta til að standa eða sitja uppréttur í a.m.k. 60 mínútur.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blóðkalsíumlækkun
Rétta verður blóðkalsíumlækkun sem fyrir er áður en Bonviva meðferð hefst. Einnig þarf að ná árangri við meðhöndlun annarra truflana á umbroti beina og steinefna. Brýnt er að allir sjúklingar fái nóg af kalki og D-vítamíni.

Erting í meltingarvegi
Bisfosfónöt sem gefin eru til inntöku geta valdið staðbundinni ertingu slímhúðar í efri hluta meltingarvegs. Vegna þessara hugsanlegu ertingaráhrifa og mögulegrar versnunar á undirliggjandi sjúkdómi, á að gæta varúðar þegar Bonviva er gefið sjúklingum með virka kvilla í efri hluta meltingarvegs (t.d. þekkt Barretts vélinda, kyngingartregða, aðrir sjúkdómar í vélinda, magabólga, skeifugarnarbólga eða sár).
Hjá sjúklingum sem fá meðferð með bisfosfónötum til inntöku hefur verið tilkynnt um aukaverkanir svo sem vélindabólgu, vélindasár og vélindafleiður sem eru stundum alvarleg og krefjast sjúkrahússinnlagnar, í mjög sjaldgæfum tilvikum með blæðingu eða þar sem vélindaþrenging eða -rof fylgir í kjölfarið. Hættan á alvarlegum aukaverkunum í vélinda virðist vera meiri hjá sjúklingum sem fara ekki eftir skammtaleiðbeiningum og/eða halda áfram að taka bisfosfónöt eftir að fram eru komin einkenni sem benda til vélindaertingar. Sjúklingar eiga að fara að öllu með gát og vera færir um að fylgja skammtaleiðbeiningum (sjá kafla 4.2).
Læknar eiga að vera vakandi fyrir öllum merkjum eða einkennum sem gefa til kynna hugsanleg viðbrögð frá vélinda og leiðbeina á sjúklingum um að hætta að nota Bonviva og leita læknis ef þeir

finna fyrir kyngingartregðu, sársauka við kyngingu, verk aftan brjóstbeins eða ef brjóstsviði kemur fram eða versnar.
Ekki varð vart við aukna hættu í klínískum samanburðarrannsóknum, en eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um maga- og skeifugarnarsár við notkun bisfosfónata til inntöku og eru þau stundum alvarleg og með fylgikvillum.

Þar sem bæði bólgueyðandi verkjalyf og bisfosfónöt tengjast ertingu í meltingarvegi, á að gæta varúðar við samtímis notkun.

Beindrep í kjálka
Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið tilkynnt um beindrep í kjálka hjá sjúklingum sem fá Bonviva við beinþynningu (sjá kafla 4.8).

Fresta á upphafi meðferðar eða nýrrar meðferðarlotu hjá sjúklingum með opin sár, sem ekki hafa náð að gróa, í mjúkvefjum í munni.

Íhuga á tannskoðun með viðeigandi forvarnartannlækningum, ásamt einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu áður en meðferð með Bonviva hefst hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti.

Hafa á eftirtalda áhættuþætti í huga þegar mat er lagt á hættu á að beindrep í kjálka komi fram hjá sjúklingi:
- virkni lyfja sem hindra niðurbrot beina (bone resorption) (áhætta er meiri við notkun mjög öflugra lyfja), íkomuleið (áhætta er meiri við gjöf í æð) og uppsafnaða skammta af lyfjum við niðurbroti beina
- krabbamein, samtímis kvilla (t.d. blóðleysi, storkukvilla, sýkingu), reykingar
- samtímis meðferð: barkstera, krabbameinslyfjameðferð, lyf sem hindra nýmyndun æða, geislameðferð á höfði og hálsi
- lélega tannhirðu, kvilla í tannholdi, gervitennur sem passa illa, sögu um tannkvilla, ífarandi tannaðgerðir, t.d. tanndrátt

Hvetja á alla sjúklinga til að stunda góða tannhirðu, fara reglulega í tanneftirlit og láta tafarlaust vita um einkenni frá munni, svo sem tannlos, verk eða þrota, sár sem gróa ekki eða útferð, meðan á meðferð með Bonviva stendur. Meðan á meðferð stendur á ekki að gera ífarandi tannaðgerðir nema að vandlega íhuguðu máli og forðast á að gera þær skömmu fyrir eða eftir gjöf Bonviva.

Ákveða á meðferð sjúklinga sem fá beindrep í kjálka í nánu samráði milli meðhöndlandi læknis og tannlæknis eða kjálkaskurðlæknis með sérþekkingu á beindrepi í kjálka. Íhuga á að gera hlé á meðferð með Bonviva þar til einkennin batna og brugðist hefur verið við áhættuþáttum eins og kostur er.

Beindrep í hlust
Tilkynnt hefur verið um beindrep í hlust við notkun bisfosfónata, einkum í tengslum við langtímameðferð. Meðal hugsanlegra áhættuþátta fyrir beindrep í hlust eru steranotkun og krabbameinslyf og/eða staðbundnir áhættuþættir svo sem sýking eða áverki. Íhuga á hvort um beindrep í hlust geti verið að ræða hjá sjúklingum sem fá bisfosfónöt og einkenni frá eyrum, þ.m.t. langvinnar sýkingar í eyrum.

Afbrigðileg brot á lærlegg
Greint hefur verið frá afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum (subtrochanteric fractures) og brotum á lærleggsbol (diaphyseal fractures) í tengslum við meðferð með bisfosfonötum, einkum hjá sjúklingum á langtímameðferð við beinþynningu. Þessi þverbrot eða stuttu skábrot geta komið fram hvar sem er á lærleggnum frá því rétt fyrir neðan minni lærhnútu og að staðnum rétt fyrir ofan ofanhnúfulínu (supracondylar flare). Þessi brot hafa komið fram eftir mjög lítinn áverka eða án áverka og sumir sjúklingar hafa fundið fyrir verk í læri eða nára, oft samhliða því sem líkst hefur álagsbrotum við myndgreiningu, vikum eða mánuðum áður en í ljós komu brot þvert í gegnum lærlegg. Brotin eru oft í báðum lærleggjum og því skal rannsaka lærlegginn í hinum fótleggnum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með bisfosfonötum og hafa fengið brot á lærleggsbol. Einnig hefur verið greint frá því að þessi brot grói illa. Íhuga skal að hætta meðferð með bisfosfonötum ef grunur leikur á að um

afbrigðileg lærleggsbrot sé að ræða að teknu tilliti til mats á einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu hjá hverjum og einum sjúklingi.
Ráðleggja skal sjúklingum að greina frá öllum verkjum í læri, mjöðm eða nára meðan á meðferð með bisfosfonötum stendur og leggja skal mat á alla sjúklinga sem hafa slík einkenni með tilliti til hugsanlegra lærleggsbrota (sjá kafla 4.8).

Afbrigðileg brot á öðrum löngum beinum
Einnig hefur verið greint frá afbrigðilegum brotum á öðrum löngum beinum, svo sem öln eða sköflungi, hjá sjúklingum sem fengu langtímameðferð. Eins og á við um afbrigðileg brot á lærlegg, verða þessi brot eftir litla eða enga áverka og sumir sjúklingar finna fyrir forboðaverk áður en þeir fá algert beinbrot. Þegar um er að ræða ölnarbrot getur það verið tengt endurteknu álagi í tengslum við langvarandi notkun hjálpartækja við gang (sjá kafla 4.8).

Skert nýrnastarfsemi
Vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu er ekki mælt með Bonviva fyrir sjúklinga með kreatínínhreinsun undir 30 ml/mín (sjá kafla 5.2).

Galaktósaóþol
Þetta lyf inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol sem er sérstök tegund arfgengs laktasaskorts (Lapp Lactase Deficiency) eða vanfrásog glúkósa/galaktósa eiga ekki að taka þetta lyf.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf – milliverkanir við fæðu
Aðgengi íbandrónsýru til inntöku er yfirleitt minna þegar fæða er til staðar. Einkum eru fæðutegundir sem innihalda kalk, þar með talin mjólk, og aðrar fjölgildar katjónir (svo sem ál, magnesíum, járn), að meðtalinni mjólk, líklegar til að trufla frásog Bonviva, en það er í samræmi við niðurstöður úr dýrarannsóknum. Því eiga sjúklingar að fasta á nóttunni (a.m.k. 6 klst.) áður en þeir taka Bonviva og að fasta áfram í klukkustund eftir töku Bonviva (sjá kafla 4.2).

Milliverkanir við önnur lyf

Umbrotamilliverkanir eru taldar ólíklegar þar sem íbandrónsýra hamlar ekki helstu P450 ísóensímum í lifur manna og sýnt hefur verið fram á að hún örvar ekki cýtókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum (sjá kafla 5.2). Íbandrónsýra skilst eingöngu út um nýru og umbrotnar ekki.

Fæðubótarefni með kalki, sýrubindandi efni og ákveðin lyf til inntöku sem innihalda fjölgildar katjónir
Líklegt er að fæðubótarefni með kalki, sýrubindandi efni og ákveðin lyf til inntöku sem innihalda fjölgildar katjónir (svo sem ál, magnesíum, járn) trufli frásog Bonviva. Því eiga sjúklingar ekki að taka önnur lyf til inntöku í a.m.k. 6 klukkustundir áður en Bonviva er tekið og í eina klukkustund eftir töku Bonviva.

Asetýlsalisýlsýra og bólgueyðandi verkjalyf
Þar sem asetýlsalisýlsýra, bólgueyðandi verkjalyf sem inniheldur ekki stera (NSAID) og bisfosfónöt valda ertingu í meltingarvegi skal gæta varúðar þegar lyfin eru tekin inn samtímis (sjá kafla 4.4).

H2 blokkar eða prótónpumpuhemlar
Af meira en 1500 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókn BM 16549 þar sem bornir voru saman mánaðarlegir og daglegir skammtar af íbandrónsýru, notuðu 14 % sjúklinganna histamín (H2) blokka eða prótónupumpuhemla eftir eitt ár og 18% sjúklinganna eftir tvö ár. Á meðal þessara sjúklinga var tíðni aukaverkana frá efri hluta meltingarvegar hjá sjúklingum sem fengu Bonviva 150 mg einu sinni í mánuði svipuð og hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg einu sinni á dag.

Í heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum og konum eftir tíðahvörf olli ranitídín í æð aukningu á aðgengi íbandrónsýru sem nam um 20 %, sennilega vegna minnkaðrar magasýru. Þar sem þessi aukning er innan eðlilegs breytileika fyrir aðgengi íbandrónsýru, er þó ekki talið nauðsynlegt að aðlaga skammta þegar Bonviva er gefið með H2-hemlum eða öðrum virkum efnum sem auka sýrustig (pH) í maga.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Bonviva er aðeins ætlað til notkunar hjá konum eftir tíðahvörf, konur á barneignaraldri mega ekki taka lyfið.
Fullnægjandi upplýsingar um notkun íbandrónsýru hjá þunguðum konum eru ekki fyrir hendi. Í rannsóknum á rottum hafa komið fram nokkur eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er óþekkt.
Bonviva á ekki að nota á meðgöngu.

Brjóstagjöf
Ekki er vitað hvort íbandrónsýra berst í brjóstamjólk. Í rannsóknum á mjólkandi rottum hefur verið sýnt fram á íbandrónsýru í lágri þéttni í mjólkinni eftir gjöf í æð.
Bonviva á ekki að nota meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi
Engar upplýsingar eru til um áhrif íbandrónsýru á menn. Í rannsókn á áhrifum íbandrónsýru til inntöku á æxlun rotta minnkaði frjósemi. Í rannsóknum á rottum þar sem lyfið var gefið í bláæð minnkaði íbandrónsýra frjósemi í háum daglegum skömmtum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli upplýsinga um lyfhrif og lyfjahvörf og tilkynntra aukaverkanna er talið að Bonviva hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum
Alvarlegustu aukaverkanirnar sem tilkynntar hafa verið eru ofnæmisviðbrögð/lost, afbrigðleg brot á lærlegg, beindrep í kjálka, erting í meltingarvegi, augnbólga (sjá kafla „Lýsing á völdum aukaverkunum“ og kafla 4.4). Aukaverkanir sem oftast eru tilkynntar eru liðverkir og inflúensulík einkenni. Þessi einkenni koma yfirleitt fram í tengslum við fyrsta skammt, vara yfirleitt stutt, eru væg eða miðlungs alvarleg og hverfa yfirleitt þegar meðferð er haldið áfram án þess að þörf sé á læknismeðferð (sjá málsgrein „Inflúensulík einkenni“).

Tafla yfir aukaverkanir
Í töflu 1 er að finna tæmandi lista yfir þekktar aukaverkanir. Öryggi íbandrónsýru 2,5 mg daglega til inntöku var metið hjá 1251 meðhöndluðum sjúklingi í 4 klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem mikill meirihluti sjúklinga kom úr þriggja ára aðal beinbrotarannsókninni (MF4411).

Í tveggja ára rannsókn hjá konum eftir tíðahvörf með beinþynningu (BM 16549) var heildaröryggi Bonviva 150 mg einu sinni í mánuði og íbandrónsýru 2,5 mg daglega svipað. Heildarhlutfall sjúklinga sem fundu fyrir aukaverkunum var 22,7 % eftir eitt ár og 25,0% eftir tvö ár fyrir Bonviva 150 mg einu sinni í mánuði. Í flestum tilvikum þurfti ekki að stöðva meðferð.

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærakerfum og tíðni.
Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar (> 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir sem komu fram hjá konum eftir tíðahvörf sem fengu Bonviva 150 mg einu sinni í mánuði eða íbandrónsýru 2,5 mg daglega í III stigs rannsóknunum BM16549 og MF4411 og sem komu fram eftir markaðssetningu.

Flokkun eftir líffærum	**Algengar**	**Sjaldgæfar**	**Mjög sjaldgæfar**	**Koma örsjaldan fyrir**	**Tíðni ekki ekki**
Ónæmiskerfi		Versnun astma	Ofnæmisviðbrögð	Bráðaofnæmi/lost *†	
Efnaskipti og næring		blóðkalsíumlækkun†			
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl			
Augu			Augnbólga*†		
Meltingarfæri *	Vélindabólga, magabólga, maga-vélindis-bakflæðissjúkdómur, meltingartruflanir, niðurgangur, kviðverkur, ógleði	Vélindabólga að meðtöldum vélindasárum eða þrengingum og kyngingartregðu, uppköst, vindgangur	Skeifugarnarbólga		
Húð og undirhúð	Útbrot		Ofsabjúgur, andlitsbjúgur, ofsakláði	Stevens-Johnson heilkenni†, Regnbogaroði†, Blöðruhúðbólga†	
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkur, vöðvaþrautir, verkir í stoðkerfi, vöðvakrampar, stirðleiki í stoðkerfi	Bakverkur	Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol	Beindrep í kjálka*† Beindrep í hlust (aukaverkun af öllum lyfjum í flokki bisfosfónata)†	Afbrigðileg beinbrot í löngum beinum öðrum en lærlegg
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Inflúensulík veikindi*	Þreyta			

*Sjá nánari upplýsingar fyrir neðan.
†Hafa komið fram eftir markaðssetningu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir frá meltingarfærum
Sjúklingar sem hafa sögu um meltingarfærasjúkdóma þar á meðal sjúklingar með magasár án nýlegrar blæðingar eða sjúkrahúsinnlagnar og sjúklingar með meltingartruflanir eða bakflæði sem er meðhöndlað með lyfjum fengu að taka þátt í rannsókninni á skömmtun einu sinni í mánuði. Enginn munur var á tíðni aukaverkana frá efri hluta meltingarvegar á milli skömmtunarinnar 150 mg gefin einu sinni í mánuði og 2,5 mg gefin daglega fyrir þessa sjúklinga.

Inflúensulík veikindi
Inflúensulík veikindi nær yfir aukaverkanir sem greint er frá sem bráðri bólgusvörun eða einkenni eins og vöðvaverkir, liðverkir, sótthiti, hrollur, þreyta, ógleði, lystarleysi og beinverkir.

Beindrep í kjálka
Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka, einkum hjá krabbameinssjúklingum sem hafa fengið lyf sem hindra niðurbrot beina, svo sem íbandrónsýru (sjá kafla 4.4.). Tilkynnt hefur verið um tilvik beindreps í kjálka við notkun íbandrónsýru eftir markaðssetningu lyfsins.

Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol
Þótt lífeðlismeinafræðin sé ekki ljós, eru vísbendingar úr faraldsfræðilegum rannsóknum sem benda til aukinnar hættu á afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum og brotum á lærleggsbol við langvarandi meðferð með bifosfónötum þegar beinþynning eftir tíðahvörf er til staðar, einkum eftir þriggja til fimm ára notkun. Heildaráhættan á afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum og brotum á lærleggsbol (aukaverkun í flokki bifosfónata) er samt sem áður mjög lítil.

Augnbólga
Tilkynnt hefur verið um bólgu í auga, svo sem æðahjúpsbólgu, grunna hvítubólgu eða hvítubólgu í tengslum við notkun íbandrónsýru. Í sumum tilvikum gekk bólgan ekki til baka fyrr en notkun íbandrónsýru var hætt.

Bráðaofnæmi/lost
Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð/lost, þar með talin dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í bláæð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Ekki eru fyrirliggjandi neinar sértækar upplýsingar varðandi meðferð við ofskömmtun Bonviva.
Á grundvelli þekkingar á þessum flokki efnasambanda getur ofskömmtun í inntöku þó valdið aukaverkunum í efri hluta meltingarvegar (svo sem ólgu í maga, meltingartruflunum, vélindabólgu, magabólgu eða sári) eða blóðkalsíumlækkun. Gefa á mjólk eða sýrubindandi lyf til að binda Bonviva og meðhöndla hverja aukaverkun eftir einkennum. Vegna hættu á ertingu í vélinda á ekki að framkalla uppköst og sjúklingurinn á að vera í uppréttri stöðu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sjúkdómum í beinum, bisfosfónöt, ATC flokkur: M05B A06

Verkunarháttur
Íbandrónsýra er mjög öflugt bisfosfónat sem tilheyrir þeim flokki bisfosfónata sem innihalda köfnunarefni, sem verka valbundið á beinvef og hamla sértækt beinætuvirkni án þess að hafa bein áhrif á beinmyndun. Það truflar ekki fjölgun beinæta. Íbandrónsýra leiðir til stigvaxandi, hreinnar aukningar í beinmassa og minni tíðni beinbrota með því að draga úr aukinni umsetningu beina þannig að það nálgast gildi fyrir tíðahvörf hjá konum eftir tíðahvörf.

Lyfhrif
Lyfhrif íbandrónsýru felast í hömlun á niðurbroti beina. *In vivo* kemur íbandrónsýra í veg fyrir beineyðingu framkallaða í tilraunum vegna stöðvunar á starfsemi kynkirtla, retínóíða, æxla eða efna sem æxli gefa frá sér. Í ungum (hraðvaxtar) rottum eru einnig hömlur á innra niðurbroti beina sem veldur aukningu á eðlilegum beinmassa miðað við ómeðhöndluð dýr.
Í dýratilraunum hefur verið staðfest að íbandrónsýra er mjög öflugur hemill á beinætuvirkni. Í rottum í vexti voru engar vísbendingar um skerta steinefnaútfellingu, jafnvel við skammta sem voru meira en 5.000 sinnum stærri en skammturinn sem þarf til meðferðar við beinþynningu.

Bæði dagleg og lotubundin (með langvarandi skammtalausum tímabilum) langtímagjöf hjá rottum, hundum og öpum var tengd nýmyndun eðlilegra beina sem voru jafnsterk eða sterkari, jafnvel í

skömmtum á því skammtabili sem eituráhrif koma fram. Hjá mönnum var virkni bæði daglegrar og lotubundinnar lyfjagjafar með 9-10 vikna skammtalausu tímabili íbandrónsýru var staðfest í klínískri rannsókn (MF 4411), þar sem íbandrónsýra sýndi fyrirbyggjandi áhrif á beinbrot.

Í dýralíkönum olli íbandrónsýra lífefnafræðilegum breytingum sem gáfu til kynna skammtaháða hömlun á niðurbroti beina, að meðtalinni bælingu á lífefnafræðilegum auðkennum um niðurbrot á kollageni beina í þvagi (svo sem deoxýpýrídínólíni og krosstengdum N-telopeptíðum af I. gerð kollagens (NTX)).

Í I. stigs jafngildisrannsókn sem gerð var hjá 72 konum eftir tíðahvörf sem fengu 150 mg til inntöku á 28 daga fresti, í allt fjóra skammta, kom hömlun á CTX í sermi eftir fyrsta skammtinn fram strax 24 klukkustundum eftir skammtinn (miðgildi hömlunar 28 %), með miðgildi hámarkshömlunar (69 %) 6 dögum síðar. Eftir þriðja og fjórða skammt var miðgildi hámarkshömlunar 6 dögum eftir skammt 74 % sem minnkaði í miðgildi hömlunar sem nam 56 % 28 dögum eftir fjórða skammt. Séu ekki gefnir fleiri skammtar dregur úr hömlun á lífefnafræðilegum auðkennum um niðurbrot beina.

Klínísk virkni
Óháða áhættuþætti, til dæmis lága steinefnaþéttni í beinum, aldur, sögu um fyrri brot, fjölskyldusögu um brot, hraða umsetningu beina og lágan líkamsþyngdarstuðull á að hafa í huga til þess að skilgreina konur sem eru í aukinni hættu á beinbrotum vegna beinþynningar.

<u>Bonviva 150 mg einu sinni í mánuði</u>

<u>Steinefnaþéttni í beinum (BMD)</u>
Sýnt var fram á að Bonviva 150 mg einu sinni í mánuði var að minnsta kosti jafn virkt og íbandrónsýra 2,5 mg daglega við aukningu á steinefnaþéttni í beinum í tveggja ára, tvíblindri, fjölsetra rannsókn (BM 16549) hjá konum eftir tíðahvörf með beinþynningu (BMD T-stig í lendarhrygg undir -2,5 staðalfrávik við grunnlínu).
Sýnt var fram á þetta í bæði frumgreiningu eftir eitt ár og í staðfestandi greiningu við tveggja ára lokaviðmið (Tafla 2).

Tafla 2: Meðaltal hlutfallslegra breytinga frá grunnlínu á beinþéttni lendarhryggs, mjaðmar í heild, lærleggsháls og lærleggshnútu eftir eins árs (frumgreining) og tveggja ára meðferð (samkvæmt rannsóknaráætlun þýðis) í rannsókn BM 16549.

	Upplýsingar frá einu ári úr BM 16549		Upplýsingar frá tveimur árum úr BM 16549	
Meðaltal hlutfallslegra breytinga frá grunnlínu % [95% CI]	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=318)	Bonviva 150 mg einu sinni í mánuði (N=320)	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=294)	Bonviva 150 mg einu sinni í mánuði (N=291)
Lendarhryggur 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]
Mjöðm í heild 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]
Lærleggsháls 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]
Lærleggshnúta 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]

Ennfremur var sýnt fram á að Bonviva 150 mg einu sinni í mánuði var betra en íbandrónsýra 2,5 mg daglega hvað varðar aukningu í beinþéttni í lendarhrygg í fyrirfram áætlaðri greiningu eftir eitt ár, p=0,002 og eftir tvö ár, p<0,001.

Eftir eitt ár (frumgreiningu) varð hjá 91,3% (p=0,005) sjúklinga sem fengu Bonviva 150 mg einu sinni í mánuði aukning á beinþéttni í lendarhrygg sem var meiri eða jöfn grunnlínu (sýndu svörun í steinefnaþéttni í beinum), borið saman við 84,0% sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg daglega. Eftir tvö ár sýndu 93,5% (p=0,004) sjúklinga sem fengu Bonviva 150 mg einu sinni í mánuði og 86,4% sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg daglega svörun.

Fyrir beinþéttni mjaðmar í heild varð hjá 90,0% (p<0,001) sjúklinga sem fengu Bonviva 150 mg einu sinni í mánuði og 76,7% sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg daglega aukning í beinþéttni mjaðmar í heild sem var meiri eða jöfn grunnlínu eftir eitt ár. Eftir tvö ár varð hjá 93,4% (p<0,001) sjúklinga sem fengu Bonviva 150 mg einu sinni í mánuði og 78,4% sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg daglega aukning í beinþéttni mjaðmar í heild meiri eða jöfn grunnlínu.

Þegar þrengri viðmiðun er skoðuð, sem sameinar bæði beinþéttni í lendarhrygg og mjöðm í heild, sýndu 83,9% (p<0,001) sjúklinga sem fengu Bonviva 150 mg einu sinni í mánuði og 65,7% sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg daglega svörun eftir eitt ár. Eftir tvö ár voru 87,1% (p<0,001) sjúklinga í 150 mg einu sinni í mánuði hlutanum og 70,5% sjúklinga í 2,5 mg daglega hlutanum sem féllu undir þessa viðmiðun.

Lífefnafræðileg auðkenni umsetningar beina
Klínískt mikilvæg minnkun á þéttni CTX í sermi kom fram við alla mælda tímapunkta, þ.e. eftir 3, 6, 12 og 24 mánuði. Eftir 1 ár (frumgreiningu) var miðgildi viðkomandi breytinga frá grunnlínu –76 % fyrir Bonviva 150 mg einu sinni í mánuði og –67 % fyrir íbandrónsýru 2,5 mg daglega skömmtun. Eftir tvö ár var miðgildi viðkomandi breytinga –68% fyrir 150 mg einu sinni í mánuði og –62% fyrir 2,5 mg daglega.

Eftir eitt ár var staðfest að 83,5 % (p=0,006) sjúklinga sem fengu Bonviva 150 mg einu sinni í mánuði og 73,9 % sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg daglega (p=0,006) sýndu svörun (skilgreint sem minnkun ≥ 50 % frá grunnlínu). Eftir tvö ár var staðfest að 78,7 % (p=0,002) sjúklinga sem fengu 150 mg einu sinni í mánuði og 65,6 % sjúklinga sem fengu 2,5 mg daglega sýndu svörun.

Byggt á niðurstöðum rannsóknar BM 16549 er vænst að Bonviva 150 mg einu sinni í mánuði sé að minnsta kosti jafn áhrifaríkt og íbandrónsýra 2,5 mg daglega við að fyrirbyggja beinbrot.

Íbandrónsýra 2,5 mg daglega

Í upphaflegu þriggja ára, slembiröðuðu, tvíblindu, samanburðarrannsókninni við lyfleysu á beinbrotum (MF 4411) var sýnt fram á tölfræðilega marktæka lækkun í tíðni nýrra röntgenmyndastaðfestra, formmældra og klínískra samfallsbrota í hrygg sem skipti læknisfræðilegu máli (tafla 3). Í þessari rannsókn var íbandrónsýra metin við skammta til inntöku sem námu 2,5 mg á dag og 20 mg lotubundið sem rannsóknarskammt. Íbandrónsýra var tekin 60 mínútum áður en fyrsta matar eða drykkjar dagsins var neytt (fasta eftir skammt). Í rannsókninni tóku þátt konur á aldrinum 55 til 80 ára a.m.k. 5 árum eftir tíðahvörf þeirra, sem höfðu steinefnaþéttni í beinum (BMD, bone mineral density) í lendarhrygg sem var 2 til 5 staðalfrávikum undir meðaltali fyrir konur fyrir tíðahvörf (T-stig) í a.m.k. einum hryggjarlið [L1-L4] og sem höfðu orðið fyrir einu til fjórum samfallsbrotum í hrygg. Allir sjúklingarnir fengu 500 mg af kalki og 400 a.e. af D-vítamíni á dag. Virkni var metin hjá 2.928 sjúklingum.
Með íbandrónsýru 2,5 mg gefin daglega var sýnt fram á tölfræðilega marktæka og læknisfræðilega mikilvæga lækkun á tíðni nýrra samfallsbrota í hrygg. Meðferðin dró úr tíðni nýrra, röntgenmyndastaðfestra samfallsbrota í hrygg um sem svaraði 62 % (p=0,0001) á þeim þremur árum sem rannsóknin stóð. Vart varð við hlutfallslega minnkun á hættu sem svaraði 61 % eftir 2 ár (p=0,0006). Enginn tölfræðilega marktækur munur kom fram eftir 1 ár meðferðar (p=0,056). Brotahindrandi áhrif héldust stöðug á rannsóknartímanum. Ekkert benti til að áhrifin minnkuðu eftir því sem á tímann leið.

Einnig dró marktækt úr tíðni klínískra samfallsbrota í hrygg um 49 % (p=0,011). Öflug áhrif á samfallsbrot endurspeglast enn fremur í að tölfræðilega marktækt dró úr lækkun líkamshæðar hjá sjúklingum samanborið við lyfleysu (p<0,0001).

Tafla 3: Niðurstöður úr 3 ára beinbrotarannsókninni MF 4411 (%, 95 % CI)

	Lyfleysa (N=974)	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=977)
Hlutfallsleg minnkun áhættu Ný, formmæld samfallsbrot		62 % (40,9; 75,1)
Tíðni nýrra formmældra samfallsbrota	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Hlutfallsleg minnkun áhættu klínískra samfallsbrota		49 % (14,03; 69,49)
Tíðni klínískra samfallsbrota	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu lendarhryggjarliða á 3. ári	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu mjaðmar í heild á 3. ári	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Meðferðaráhrif íbandrónsýru voru metin frekar í greiningu á undirhópi sjúklinga sem höfðu við grunnlínu T-gildi steinefnaþéttni lendarhryggjarliða undir -2,5. Minnkun í hættu á samfallsbrotum var í samræmi við það sem kemur fram hjá heildarhópnum.

Tafla 4: Niðurstöður úr 3 ára beinbrotarannsókninni MF 4411 (%, 95 % CI) fyrir sjúklinga með T-gildi steinefnaþéttni lendarhryggjarliða undir -2,5 við grunnlínu.

	Lyfleysa (N=587)	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=575)
Hlutfallsleg minnkun áhættu Ný, formmæld samfallsbrot		59 % (34,5; 74,3)
Tíðni nýrra formmældra samfallsbrota	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Hlutfallsleg minnkun áhættu klínískra samfallsbrota		50 % (9,49; 71,91)
Tíðni klínískra samfallsbrota	6,97 % (4.67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu lendarhryggjarliða á 3. ári	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu mjaðmar í heild á 3. ári	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

Í heildarþýði sjúklinga í rannsókninni MF4411 kom ekki fram fækkun á fjölda brota utan hryggs, hins vegar virtist dagleg gjöf íbandrónsýru vera áhrifarík hjá undirhópi í mikilli áhættu (BMD T-stig í lærleggshálsi < -3,0), þar sem fram kom að hætta á broti utan hryggjar minnkaði um 69%.

Dagleg meðferð með 2,5 mg olli stigvaxandi aukningu á beinasteinefnaþéttni hryggjarliða og annarra beina.

Aukning á steinefnaþéttni í lendarhrygg á þriggja ára tímabili samanborið við lyfleysu var 5,3 % og 6,5 % samanborið við grunnlínu. Aukning á mjaðmarsvæði samanborið við grunnlínu var 2,8 % í lærleggshálsi, 3,4 % í mjöðm og 5,5 % í lærhnútu.
Eins og gert var ráð fyrir varð bæling á lífefnafræðilegum auðkennum um umsetningu beina (svo sem CTX í þvagi og osteókalsín í sermi) niður í þau gildi sem voru fyrir tíðahvörf og náði bælingin hámarki innan 3-6 mánaða tímabils.
Klínískt mikilvæg lækkun á lífefnafræðilegum auðkennum um niðurbrot beina sem nam 50 % kom fram strax einum mánuði eftir að meðferð með íbandrónsýru 2,5 mg hófst.
Þegar meðferð er hætt verður afturhvarf til sjúklegra gilda eins og þau voru fyrir meðferð hvað varðar aukið niðurbrot beina í tengslum við beinþynningu eftir tíðahvörf.
Í vefjagreiningu á beinasýnum eftir tvö og þrjú ár í meðferð kvenna eftir tíðahvörf var sýnt fram á eðlileg bein án nokkurrar vísbendingar um galla á steinefnaútfellingu.

Börn (sjá kafla 4.2 og 5.2)
Engar rannsóknir voru gerðar á Bonviva hjá börnum, því eru engar upplýsingar til varðandi verkun eða öryggi hjá þessum sjúklingahópi.

5.2 Lyfjahvörf

Helstu lyfjafræðilegu áhrif íbandrónsýru á bein eru ekki í beinum tengslum við raunverulega plasmaþéttni, eins og sýnt hefur verið fram á í ýmsum rannsóknum á dýrum og mönnum.

Frásog
Frásog íbandrónsýru í efri hluta meltingarvegar er hratt eftir gjöf til inntöku og plasmaþéttni eykst skammtaháð upp að 50 mg gjöf til inntöku, en við stærri skammta er aukning meiri en í réttu hlutfalli við skammta. Hámarks plasmaþéttni sem vart varð við náðist innan 0,5 til 2 klukkustunda (miðgildi 1 klst.) á fastandi maga og heildaraðgengi var um 0,6 %. Umfang frásogs er skert þegar lyfið er tekið með mat eða drykk (að undanskildu vatni). Aðgengi minnkar um u.þ.b. 90 % þegar íbandrónsýra er gefin með hefðbundnum morgunmat samanborið við það aðgengi sem sést hefur hjá fastandi einstaklingum. Ekki er um að ræða minnkun á aðgengi sem máli skiptir, svo framarlega sem íbandrónsýra er tekin 60 mínútum fyrir fyrstu fæðuneyslu dagsins. Það dregur bæði úr aðgengi og aukningu á steinefnaþéttni beina ef matar eða drykkjar er neytt innan 60 mínútna frá því að íbandrónsýra er tekin.

Dreifing
Eftir almenna útsetningu í upphafi binst íbandrónsýra hratt við bein eða er skilin út í þvagi. Í mönnum er sýnilegt endanlegt dreifingarrúmmál a.m.k. 90 l og það magn skammts sem kemst í bein er áætlað 40-50 % af skammti í blóðrás. Próteinbinding í plasma manna er um 85 % - 87 % (ákvarðað in vitro við þéttni meðferðarskammta) og því eru ekki miklir möguleikar á milliverkunum við önnur lyf af völdum tilfærslu.

Umbrot
Engar vísbendingar eru um að íbandrónsýra umbrotni í dýrum eða mönnum.

Útskilnaður
Frásogaður hluti íbandrónsýru færist úr blóðrásinni með beinafrásogi (áætlað um 40-50 % hjá konum eftir tíðahvörf) og afgangurinn útskilst óbreyttur um nýru. Sá hluti íbandrónsýru sem frásogast ekki skilst óbreyttur út í saur.

Þeir helmingunartímar sem vart hefur orðið við spanna vítt bil, sýnilegur helmingunartími er yfirleitt á bilinu 10-72 klukkustundir. Þar sem reiknuð gildi eru að stórum hluta afleiðing af lengd rannsóknar, skammti sem er notaður og næmi greiningaraðferða er líklegt að raunverulegur helmingunartími sé verulega lengri, í samræmi við önnur bisfosfónöt. Fyrstu plasmagildi falla fljótt og ná 10 % af hámarksgildum á 3 og 8 klukkustundum, eftir því hvort lyfið er gefið í æð eða til inntöku.

Heildarúthreinsun íbandrónsýru er lág og eru meðalgildi á bilinu 84-160 ml/mín. Nýrnaúthreinsun (um 60 ml/mín. hjá heilbrigðum konum eftir tíðahvörf) nemur 50-60 % af heildarúthreinsun og er tengd kreatínínhreinsun. Munurinn á sýnilegri heildarúthreinsun og nýrnaúthreinsun er talinn endurspegla upptöku í bein.

Seytingarferlið virðist ekki fela í sér þekkt flutningskerfi fyrir sýrur eða basa sem taka þátt í útskilnaði annarra virkra efna. Að auki hindrar íbandrónsýra ekki helstu P450 ísóensím í lifur manna og hún örvar ekki cýtókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum.

Lyfjahvörf við sérstakar klínískar aðstæður

Kyn
Aðgengi og lyfjahvörf íbandrónsýru eru svipuð hjá körlum og konum.

Kynþættir
Engin vísbending er um mun milli kynþátta sem skiptir klínísku máli milli einstaklinga af asískum uppruna og af hvítum kynþætti hvað varðar íbandrónsýru. Lítið er fyrirliggjandi af upplýsingum um sjúklinga af afrískum uppruna.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi
Nýrnaúthreinsun íbandrónsýru hjá sjúklingum með mismunandi mikla skerðingu í nýrnastarfsemi er línulega tengd kreatínínhreinsun (Clcr).
Ekki er nauðsynlegt að stilla skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi (Clcr ≥ 30 ml/mín.), eins og sýnt í rannsókn BM 16549 þar sem meirihluti sjúklinga hafði væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi.
Einstaklingar með alvarlega nýrnabilun (Clcr minna en 30 ml/mín.) sem fengu daglega 10 mg af íbandrónsýru til inntöku í 21 dag voru með tvisvar til þrisvar sinnum hærri plasmaþéttni en einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi og heildarúthreinsun íbandrónsýru var 44 ml/mín. Eftir að 0,5 mg höfðu verið gefin í æð, lækkaði heildarúthreinsun, nýrnaúthreinsun og úthreinsun utan nýrna um 67 %, 77 % og 50 %, hver um sig, hjá sjúklingum með alvarlega nýrnabilun, en lyfið þoldist ekki verr þótt aukning væri á útsetningu. Vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu er ekki mælt með Bonviva fyrir einstaklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og kafla 4.4). Lyfjahvörf íbandrónsýru voru ekki metin hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem meðhöndlaður var með öðrum hætti en blóðskilun. Lyfjahvörf íbandrónsýru hjá þessum sjúklingum eru óþekkt og á ekki að nota íbandrónsýru við þessar aðstæður.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2)
Engar upplýsingar um lyfjahvörf liggja fyrir varðandi íbandrónsýru hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Lifrin gegnir ekki marktæku hlutverki við úthreinsun íbandrónsýru sem umbrotnar ekki, heldur hreinsast út með útskilnaði um nýru og upptöku í bein. Því er ekki nauðsynlegt að stilla skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Aldraðir (sjá kafla 4.2)
Í greiningu með margar breytistærðir reyndist aldur ekki vera sjálfstæður þáttur þeirra lyfjahvarfagilda sem rannsökuð voru. Þar sem nýrnastarfsemi minnkar með aldri er hún eini þátturinn sem taka þarf tillit til (sjá kaflann um skerta nýrnastarfsemi).

Börn (sjá kafla 4.2 og kafla 5.1)
Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Bonviva hjá þessum aldurshópi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eituráhrif, t.d. merki um nýrnaskemmdir, sáust aðeins hjá hundum við skammta sem er taldir eru vera það miklu stærri en en hámarksskammtar fyrir menn, að litlu skipti fyrir klíníska notkun.

Stökkbreytingarvaldar/Krabbameinsvaldar:
Ekki varð vart við vísbendingu um hugsanlega krabbameinsvalda. Prófanir á eituráhrifum á erfðaefni leiddu ekki í ljós neinar vísbendingar um verkun íbandrónsýru á erfðaefni.

Eituráhrif á æxlun:
Engin vísbending var um bein eituráhrif á fóstur eða vansköpunaráhrif hjá rottum og kanínum sem fengu íbandrónsýru til inntöku og engar aukaverkanir komu fram á þroska F_1 afkvæma rotta við áætlaða útsetningu sem var a.m.k. 35 sinnum meiri en sú sem verður hjá mönnum. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf um munn voru áhrif á frjósemi þau að fengmissir fyrir hreiðrun jókst við skammta 1 mg/kg/dag og hærri. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf í bláæð, minnkaði íbandrónsýra sæðistölu við skammtana 0,3 og 1 mg/kg/dag og minnkaði frjósemi hjá karlkyns rottum við 1 mg/kg/dag og hjá kvenkyns rottum við 1,2 mg/kg/dag. Aukaverkanir íbandrónsýru í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun í rottum voru þær sömu og eiga við bisfosfónöt almennt. Þær taka til færri bólfestustaða, truflana á eðlilegum burði (erfið fæðing) og aukinna breytinga á innyflum (nýrna grindarhols þvagpípu heilkenni/renal pelvis ureter syndrome).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni
Laktósa einhýdrat
Póvídón
Örkristallaður sellulósi
Krospóvídón
Sterínsýra
Vatnsfrí kísilkvoða

Töfluhúð
Hýprómellósi
Títan tvíoxíð E171
Talkúm
Makrógól 6000

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Bonviva 150 mg filmuhúðaðar töflur fást í þynnupakkningum (PVC/PVDC, innsiglaðar með álfilmu) sem innihalda 1 eða 3 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Halda skal losun lyfjaefna í umhverfið í lágmarki.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. febrúar 2004.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. desember 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu/

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is

1. HEITI LYFS

Bonviva 3 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Ein áfyllt sprauta með 3 ml af lausn inniheldur 3 mg íbandrónsýru (sem natríum einhýdrat).
Styrkleiki íbandrónsýru í stungulyfslausninni er 1 mg í ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn, áfyllt sprauta.
Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við beinþynningu hjá konum eftir tíðahvörf sem eru í aukinni hættu á beinbrotum (sjá kafla 5.1).
Sýnt hefur verið fram á að hætta á samfallsbrotum í hrygg minnkar, virkni gegn brotum á lærleggshálsi hefur ekki verið staðfest.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Afhenda á sjúklingum sem fá meðferð með Bonviva fylgiseðil og minniskort fyrir sjúklinga.

Skammtar
Ráðlagður skammtur af íbandrónsýru er 3 mg, gefið sem inndæling í bláæð á 15 - 30 sekúndum, á þriggja mánaða fresti.

Sjúklingar verða að fá viðbótarkalk og D-vítamín (sjá kafla 4.4 og kafla 4.5).

Ef gleymist að gefa skammt á inndæling að fara fram eins fljótt og mögulegt er. Síðan á að áætla inndælingar á þriggja mánaða fresti frá dagsetningu síðustu inndælingar.

Ekki er þekkt hver ákjósanlegasta lengd meðferðar með bisfosfonötum við beinþynningu er. Reglulega skal endurmeta þörf á áframhaldandi meðferð að teknu tilliti til ávinnings og hugsanlegrar áhættu af meðferð hjá hverjum sjúklingi fyrir sig, sérstaklega eftir að meðferð með Bonviva hefur staðið í 5 ár eða lengur.

Sérstakir sjúklingahópar
Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi
Ekki er mælt með Bonviva inndælingu fyrir sjúklinga sem hafa kreatínín í sermi sem er meira en 200 míkrómól/l (2,3 mg/dl) eða sem hafa kreatínínhreinsun (mælda eða áætlaða) undir 30 ml/mín þar sem takmarkaðar klínískar upplýsingar eru fyrirliggjandi úr rannsóknum sem taka til þessara sjúklinga (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2).

Ekki er þörf fyrir skammtaaðlögun hjá sjúklingum með lítið eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi þar sem kreatínín í sermi er 200 míkrómól/l (2,3 mg/dl) eða minna eða þar sem kreatínínhreinsun (mæld eða áætluð) er 30 ml/mín eða meira.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi
Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Aldraðir (>65 ára)
Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Börn
Ábendingar fyrir notkun Bonviva eiga ekki við um börn yngri en 18 ára og var Bonviva ekki rannsakað hjá þessum aldurshópi (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf
Til notkunar í bláæð á 15 – 30 sekúndum, á þriggja mánaða fresti.

Eingöngu má gefa lyfið í bláæð (sjá kafla 4.4.).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir íbandrónsýru eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Blóðkalsíumlækkun.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mistök við lyfjagjöf
Gæta verður þess að gefa ekki Bonviva stungulyf í slagæð eða utan æðar þar sem þetta getur leitt til vefjaskemmda.

Blóðkalsíumlækkun
Bonviva getur líkt og önnur bisfosfónöt gefin í bláæð valdið tímabundinni lækkun kalsíumgilda í sermi.

Rétta verður blóðkalsíumlækkun sem fyrir er áður en meðferð með Bonviva stungulyfi hefst. Einnig þarf að ná árangri við meðhöndlun annarra truflana á umbroti beina og steinefna áður en meðferð með Bonviva stungulyfi hefst.

Allir sjúklingar þurfa að fá nægilega uppbót af kalki og D-vítamíni.

Bráðaofnæmi/lost
Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð/lost, þar með talin dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í bláæð.
Viðeigandi læknisaðstoð og eftirlitsbúnaður á að vera tiltækur þegar Bonviva er gefið í bláæð. Ef bráðaofnæmi eða önnur alvarleg ofnæmiseinkenni koma fram skal hætta inndælingu samstundis og hefja viðeigandi meðferð.

Skert nýrnastarfsemi
Sjúklinga með aðra sjúkdóma eða sem nota lyf, þar sem aukaverkanir á nýru eru mögulegar, á að hafa í reglulegu eftirliti í samræmi við staðlaðar venjur á meðan á meðferð stendur.

Vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu er ekki mælt með Bonviva stungulyfi fyrir sjúklinga með kreatínín í sermi yfir 200 míkról/l (2,3 mg/dl) eða með kreatínínhreinsun undir 30 ml/mín (sjá kafla 4.2 og kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta hjartastarfsemi
Forðast á ofvökvun hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá hjartabilun.

Beindrep í kjálka
Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið tilkynnt um beindrep í kjálka hjá sjúklingum sem fá Bonviva við beinþynningu (sjá kafla 4.8).

Fresta á upphafi meðferðar eða nýrrar meðferðarlotu hjá sjúklingum með opin sár, sem ekki hafa náð að gróa, í mjúkvefjum í munni.

Íhuga á tannskoðun með viðeigandi forvarnartannlækningum, ásamt einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu áður en meðferð með Bonviva hefst hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti.

Hafa á eftirtalda áhættuþætti í huga þegar mat er lagt á hættu á að beindrep í kjálka komi fram hjá sjúklingi:
- virkni lyfja sem hindra niðurbrot beina (bone resorption) (áhætta er meiri við notkun mjög öflugra lyfja), íkomuleið (áhætta er meiri við gjöf í æð) og uppsafnaða skammta af lyfjum við niðurbroti beina
- krabbamein, samtímis kvilla (t.d. blóðleysi, storkukvilla, sýkingu), reykingar
- samtímis meðferð: barkstera, krabbameinslyfjameðferð, lyf sem hindra nýmyndun æða, geislameðferð á höfði og hálsi
- lélega tannhirðu, kvilla í tannholdi, gervitennur sem passa illa, sögu um tannkvilla, ífarandi tannaðgerðir, t.d. tanndrátt

Hvetja á alla sjúklinga til að stunda góða tannhirðu, fara reglulega í tanneftirlit og láta tafarlaust vita um einkenni frá munni, svo sem tannlos, verk eða þrota, sár sem gróa ekki eða útferð, meðan á meðferð með Bonviva stendur. Meðan á meðferð stendur á ekki að gera ífarandi tannaðgerðir nema að vandlega íhuguðu máli og forðast á að gera þær skömmu fyrir eða eftir gjöf Bonviva.

Ákveða á meðferð sjúklinga sem fá beindrep í kjálka í nánu samráði milli meðhöndlandi læknis og tannlæknis eða kjálkaskurðlæknis með sérþekkingu á beindrepi í kjálka. Íhuga á að gera hlé á meðferð með Bonviva þar til einkennin batna og brugðist hefur verið við áhættuþáttum eins og kostur er.

<u>Beindrep í hlust</u>
Tilkynnt hefur verið um beindrep í hlust við notkun bisfosfónata, einkum í tengslum við langtímameðferð. Meðal hugsanlegra áhættuþátta fyrir beindrep í hlust eru steranotkun og krabbameinslyf og/eða staðbundnir áhættuþættir svo sem sýking eða áverki. Íhuga á hvort um beindrep í hlust geti verið að ræða hjá sjúklingum sem fá bisfosfónöt og einkenni frá eyrum, þ.m.t. langvinnar sýkingar í eyrum.

<u>Afbrigðileg brot á lærlegg</u>
Greint hefur verið frá afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum (subtrochanteric fractures) og brotum á lærleggsbol (diaphyseal fractures) í tengslum við meðferð með bisfosfonötum, einkum hjá sjúklingum á langtímameðferð við beinþynningu. Þessi þverbrot eða stuttu skábrot geta komið fram hvar sem er á lærleggnum frá því rétt fyrir neðan minni lærhnútu og að staðnum rétt fyrir ofan ofanhnúfulínu (supracondylar flare). Þessi brot hafa komið fram eftir mjög lítinn áverka eða án áverka og sumir sjúklingar hafa fundið fyrir verk í læri eða nára, oft samhliða því sem líkst hefur álagsbrotum við myndgreiningu, vikum eða mánuðum áður en í ljós komu brot þvert í gegnum lærlegg. Brotin eru oft í báðum lærleggjum og því skal rannsaka lærlegginn í hinum fótleggnum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með bisfosfonötum og hafa fengið brot á lærleggsbol. Einnig hefur verið greint frá því að þessi brot grói illa. Íhuga skal að hætta meðferð með bisfosfonötum ef grunur leikur á að um afbrigðileg lærleggsbrot sé að ræða að teknu tilliti til mats á einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu hjá hverjum og einum sjúklingi.
Ráðleggja skal sjúklingum að greina frá öllum verkjum í læri, mjöðm eða nára meðan á meðferð með bisfosfonötum stendur og leggja skal mat á alla sjúklinga sem hafa slík einkenni með tilliti til hugsanlegra lærleggsbrota (sjá kafla 4.8).

Afbrigðileg brot á öðrum löngum beinum
Einnig hefur verið greint frá afbrigðilegum brotum á öðrum löngum beinum, svo sem öln eða sköflungi, hjá sjúklingum sem fengu langtímameðferð. Eins og á við um afbrigðileg brot á lærlegg, verða þessi brot eftir litla eða enga áverka og sumir sjúklingar finna fyrir forboðaverk áður en þeir fá algert beinbrot. Þegar um er að ræða ölnarbrot getur það verið tengt endurteknu álagi í tengslum við langvarandi notkun hjálpartækja við gang (sjá kafla 4.8).

Bonviva er nánast natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Umbrotamilliverkanir eru taldar ólíklegar þar sem íbandrónsýra hamlar ekki helstu P450 ísóensímum í lifur manna og sýnt hefur verið fram á að hún örvar ekki cýtókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum (sjá kafla 5.2). Íbandrónsýra skilst eingöngu út um nýru og verður ekki fyrir neinum umbrotum.

4.6 Frjósemi meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Bonviva er aðeins ætlað til notkunar hjá konum eftir tíðahvörf, konur á barneignaraldri mega ekki taka lyfið.
Fullnægjandi upplýsingar um notkun íbandrónsýru hjá þunguðum konum eru ekki fyrir hendi. Í rannsóknum á rottum hafa komið fram nokkur eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er óþekkt.
Bonviva á ekki að nota á meðgöngu.

Brjóstagjöf
Ekki er vitað hvort íbandrónsýra berst í brjóstamjólk. Í rannsóknum á mjólkandi rottum hefur verið sýnt fram á íbandrónsýru í lágri þéttni í mjólkinni eftir gjöf í æð.
Bonviva á ekki að nota meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi
Engar upplýsingar eru til um áhrif íbandrónsýru á menn. Í rannsókn á áhrifum íbandrónsýru til inntöku á æxlun rotta minnkaði frjósemi. Í rannsóknum á rottum þar sem lyfið var gefið í bláæð minnkaði íbandrónsýra frjósemi í háum daglegum skömmtum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli upplýsinga um lyfhrif og lyfjahvörf og tilkynntra aukaverkanna er talið að Bonviva hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum
Alvarlegustu aukaverkanirnar sem tilkynntar hafa verið eru ofnæmisviðbrögð/lost, afbrigðleg brot á lærlegg, beindrep í kjálka, erting í meltingarfærum, augnbólga (sjá kafla „Lýsing á völdum aukaverkunum“ og kafla 4.4).
Aukaverkanir sem oftast eru tilkynntar eru liðverkir og inflúensulík einkenni. Þessi einkenni koma yfirleitt fram í tengslum við fyrsta skammt, vara yfirleitt stutt, eru væg eða miðlungs alvarleg og hverfa yfirleitt þegar meðferð er haldið áfram án þess að þörf sé á læknismeðferð (sjá málsgrein „Inflúensulík einkenni“).

Tafla yfir aukaverkanir
Í töflu 1 er að finna tæmandi lista yfir þekktar aukaverkanir. Öryggi íbandrónsýru 2,5 mg daglega til inntöku var metið hjá 1251 meðhöndluðum sjúklingi í 4 klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem mikill meirihluti sjúklinga kom úr þriggja ára aðal beinbrotarannsókninni (MF4411).

Í tveggja ára aðalrannsókn hjá konum eftir tíðahvörf með beinþynningu (BM16550), var sýnt fram á að heildaröryggi Bonviva 3 mg dælt í bláæð á þriggja mánaða fresti og íbandrónsýru 2,5 mg til inntöku daglega var svipað. Heildarhlutfall sjúklinga sem fengu aukaverkanir, var 26,0 % eftir eitt ár og 28,6 % eftir tvö ár fyrir Bonviva 3 mg stungulyf á þriggja mánaða fresti. Meirihluti aukaverkana voru vægar eða miðlungs alvarlegar. Í flestum tilvikum leiddu aukaverkanir ekki til þess að meðferð var hætt.

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærakerfum og tíðni.
Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar (> 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir sem komu fram hjá konum eftir tíðahvörf sem fengu Bonviva 3 mg gefið í bláæð á þriggja mánaða fresti eða íbandrónsýru 2,5 mg daglega í III stigs rannsóknunum BM16550 og MF4411og sem komu fram eftir markaðssetningu.

Flokkun eftir líffærum	**Algengar**	**Sjaldgæfar**	**Mjög sjaldgæfar**	**Koma örsjaldan fyrir**	**Tíðni ekki þekkt**
Ónæmiskerfi		Versnun astma	Ofnæmisviðbrögð	Bráðaofnæmi/lost*†	
Efnaskipti og næring		blóðkalsíumlækkun†			
Taugakerfi	Höfuðverkur				
Augu			Augnbólga*†		
Æðar		Æðabólga/ bláæðabólga			
Meltingarfæri	Magabólga, meltingartruflanir, niðurgangur, kviðverkur, ógleði, hægðatregða				
Húð og undirhúð	Útbrot		Ofsabjúgur, andlitsbjúgur/-bólga, ofsakláði	Stevens-Johnson heilkenni†, Regnbogaroði†, Blöðruhúðbólga†	
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkur, vöðvaþrautir, verkir í stoðkerfi, bakverkur	Beinverkur	Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol	Beindrep í kjálka*† Beindrep í hlust (aukaverkun af öllum lyfjum í flokki bisfosfónata)†	Afbrigðileg beinbrot í löngum beinum öðrum en lærlegg
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Inflúensulík veikindi*, þreyta	Viðbrögð á stungustað, þróttleysi			

*Sjá nánari upplýsingar fyrir neðan.
†Hafa komið fram eftir markaðssetningu.

Lýsing á völdum aukaverkunum
Inflúensulík veikindi
Inflúensulík veikindi fela í sér tilkynningar um bráðatilfelli eða einkenni, þar á meðal eru vöðvaverkir, liðverkir, hiti, hrollur, þreyta, ógleði, lystarleysi og beinverkir.

Beindrep í kjálka
Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka, einkum hjá krabbameinssjúklingum sem hafa fengið lyf sem hindra niðurbrot beina, svo sem íbandrónsýru (sjá kafla 4.4.). Tilkynnt hefur verið um tilvik beindreps í kjálka við notkun íbandrónsýru eftir markaðssetningu lyfsins.

Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol
Þótt lífeðlismeinafræðin sé ekki ljós, eru vísbendingar úr faraldsfræðilegum rannsóknum sem benda til aukinnar hættu á afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum og brotum á lærleggsbol við langvarandi

meðferð með bifosfónötum þegar beinþynning eftir tíðahvörf er til staðar, einkum eftir þriggja til fimm ára notkun. Heildaráhættan á afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum og brotum á lærleggsbol (aukaverkun í flokki bifosfónata) er samt sem áður mjög lítil.

Augnbólga
Tilkynnt hefur verið um bólgu í auga, svo sem æðahjúpsbólgu, grunna hvítubólgu eða hvítubólgu í tengslum við notkun íbandrónsýru. Í sumum tilvikum gekk bólgan ekki til baka fyrr en notkun íbandrónsýru var hætt.

Bráðaofnæmi/lost
Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð/lost, þar með talin dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í bláæð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Ekki eru fyrirliggjandi neinar sértækar upplýsingar varðandi meðferð við ofskömmtun Bonviva.

Á grundvelli þekkingar á þessum flokki efnasambanda getur ofskömmtun stungulyfs valdið blóðkalsíumlækkun, blóðfosfatlækkun og blóðmagnesíumlækkun. Lækkun á gildum kalsíums, fosfats og magnesíums í sermi sem hafa klíníska þýðingu á að leiðrétta með gjöf kalsíumglúkónats, kalíums eða natríumfosfats og magnesíumsúlfats í bláæð, hvert um sig.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sjúkdómum í beinum, bisfosfónöt, ATC flokkur: M05B A06

Verkunarháttur
Íbandrónsýra er mjög öflugt bisfosfónat sem tilheyrir þeim flokki bisfosfónata sem innihalda köfnunarefni, sem verka valbundið á beinvef og hamla sértækt beinætuvirkni án þess að hafa bein áhrif á beinmyndun. Það truflar ekki fjölgun beinæta. Íbandrónsýra leiðir til stigvaxandi, hreinnar aukningar í beinmassa og minni tíðni beinbrota með því að draga úr aukinni umsetningu beina þannig að það nálgast gildi fyrir tíðahvörf hjá konum eftir tíðahvörf.

Lyfhrif
Lyfhrif íbandrónsýru felst í hömlun á niðurbroti beina. *In vivo* kemur íbandrónsýra í veg fyrir beineyðingu framkallaða í tilraunum vegna stöðvunar á starfsemi kynkirtla, retínóíða, æxla eða efna sem æxli gefa frá sér. Í ungum (hraðvaxtar) rottum eru einnig hömlur á innra niðurbroti beina sem veldur aukningu á eðlilegum beinmassa miðað við ómeðhöndluð dýr.

Í dýratilraunum hefur verið staðfest að íbandrónsýra er mjög öflugur hemill á beinætuvirkni. Í rottum í vexti voru engar vísbendingar um skerta steinefnaútfellingu, jafnvel við skammta sem voru meira en 5.000 sinnum stærri en skammturinn sem þarf til meðferðar við beinþynningu.

Bæði dagleg og lotubundin (með langvarandi skammtalausum tímabilum) langtímagjöf hjá rottum, hundum og öpum var tengd nýmyndun eðlilegra beina sem voru jafnsterk eða sterkari, jafnvel í skömmtum á því skammtabili sem eituráhrif koma fram. Hjá mönnum var virkni bæði daglegra og lotubundinnar lyfjagjafar með með 9-10 vikna skammtalausu tímabili íbandrónsýru var staðfest í klínískri rannsókn (MF 4411) þar sem íbandrónsýra sýndi fyrirbyggjandi áhrif á beinbrot.

Í dýralíkönum olli íbandrónsýra lífefnafræðilegum breytingum sem gáfu til kynna skammtaháða hömlun á niðurbroti beina, að meðtalinni bælingu á lífefnafræðilegum merkjum um niðurbrot á kollageni beina í þvagi (svo sem deoxýpýrídínólíni og krosstengdum N-telopeptíðum af I. gerð kollagens (NTX)).

Bæði daglegir, ósamfelldir (með skammtalausu tímabili sem nemur 9 - 10 vikum á hverjum fjórðungi) skammtar til inntöku sem og skammtar í bláæð af íbandrónsýru hjá konum eftir tíðahvörf leiddu til lífefnafræðilegra breytinga sem benda til skammtaháðrar hömlunar á niðurbroti beina.

Bonviva stungulyf í bláæð lækkaði gildi C-telópeptíðs í sermi í alfakeðju af I. gerð kollagens (CTX) innan 3 - 7 daga frá því að meðferð hefst og lækkaði gildi osteokalsíns innan þriggja mánaða.

Eftir að meðferð er hætt verður afturhvarf til þeirra meinafræðilegu gilda fyrir meðferð á aukið niðurbrot beina tengdu beinþynningu eftir tíðahvörf.

Vefjafræðileg greining beinasýna eftir tveggja og þriggja ára meðferð kvenna eftir tíðahvörf með skammta af íbandrónsýru 2,5 mg til inntöku og ósamfelldra skammta í bláæð sem nema allt að 1 mg á þriggja mánaða fresti sýndu bein af venjulegum gæðum og engar vísbendingar um galla í steinefnaútfellingu. Minnkun í umsetningu beina sem er vænst, eðlileg gæði beins og það að galli í steinefnaútfellingu er ekki fyrir hendi kom einnig fram eftir tveggja ára meðferð með Bonviva 3 mg stungulyfi.

Klínísk virkni
Óháða áhættuþætti, til dæmis lága steinefnaþéttni í beinum, aldur, sögu um fyrri brot, fjölskyldusögu um brot, hraða umsetningu beina og lágan líkamsþyngdarstuðull á að hafa í huga til þess að skilgreina konur sem eru í aukinni hættu á beinbrotum vegna beinþynningar.

<u>Bonviva 3 mg stungulyf á þriggja mánaða fresti</u>

Steinefnaþéttni í beinum (BMD)

Bonviva 3 mg stungulyf í bláæð gefið á þriggja mánaða fresti var sýnt vera að minnsta kosti jafn áhrifaríkt og íbandrónsýra 2,5 mg til inntöku daglega í 2 ár í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra, „non-inferiority“ rannsókn (BM16550) hjá konum eftir tíðahvörf (1386 konur á aldrinum 55 - 80) með beinþynningu (BMD T-stig í lendarhrygg undir -2,5 SD við grunnlínu). Sýnt var fram á þetta í bæði frumgreiningu eftir eitt ár og í staðfestandi greiningu við tveggja ára endapunkt (tafla 2).

Frumgreining upplýsinga úr rannsókn BM16550 eftir eitt ár og staðfestandi greining eftir 2 ár sýndi fram á að ekki er munur á skömmtun 3 mg af stungulyfi á þriggja mánaða fresti borið saman við 2,5 mg daglega til inntöku, hvað varðar meðalaukningu á BMD í lendarhrygg, mjöðm í heild, lærleggshálsi eða lærhnútu (tafla 2).

Tafla 2: Meðal hlutfallsleg breyting frá grunnlínu á BMD í lendarhrygg, mjöðm í heild, lærleggshálsi og lærhnútu eftir eins árs (frumgreining) og tveggja ára meðferð (Per-Protocol Population) í rannsókn BM 16550

	Upplýsingar eftir eitt ár í rannsókn BM 16550		Upplýsingar eftir 2 ár í rannsókn BM 16550	
Meðaltal hlutfallslegra breytinga frá grunnlínu % [95 % CI]	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=377)	Bonviva 3 mg stungulyf á 3 mánaða fresti (N=365)	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=334)	Bonviva 3 mg stungulyf á 3 mánaða fresti (N=334)
Steinefnaþéttni í lendarhrygg L2-L4	3,8 [3,4; 4,2]	4.8 [4,5; 5,2]	4.8 [4,3; 5,4]	6,3 [5,7; 6,8]
Steinefnaþéttni mjaðmar í heild	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
Steinefnaþéttni í lærleggshálsi	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
Steinefnaþéttni í lærhnútu	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Ennfremur reyndist Bonviva 3 mg stungulyf á þriggja mánaðafresti betra en íbandrónsýra 2,5 mg til inntöku daglega fyrir aukningu á steinefnaþéttni í lendarhrygg við fyrirfram ákveðna greiningu eftir eitt ár, p<0,001 og eftir tvö ár, p<0,001.

Hjá 92,1 % sjúklinga sem fengu 3 mg stungulyf á þriggja mánaða fresti jókst eða hélst steinefnaþéttni í lendarhrygg eftir eins árs meðferð (þ.e. sýndu svörun) borið saman við 84,9 % sjúklinga sem fengu 2,5 mg daglega til inntöku (p=0,002). Eftir tveggja ára meðferð höfðu 92,8 % sjúklinga sem fengu 3 mg stungulyf og 84,7 % sjúklinga sem fengu 2,5 mg til inntöku aukið eða viðhaldið steinefnaþéttni í lendarhrygg (p=0,001).

Fyrir steinefnaþéttni í mjöðm í heild sýndu 82,3 % sjúklinga sem fengu 3 mg stungulyf á þriggja mánaða fresti svörun eftir eitt ár, borið saman við 75,1 % sjúklinga sem fengu 2,5 mg daglega til inntöku (p=0,02). Eftir tveggja ára meðferð höfðu 85,6 % sjúklinga sem fengu 3 mg stungulyf og 77,0 % sjúklinga sem fengu 2,5 mg til inntöku aukið eða viðhaldið steinefnaþéttni í mjöðm (p=0,004).

Hlutfall sjúklinga sem juku eða héldu steinefnaþéttni eftir eitt ár bæði fyrir lendarhrygg og mjöðm í heild var 76,2 % fyrir hópinn sem fékk 3 mg stungulyf á þriggja mánaða fresti og 67,2 % fyrir hópinn sem fékk 2,5 mg til inntöku daglega (p=0,007). Að tveimur árum liðnum uppfylltu 80,1 % sjúklinga í hópnum sem fékk 3 mg stungulyf á þriggja mánaða fresti þessa skilgreiningu og 68,8 % í hópnum sem fékk 2,5 mg daglega (p=0,001).

<u>Lífefnafræðileg merki umsetningar beina</u>
Klínískt mikilvæg minnkun á CTX gildum í sermi kom fram við öll tímastig mælingar. Eftir 12 mánuði var miðgildi hlutfallslegra breytinga frá grunnlínu -58,6 % fyrir 3 mg inndælingu í bláæð á þriggja mánaða fresti og -62,6 % fyrir 2,5 mg til inntöku daglega. Auk þess sýndu 64,8 % sjúklinga sem fengu 3 mg inndælingu á þriggja mánaða fresti svörun (skilgreint sem minnkun ≥50 % frá grunnlínu) borið saman við 64,9 % sjúklinga sem fengu 2,5 mg daglega til inntöku. Minnkun CTX í sermi var viðhaldið á tveimur árum þar sem meira en helmingur sjúklinga sýndi svörun í báðum meðferðarhópunum.

Byggt á niðurstöðum rannsóknar BM 16550 er gert ráð fyrir að Bonviva 3 mg inndæling í bláæð á þriggja mánaða fresti sé að minnsta kosti jafn áhrifarík við hindrun á beinbrotum og skömmtun íbandrónsýru í 2,5 mg til inntöku daglega.

Íbandrónsýra 2,5 mg töflur daglega

Í upphaflegri þriggja ára, slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu á beinbrotum (MF 4411), var sýnt fram á tölfræðilega marktæka lækkun í tíðni nýrra röntgenmyndastaðfestra, formmældra og klínískra samfallsbrota í hrygg sem skipti læknisfræðilegu máli (Tafla 3). Í þessari rannsókn var íbandrónsýru metin við skammta til inntöku sem námu 2,5 mg á dag og 20 mg öðru hvoru sem rannsóknarskammt. Íbandrónsýra var tekin 60 mínútum áður en fyrsta matar eða drykkjar dagsins var neytt (fasta eftir skammt). Í rannsókninni tóku þátt konur frá 55 til 80 ára aldri a.m.k. 5 árum eftir tíðahvörf þeirra, sem höfðu steinefnaþéttni (BMD) í lendarhrygg sem var -2 til -5 staðalfrávikum undir meðaltali fyrir konur fyrir tíðahvörf (T-stig) í a.m.k. einum hryggjarlið [L1-L4] og sem höfðu orðið fyrir einu til fjórum samfallsbrotum í hrygg. Allir sjúklingarnir fengu 500 mg af kalki og 400 a.e. af D-vítamíni á dag. Virkni var metin hjá 2928 sjúklingum.
Með íbandrónsýru 2,5 mg gefin daglega var sýnt fram á tölfræðilega marktæka og læknisfræðilega mikilvæga lækkun á tíðni nýrra samfallsbrota í hrygg. Meðferðin dró úr tíðni nýrra, röntgenmyndastaðfestra samfallsbrota í hrygg um sem svaraði 62 % (p=0,0001) á þeim þremur árum sem rannsóknin stóð. Vart varð við hlutfallslega minnkun á hættu sem svaraði 61 % eftir 2 ár (p=0,0006). Enginn tölfræðilega marktækur munur kom fram eftir 1 ár meðferðar (p=0,056). Brotahindrandi áhrif héldust stöðug á rannsóknartímanum. Ekkert benti til að áhrifin minnkuðu eftir því sem á tímann leið.

Einnig dró marktækt úr tíðni klínískra samfallsbrota í hrygg um 49 % eftir 3 ár (p=0,011). Öflug áhrif á samfallsbrot endurspeglast enn fremur í að tölfræðilega marktækt dró úr lækkun líkamshæðar hjá sjúklingum samanborið við lyfleysu (p<0,0001).

Tafla 3: Niðurstöður úr 3 ára beinbrotarannsókninni MF 4411 (%, 95 % CI)

	Lyfleysa (N=974)	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=977)
Hlutfallsleg minnkun áhættu Ný, formmæld samfallsbrot		62 % (40,9; 75,1)
Tíðni nýrra formmældra samfallsbrota	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Hlutfallsleg minnkun áhættu klínískra samfallsbrota		49 % (14,03; 69,49)
Tíðni klínískra samfallsbrota	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu lendarhryggjarliða á 3. ári	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu mjaðmar í heild á 3. ári	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Meðferðaráhrif íbandrónsýru voru metin frekar í greiningu á undirhópi sjúklinga sem höfðu við grunnlínu T-gildi steinefnaþéttni lendarhryggjarliða undir -2,5 (tafla 4). Minnkun í hættu á samfallsbrotum var í samræmi við það sem kemur fram hjá heildarhópnum.

Tafla 4: Niðurstöður úr 3 ára beinbrotarannsókninni MF 4411 (%, 95 % CI) fyrir sjúklinga með T-gildi steinefnaþéttni lendarhryggjarliða undir -2,5 við grunnlínu.

	Lyfleysa (N=587)	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=575)
Hlutfallsleg minnkun áhættu Ný, formmæld samfallsbrot		59 % (34,5; 74,3)
Tíðni nýrra formmældra samfallsbrota	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Hlutfallsleg minnkun áhættu klínískra samfallsbrota		50 % (9,49; 71,91)
Tíðni klínískra samfallsbrota	6,97 % (4.67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu lendarhryggjarliða á 3. ári	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu mjaðmar í heild á 3. ári	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

Í heildarþýði sjúklinga í rannsókninni MF4411 kom ekki fram fækkun á fjölda brota utan hryggs, hins vegar virtist dagleg gjöf íbandrónsýru vera áhrifarík hjá undirhópi í mikilli áhættu (BMD T-stig í lærleggshálsi < -3,0), þar sem fram kom að hætta á broti utan hryggjar minnkaði um 69%.

Dagleg meðferð með íbandrónsýru 2,5 mg töflum til inntöku olli stigvaxandi aukningu á beinasteinefnaþéttni hryggjarliða og annarra beina.

Aukning á steinefnaþéttni í lendarhrygg á þriggja ára tímabili samanborið við lyfleysu var 5,3 % og 6,5 % samanborið við grunnlínu. Aukning á mjaðmarsvæði samanborið við grunnlínu var 2,8 % í lærleggshálsi, 3,4 % í mjöðm og 5,5 % í lærhnútu.

Eins og gert var ráð fyrir varð bæling á lífefnafræðilegum merkjum um umsetningu beina (svo sem CTX í þvagi og osteókalsín í sermi) niður í þau gildi sem voru fyrir tíðahvörf og náði bælingin hámarki innan 3 - 6 mánaða tímabils við notkun íbandrónsýru 2,5 mg daglega.

Klínískt mikilvæg lækkun á lífefnafræðilegum auðkennum um niðurbrot beina sem nam 50 % kom fram strax einum mánuði eftir að meðferð með íbandrónsýru 2,5 mg hófst.

Börn (sjá kafla 4.2 og 5.2).
Engar rannsóknir voru gerðar á Bonviva hjá börnum, því eru engar upplýsingar til varðandi verkun eða öryggi hjá þessum sjúklingahópi.

5.2 Lyfjahvörf

Helstu lyfjafræðilegu áhrif íbandrónsýru á bein eru ekki í beinum tengslum við raunverulega plasmaþéttni, eins og sýnt hefur verið fram á í ýmsum rannsóknum á dýrum og mönnum.

Plasmaþéttni íbandrónsýru eykst í réttu hlutfalli við skammt eftir gjöf 0,5 mg til 6 mg í bláæð.

Frásog
Á ekki við.

Dreifing
Eftir almenna útsetningu í upphafi binst íbandrónsýra hratt við bein eða er skilin út í þvagi. Í mönnum er sýnilegt endanlegt dreifingarrúmmál a.m.k. 90 l og það magn skammts sem kemst í bein er áætlað

40 - 50 % af skammti í blóðrás. Próteinbinding í plasma manna er um 85 % - 87 % (ákvarðað in vitro við þéttni meðferðarskammta íbandrónsýru) og því eru ekki miklir möguleikar á milliverkunum við önnur lyf af völdum tilfærslu.

Umbrot
Engar vísbendingar eru um að íbandrónsýra umbrotni í dýrum eða mönnum.

Útskilnaður
Íbandrónsýra er fjarlægð úr blóðrásinni með beinafrásogi (áætlað um 40 - 50% hjá konum eftir tíðahvörf) og afgangurinn útskilst óbreyttur um nýru.

Þeir helmingunartímar sem vart hefur orðið við spanna vítt bil, sýnilegur helmingunartími er yfirleitt á bilinu 10 - 72 klukkustundir. Þar sem reiknuð gildi eru að mestu leyti fall af tímalengd rannsóknar, skammts sem er notaður og nákvæmni prófana er raunverulegur helmingunartími líklega talsvert lengri, eins og fyrir önnur bisfosfónöt. Fyrstu plasmagildi falla fljótt og ná 10 % af hámarksgildunum á 3 og 8 klukkustundum, eftir því hvort lyfið er gefið í æð eða til inntöku.

Heildarúthreinsun íbandrónsýru er lág og eru meðalgildi á bilinu 84 - 160 ml/mín. Nýrnaúthreinsun (um 60 ml/mín. hjá heilbrigðum konum eftir tíðahvörf) nemur 50 - 60 % af heildarúthreinsun og er háð kreatínínhreinsun. Munurinn á sýnilegri heildarúthreinsun og nýrnaúthreinsun er talinn endurspegla upptöku í bein.

Seytingarferlið virðist ekki fela í sér þekkt flutningskerf fyrir sýrur eða basa sem taka þátt í útskilnaði annarra virkra efna (sjá kafla 4.5). Að auki hindrar íbandrónsýra ekki helstu P450 ísóensím í lifur manna og hún örvar ekki cýtókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum.

<u>Lyfjahvörf við sérstakar klínískar aðstæður</u>

Kyn
Lyfjahvörf íbandrónsýru eru svipuð hjá körlum og konum.

Kynþættir
Engin vísbending er um mun milli kynþátta sem skiptir klínísku máli milli einstaklinga af asískum uppruna og af hvítum kynþætti hvað varðar íbandrónsýru. Fyrirliggjandi upplýsingar um sjúklinga af afrískum uppruna eru takmarkaðar.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi
Nýrnaúthreinsun íbandrónsýru hjá sjúklingum með mismunandi mikla skerðingu í nýrnastarfsemi er línulega tengd kreatínínhreinsun (CLcr).

Ekki er nauðsynlegt að stilla skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi (CLcr ≥ 30 ml/mín.).

Einstaklingar með alvarlega nýrnabilun (CLcr minna en 30 ml/mín.) sem fengu daglega 10 mg af íbandrónsýru til inntöku í 21 dag voru með tvisvar til þrisvar sinnum hærri plasmaþéttni en einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi og heildarúthreinsun íbandrónsýru var 44 ml/mín. Eftir að 0,5 mg af íbandrónsýru höfðu verið gefin í æð, lækkaði heildarúthreinsun, nýrnaúthreinsun og úthreinsun utan nýrna um 67 %, 77 % og 50 %, hver um sig, hjá sjúklingum með alvarlega nýrnabilun, en lyfið þoldist ekki verr þótt aukning væri á útsetningu. Vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu er ekki mælt með Bonviva fyrir einstaklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og kafla 4.4). Lyfjahvörf íbandrónsýru voru aðeins metin hjá fáum sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem meðhöndlaður var með blóðskilun, því eru lyfjahvörf íbandrónsýru hjá sjúklingum sem ekki fara í blóðskilun ekki þekkt. Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir á ekki að nota íbandrónsýru hjá öllum sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2)

Engar upplýsingar um lyfjahvörf liggja fyrir varðandi íbandrónsýru hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Lifrin gegnir ekki marktæku hlutverki við úthreinsun íbandrónsýru sem umbrotnar ekki, heldur hreinsast út með útskilnaði um nýru og upptöku í bein. Því er ekki nauðsynlegt að stilla skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Aldraðir (sjá kafla 4.2)

Í fjölbreytugreiningu reyndist aldur ekki vera sjálfstæður þáttur þeirra lyfjahvarfagilda sem rannsökuð voru. Þar sem nýrnastarfsemi minnkar með aldri er nýrnastarfsemi eini þátturinn sem taka þarf tillit til (sjá kaflann um skerta nýrnastarfsemi).

Börn (sjá kafla 4.2 og kafla 5.1)

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Bonviva hjá þessum aldurshópi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eituráhrif, t.d. merki um nýrnaskemmdir, sáust aðeins hjá hundum við skammta sem er taldir eru vera það miklu stærri en hámarksskammtar fyrir menn, að litlu skipti fyrir klíníska notkun.

Stökkbreytingarvaldar/Krabbameinsvaldar:
Ekki varð vart við vísbendingu um hugsanlega krabbameinsvalda. Prófanir á eituráhrifum á erfðaefni leiddu ekki í ljós neinar vísbendingar um verkun íbandrónsýru á erfðaefni.

Eituráhrif á æxlun:
Sértækar rannsóknir á þriggja mánaða skammtaáætlun hafa ekki verið gerðar. Í rannsóknum á daglegri skömmtun í bláæð voru engar vísbendingar um bein eituráhrif á fóstur eða vansköpunaráhrif hjá rottum og kanínum sem fengu íbandrónsýru. Það dró úr aukningu líkamsþyngdar hjá F_1 afkvæmum rotta. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf um munn voru áhrif á frjósemi þau að fengmissir fyrir hreiðrun jókst við skammta 1 mg/kg/dag og hærri. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf í bláæð, minnkaði íbandrónsýra sæðistölu við skammtana 0,3 og 1 mg/kg/dag og minnkaði frjósemi hjá karlkyns rottum við 1 mg/kg/dag og hjá kvenkyns rottum við 1,2 mg/kg/dag. Aðrar aukaverkanir íbandrónsýru í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun í rottum voru þær sömu og eiga við bisfosfónöt almennt. Þær taka til færri bólfestustaða, truflana á eðlilegum burði (erfið fæðing) og aukinna breytinga á innyflum (nýrnaskjóðu þvagpípu heilkenni/renal pelvis ureter syndrome).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Ísediksýra
Natríumacetat þríhýdrat
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Bonviva stungulyf, lausn, má ekki blanda með lausnum sem innihalda kalsíum eða öðrum lyfjum til lyfjagjafar í bláæð.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfylltar sprautur (5 ml) gerðar úr litlausu gleri af tegund I, grái gúmmítappinn á stimplinum og lokið eru úr flúororesínhúðuðu bútýl gúmmíi, sem innihalda 3 ml af stungulyfi, lausn.
Pakkar sem innihalda 1 áfyllta sprautu og 1 nál eða 4 áfylltar sprautur og 4 nálar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þegar lyfið er gefið í fyrirliggjandi innrennslislínu í bláæð, á innrennslislausnin að vera annaðhvort jafnþrýstin saltlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn. Þetta á einnig við um lausnir sem notaðar eru til þess að skola fiðrildið og önnur áhöld.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Halda skal losun lyfjaefna í umhverfið í lágmarki.

Fylgja á eftirfarandi leiðbeiningum ítarlega við notkun og förgun sprautunála og annarra beittra hluta sem notaðir eru við lækningar eða lyfjagjöf:

- Aldrei skal nota sprautur og nálar aftur.
- Setjið allar notaðar nálar og sprautur í nálabox (einnota stunguhelt ílát).
- Geymið boxið þar sem börn ná ekki til.
- Setjið ekki nálabox í heimilissorp.
- Fargið fullum nálaboxum í samræmi við gildandi reglur eða samkvæmt leiðbeiningum frá heilbrigðisstarfsmanni.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. febrúar 2004.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. desember 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu/

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKAMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Filmuhúðaðar töflur:

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

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

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu:

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Áætlun um áhættustjórnun
Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu
Markaðsleyfishafi skal tryggja útgáfu og dreifingu minniskorts fyrir sjúklinga varðandi beindrep í kjálka.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Bonviva 150 mg filmuhúðaðar töflur
Íbandrónsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af íbandrónsýru (sem natríum mónóhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Töflurnar innihalda líka laktósa. Sjá fekari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
1 filmuhúðuð tafla
3 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki sjúga, tyggja eða mylja töflurnar
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Mánaðarleg tafla
Til inntöku

1. mánuður __/__/__ 3 filmuhúðaðar töflur
2. mánuður __/__/__ 3 filmuhúðaðar töflur
3. mánuður __/__/__ 3 filmuhúðaðar töflur
Skráðu hjá þér dagsetninguna þegar þú tekur töfluna

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/265/003 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/03/265/004 3 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

bonviva 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUPAKKNINGUM EÐA STRIMLUM

Þynna

1. HEITI LYFS

Bonviva 150 mg filmuhúðaðar töflur
Íbandrónsýra

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Bonviva 3 mg stungulyf
Íbandrónsýra

2. VIRK(T) EFNI

Ein áfyllt sprauta með 3 ml af lausn inniheldur 3 mg af íbandrónsýru (sem natríum einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig natríumklóríð, ísediksýru, natríumacetate þríhýdrat, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 áfyllt sprauta + 1 nál
4 áfylltar sprautur + 4 nálar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Eingöngu til notkunar í bláæð

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/265/005 1 áfyllt sprauta
EU/1/03/265/006 4 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

[Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLTAR SPRAUTUR

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Bonviva 3 mg stungulyf, lausn
Íbandrónsýra
Einungis til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3 mg/3 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Bonviva
150 mg filmuhúðaðar töflur
Íbandrónsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:
1. Upplýsingar um Bonviva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Bonviva
3. Hvernig nota á Bonviva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Bonviva
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Bonviva og við hverju það er notað

Bonviva tilheyrir flokki lyfja sem kallast bisfosfónöt. Það inniheldur virka innihaldsefnið íbandrónsýru.
Bonviva getur snúið við beintapi með því að stöðva meira beintap og auka beinmassa hjá flestum konum sem taka það, jafnvel þó að þær sjái ekki eða finni muninn þar á. Bonviva getur minnkað líkur á beinbrotum (sprungum). Sýnt hefur verið fram á að hætta á brotum í hrygg minnkar en ekki hætta á mjaðmarbrotum.

Bonviva er ávísað til að meðhöndla beinþynningu eftir tíðahvörf vegna aukinnar hættu á beinbrotum. Við beinþynningu gisna beinin og verða veikbyggðari, en það er algengt hjá konum eftir tíðahvörf. Við tíðahvörf hætta eggjastokkar konunnar að framleiða kvenhormónið östrógen, sem stuðlar að heilbrigði beinagrindarinnar.

Því fyrr sem tíðahvörf verða hjá konunni, því meiri hætta er á beinbrotum vegna beinþynningar.

Aðrir þættir sem aukið geta hættuna á beinbrotum eru:
- skortur á kalki og D-vítamíni í fæðu
- reykingar eða óhófleg áfengisneysla
- of lítið af gönguferðum eða annarri líkamlegri áreynslu
- fjölskyldusaga um beinþynningu.

Heilbrigt líferni stuðlar einnig að því að ávinningur verði sem mestur af meðferðinni. Með þessu er átt við:
- neyslu alhliða kalk- og D-vítamínríkrar fæðu
- gönguferðir eða aðra líkamlega áreynslu
- að reykja ekki og halda áfengisneyslu í hófi.

2. Áður en byrjað er að nota Bonviva

Ekki má nota Bonviva
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir íbandrónsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ákveðin vandamál í koki/vélinda svo sem þrengsli eða kyngingarerfiðleika.
- ef þú getur ekki staðið eða setið upprétt(ur) í að minnsta kosti eina klukkustund (60 mínútur) í einu.
- **ef þú ert með eða hefur verið með lágt kalsíum í blóði.** Vinsamlega hafið samband við lækninn.

Varnaðarorð og varúðarreglur
Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið tilkynnt um aukaverkun sem nefnist beindrep í kjálka (skemmdir á kjálkabeini) hjá sjúklingum sem fá Bonviva við beinþynningu. Beindrep í kjálka getur einnig komið fram eftir að meðferð er hætt.

Mikilvægt er að reyna að koma í veg fyrir myndun beindreps í kjálka, þar sem það er sársaukafullur kvilli sem erfitt getur verið að meðhöndla. Gera ætti varúðarráðstafanir til að draga úr hættu á að beindrep myndist í kjálka.

Einnig hefur verið greint frá afbrigðilegum brotum á löngum beinum, svo sem í framhandlegg (öln) og sköflungi (sköflungsbein) hjá sjúklingum sem fengu langtíma meðferð með íbandrónati. Þessi beinbrot verða eftir litla eða enga áverka og sumir sjúklingar finna fyrir verk á beinbrotsvæðinu áður en þeir fá beinbrot.

Áður en meðferð er hafin skaltu láta lækninn/hjúkrunarfræðinginn (heilbrigðisstarfsmanninn) vita ef:
- þú átt við munn- eða tannvandamál að stríða, svo sem slæma tannheilsu, kvilla í tannholdi eða ef fyrirhugað er að draga úr þér tönn
- þú ferð ekki reglulega til tannlæknis eða ef langt er síðan þú hefur farið í tanneftirlit
- þú reykir (þar sem það getur aukið hættu á tannkvillum)
- þú hefur áður fengið meðferð með bisfosfónat-lyfjum (notuð til að meðhöndla eða koma í veg fyrir beinkvilla)
- þú tekur lyf sem nefnast barksterar (svo sem prednisólon eða dexametasón)
- þú ert með krabbamein.

Læknirinn gæti beðið þig að fara í tannskoðun áður en meðferð með Bonviva er hafin.

Meðan á meðferð stendur skaltu stunda góða tannhirðu (þar með talin regluleg tannburstun) og fara reglulega í tanneftirlit. Ef þú ert með gervitennur þarf að ganga úr skugga um að þær passi vel. Ef þú ert í tannmeðferð eða átt að gangast undir tannaðgerð (t.d. tanndrátt) skaltu láta lækninn vita um tannmeðferðina og láta tannlækninn vita að þú sért í meðferð með Bonviva.

Hafðu tafarlaust samband við lækninn og tannlækninn ef þú finnur fyrir vandamálum í munni eða tönnum, svo sem tannlosi, verk eða þrota í munni, sárum sem gróa ekki eða útferð, þar sem þetta geta verið merki um beindrep í kjálka.

Sumir þurfa að gæta sérstakrar varúðar við notkun Bonviva. Leitið ráða hjá lækninum áður en Bonviva er notað:
- ef um er að ræða nokkrar truflanir á efnaskiptum steinefna (svo sem D-vítamínskort).
- ef nýrnastarfsemi er ekki eðlileg.
- ef þú ert með kyngingarörðugleika eða meltingaróþægindi.

Erting, bólga eða sáramyndun í koki/vélinda, oft með einkennum um mikinn verk fyrir brjósti, mikinn verk eftir að hafa kyngt mat og/eða drykk, mikil ógleði eða uppköst geta komið fram, einkum ef þú drekkur ekki fullt glas af vatni og/eða ef þú leggst niður innan klukkustundar frá töku Bonviva. Ef þessi einkenni koma fram, áttu að hætta að taka Bonviva og láta lækninn strax vita (sjá kafla 3).

Börn og unglingar
Bonviva er ekki ætlað börnum eða unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Bonviva
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sérstaklega:

- **Fæðubótarefni sem innihalda kalk, magnesíum, járn eða ál,** þar sem þau geta mögulega haft áhrif á verkun Bonviva**.**

- Asetýlsalisýlsýru og önnur bólgueyðandi verkjalyf (NSAIDs) (að meðtöldu íbúprófeni, díklófenak natríum og naproxeni) geta ert maga og þarma. Bonviva getur einnig gert það. Því þarf að gæta sérstakrar varúðar ef verkjalyf eða bólgueyðandi lyf eru tekin samhliða Bonviva.

Eftir að búið er að gleypa mánaðarlegu Bonviva töfluna á að **bíða í eina klukkustund með að taka önnur lyf**, þar með taldar töflur eða lyf við meltingartruflunum, fæðubótarefni með kalki eða vítamín.

Notkun Bonviva með mat eða drykk:
Ekki skal taka Bonviva með mat. Bonviva hefur minni áhrif ef það er tekið með mat.
Drekka má vatn en enga aðra drykki

Bíðið í 1 klukkustund áður en matar eða drykkjar er neytt, eftir töku Bonviva (sjá kafla 3, Hvernig nota á Bonviva).

Meðganga og brjóstagjöf
Bonviva er aðeins ætlað til notkunar hjá konum eftir tíðahvörf, konur á barneignaraldri mega ekki taka Bonviva.
Ekki taka Bonviva á meðgöngu eða meðan á brjóstagjöf stendur.
Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla
Það má aka og nota vélar þar sem búist er við að Bonviva hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla.

Bonviva inniheldur mjólkursykur.
Ef læknirinn hefur sagt þér að þú þolir ekki eða getir ekki melt ákveðnar sykrur (þ.e. ef þú hefur galaktósa óþol, Lapp laktasa skort eða ert með glúkósa-galaktósa vanfrásog), talaðu við lækninn áður en þú tekur lyfið.

3. Hvernig nota á Bonviva

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur af Bonviva er ein tafla í mánuði.

Taka mánaðarlegrar töflu
Áríðandi er að fylgja eftirfarandi leiðbeiningum vandlega. Þær eru til þess gerðar að stuðla að því að Bonviva taflan komist hratt niður í maga svo minni líkur séu á að hún valdi ertingu.

- **Taka skal eina Bonviva 150 mg töflu einu sinni í mánuði**
- **Velja skal dag í mánuðinum** sem auðvelt er að muna. Þú getur valið annaðhvort sömu dagsetninguna (t.d. fyrsta dag hvers mánaðar) eða sama dag (t.d. fyrsta sunnudag í hverjum mánuði) til þess að taka Bonviva töfluna. Velja á dagsetningu sem hentar best þínum venjum.
- Taka skal Bonviva töfluna **a.m.k. 6 klukkustundum eftir síðustu neyslu matar** eða drykkjar, að undanskildu venjulegu vatni.

- Taka skal Bonviva töfluna
  - **eftir að farið er á fætur á morgnana** og
  - **áður en nokkuð annað er borðað eða drukkið** (á fastandi maga).

- **Gleypa skal töfluna með fullu glasi af vatni** (a.m.k. 180 ml).

  Ekki má taka töfluna með vatni sem inniheldur mikið magn af kalsíum, ávaxtasafa eða neinum öðrum drykkjum. Ef mikið magn kalsíums í kranavatni er talið vera áhyggjuefni er ráðlagt að nota vatn á flöskum sem inniheldur lítið magn steinefna.

- **Gleypa skal töfluna í heilu lagi** - ekki á að tyggja hana, mylja eða láta hana leysast upp í munninum.

- **Næstu klukkustund (60 mínútur)** eftir að taflan hefur verið tekin
  - **á ekki að leggjast;** ef ekki er verið í uppréttri stöðu (standandi eða sitjandi) gæti hluti lyfsins runnið aftur upp í vélindað

  - **á ekki að borða neitt**

  - **á ekki að drekka neitt** (nema vatn ef þörf er á)
  - **á ekki að taka önnur lyf.**

- Þegar klukkustund er liðin, má neyta fyrsta matar og drykkjar dagsins. Þegar búið er að borða er í lagi að leggjast ef þess er óskað og taka þau lyf önnur sem taka þarf.

Áframhaldandi taka Bonviva
Áríðandi er að halda áfram að taka Bonviva í hverjum mánuði, eins lengi og lyfjaávísunin frá lækninum segir fyrir um. Eftir 5 ára meðferð með Bonviva skaltu ráðfæra þig við lækninn um hvort þú eigir að halda meðferðinni áfram.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um
Ef fleiri en ein tafla hafa óvart verið teknar, **skal drekka fullt glas af mjólk og hafa strax samband við lækninn.**

Ekki á að framkalla uppköst eða leggjast fyrir; það gæti valdið því að Bonviva erti vélindað.

Ef gleymist að taka Bonviva
- Ef gleymist að taka töflu að morgni þess dags sem hefur verið valinn **á ekki að taka töflu síðar um daginn**.
  Þess í stað á að fletta upp í dagatalinu til að finna út hvenær næsti áætlaði skammtur er.

- **Ef þú gleymir að taka töfluna á völdum degi og næsti áætlaði skammtur er innan 1 til 7 daga...**

  Aldrei á að taka tvær töflur af Bonviva innan sömu viku. Bíða á þar til næsti skammtur er áætlaður og taka hann eins og venjulega; síðan á að halda áfram að taka eina töflu einu sinni í mánuði á áætluðum dögum sem merktir hafa verið á dagatalið.

- **Ef þú gleymir að taka töfluna á völdum degi og næsti áætlaði skammtur er eftir meira en 7 daga...**
  Taka á eina töflu að morgni næsta dags eftir að munað er eftir því; síðan á að halda áfram að taka eina töflu einu sinni í mánuði á áætluðum dögum sem merktir hafa verið á dagatalið.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ræddu tafarlaust við hjúkrunarfræðing eða lækni ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana - þú gætir þurft á bráðri læknisaðstoð að halda:

Sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
- mikill verkur fyrir brjósti, mikill verkur eftir að hafa kyngt mat eða drykk, mikil ógleði eða uppköst, erfiðleikar við að kyngja. Þú gætir haft alvarlega bólgu í koki/vélinda, hugsanlega með sárum eða hindrun í koki/vélinda.

Mjög sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):
- kláði, þroti í andliti, vörum, tungu og hálsi, ásamt öndunarerfiðleikum
- viðvarandi sársauki og bólga í auga
- nýr verkur, máttleysi eða óþægindi í læri, mjöðm eða nára. Þetta geta verið snemmbúnar vísbendingar um hugsanlegt óvenjulegt brot á lærleggnum.

Koma örsjaldan fyrir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):
- verkur eða særindi í munni eða kjálka. Þú gætir verið með snemmbúin einkenni alvarlegs sjúkdóms í kjálka (beindrep í kjálka)
- ræddu við lækninn ef þú ert með verk í eyra, útferð úr eyra og/eða sýkingu í eyra. Það geta verið ummerki um beinskemmdir í eyra
- alvarleg, mögulega lífshættuleg ofnæmisviðbrögð
- alvarlegar aukaverkanir í húð

Aðrar mögulegar aukaverkanir

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- höfuðverkur
- brjóstsviði, óþægindi við að kyngja, magaverkur (mögulega vegna bólgu í maga), meltingartregða, ógleði, niðurgangur
- magakrampar, stirðleiki í liðum og útlimum
- flensulík einkenni, þar með talin hiti, titringur og skjálfti, vanlíðan, beinverkir og verkir í vöðvum og liðum. Talaðu við hjúkrunarfræðing eða lækni ef einhver einkenni verða alvarleg eða vara lengur en tvo daga.
- útbrot.

Sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
- sundl
- vindgangur (fret, uppþemba)
- bakverkur
- þreyta, uppgefinn

- astmaköst
- einkenni lágra kalsíumgilda í blóði (blóðkalsíumlækkun), þ.m.t. vöðvakrampar og/eða náladofi í fingrum eða kringum munninn.

Mjög sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):
- bólga í skeifugörn (fyrsti hluti þarma) sem veldur kviðverk
- ofsakláði.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Bonviva

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Bonviva inniheldur

- Virka innihaldsefnið er íbandrónsýra. Ein tafla inniheldur 150 mg af íbandrónsýru (sem natríum einhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru:

töflukjarni: Laktósa, einhýdrat, póvídón, örkristallaður sellulósi, krospóvídón, sterínsýra hreinsuð, vatnsfrí kísilkvoða.

töfluhúð: Hýprómellósi, títaníum tvíoxíð (E 171), talkúm, makrógól 6000

Lýsing á útliti Bonviva og pakkningastærðir

Bonviva töflur eru hvítar eða beinhvítar, aflangar og merktar „BNVA“ á annarri hliðinni og „150“ á hinni hliðinni. Töflurnar fást í þynnum sem innihalda 1 eða 3 töflur.
Ekki er víst að allar pakkningar séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Framleiðandi

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu/.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is

HVERNIG SKIPULEGGJA MÁ TÖKU BONVIVA

Skammtur af Bonviva er ein tafla í mánuði. Veldu einn dag í mánuði sem auðvelt er að muna:

- annaðhvort sömu dagsetningu (t.d. fyrsti dagur hvers mánaðar)
- eða sama dag (t.d. fyrsta sunnudag hvers mánaðar).

Mikilvægt er að halda áfram að taka Bonviva í hverjum mánuði.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Bonviva 3 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Íbandrónsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:
1. Upplýsingar um Bonviva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Bonviva
3. Hvernig nota á Bonviva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Bonviva
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Bonviva og við hverju það er notað

Bonviva tilheyrir flokki lyfja sem kallast bisfosfónöt. Það inniheldur virka innihaldsefnið íbandrónsýru.
Bonviva getur snúið við beintapi með því að stöðva meira tap á beinum og auka beinmassa hjá flestum konum sem taka það, jafnvel þó að þær sjái ekki eða finni muninn þar á. Bonviva getur minnkað líkur á beinbrotum (sprungum). Sýnt hefur verið fram á að hætta á brotum í hrygg minnkar en ekki hætta á mjaðmarbrotum.

Bonviva er ávísað til að meðhöndla beinþynningu eftir tíðahvörf vegna aukinnar hættu á beinbrotum. Við beinþynningu gisna beinin og verða veikbyggðari, en það er algengt hjá konum eftir tíðahvörf. Við tíðahvörf hætta eggjastokkar konunnar að framleiða kvenhormónið, östrógen, sem stuðlar að heilbrigði beinagrindarinnar. Því fyrr sem tíðahvörf verða hjá konunni, því meiri hætta er á beinbrotum vegna beinþynningar.

Aðrir þættir sem aukið geta hættu á beinbrotum eru:
- skortur á kalki og D-vítamíni í fæðu
- sígarettureykingar eða óhófleg áfengisneysla
- of lítið af gönguferðum eða annarri líkamlegri áreynslu
- fjölskyldusaga um beinþynningu.

Heilbrigt líferni stuðlar einnig að því að ávinningur verði sem mestur af meðferðinni. Með þessu er átt við:
- neyslu alhliða kalk- og D-vítamínríkrar fæðu
- gönguferðir eða líkamlega áreynslu
- að reykja ekki og halda áfengisneyslu í hófi.

2. Áður en byrjað er að nota Bonviva

Ekki má nota Bonviva
- **ef þú ert með eða hefur verið með lágt kalsíum í blóði.** Hafið samband við lækninn.
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir íbandrónsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur
Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið tilkynnt um aukaverkun sem nefnist beindrep í kjálka (skemmdir á kjálkabeini) hjá sjúklingum sem fá Bonviva við beinþynningu. Beindrep í kjálka getur einnig komið fram eftir að meðferð er hætt.

Mikilvægt er að reyna að koma í veg fyrir myndun beindreps í kjálka, þar sem það er sársaukafullur kvilli sem erfitt getur verið að meðhöndla. Gera ætti varúðarráðstafanir til að draga úr hættu á að beindrep myndist í kjálka.

Einnig hefur verið greint frá afbrigðilegum brotum á löngum beinum, svo sem í framhandlegg (öln) og sköflungi (sköflungsbein) hjá sjúklingum sem fengu langtíma meðferð með íbandrónati. Þessi beinbrot verða eftir litla eða enga áverka og sumir sjúklingar finna fyrir verk á beinbrotsvæðinu áður en þeir fá beinbrot.

Áður en meðferð er hafin skaltu láta lækninn/hjúkrunarfræðinginn (heilbrigðisstarfsmanninn) vita ef:
- þú átt við munn- eða tannvandamál að stríða, svo sem slæma tannheilsu, kvilla í tannholdi eða ef fyrirhugað er að draga úr þér tönn
- þú ferð ekki reglulega til tannlæknis eða ef langt er síðan þú hefur farið í tanneftirlit
- þú reykir (þar sem það getur aukið hættu á tannkvillum)
- þú hefur áður fengið meðferð með bisfosfónat-lyfjum (notuð til að meðhöndla eða koma í veg fyrir beinkvilla)
- þú tekur lyf sem nefnast barksterar (svo sem prednisólon eða dexametasón)
- þú ert með krabbamein

Læknirinn gæti beðið þig að fara í tannskoðun áður en meðferð með Bonviva er hafin.

Meðan á meðferð stendur skaltu stunda góða tannhirðu (þar með talin regluleg tannburstun) og fara reglulega í tanneftirlit. Ef þú ert með gervitennur þarf að ganga úr skugga um að þær passi vel. Ef þú ert í tannmeðferð eða átt að gangast undir tannaðgerð (t.d. tanndrátt) skaltu láta lækninn vita um tannmeðferðina og láta tannlækninn vita að þú sért í meðferð með Bonviva.

Hafðu tafarlaust samband við lækninn og tannlækninn ef þú finnur fyrir vandamálum í munni eða tönnum, svo sem tannlosi, verk eða þrota í munni, sárum sem gróa ekki eða útferð, þar sem þetta geta verið merki um beindrep í kjálka.

Sumir sjúklingar þurfa að gæta sérstakrar varúðar við notkun Bonviva. Leitið ráða hjá lækninum áður en Bonviva er notað:
- Ef þú ert með eða hefur haft nýrnavandamál, nýrnabilun eða hefur þurft á blóðskilun að halda eða ef þú ert með einhvern annan sjúkdóm sem getur haft áhrif á nýrun
- Ef þú ert með einhverjar truflanir á efnaskiptum steinefna (svo sem D-vítamínskort)
- Taka á kalk og D-vítamín uppbót á meðan á meðferð með Bonviva stendur. Ef það er ekki mögulegt skal láta lækninn vita
- Ef þú ert með hjartasjúkdóma og læknirinn hefur ráðlagt þér að lágmarka daglega vökvainntöku.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg, stundum banvæn ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum sem hafa fengið íbandrónsýru í bláæð.
Ef þú færð eitt af eftirfarandi einkennum, svo sem mæði/öndunarerfiðleika, herping í hálsi, bólgna tungu, sundl, tilfinningu um meðvitundarleysi, roða eða þrota í andliti, útbrot á líkama, ógleði og uppköst skaltu hafa samstundis samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing (sjá kafla 4).

Börn og unglingar
Bonviva er ekki ætlað til notkunar hjá börnum eða unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Bonviva
Látið lækninn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf
Bonviva er aðeins ætlað til notkunar hjá konum eftir tíðahvörf, konur á barneignaraldri mega ekki taka Bonviva.
Ekki nota Bonviva ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.
Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla
Það má aka og nota vélar þar sem búist er við að Bonviva hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla.

Bonviva inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti (3 ml) þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

3. Hvernig nota á Bonviva

Ráðlagður skammtur af Bonviva til inndælingar í bláæð er 3 mg (1 áfyllt sprauta) á þriggja mánaða fresti.

Gefa á inndælinguna í bláæð af lækni eða hæfum/þjálfuðum heilbrigðisstarfsmanni.
Ekki á að gefa sjálfum sér stungulyfið.

Stungulyfið má einungis gefa í bláæð og ekki á annan stað í líkamanum.

Áframhaldandi notkun Bonviva
Til þess að hafa sem mestan ávinning af meðferðinni er áríðandi að halda áfram að fá Bonviva stungulyf á þriggja mánaða fresti eins lengi og lyfjaávísunin frá lækninum segir fyrir um. Einungis er hægt að meðhöndla beinþynningu með Bonviva meðan meðferð er haldið áfram, jafnvel þó ekki sé hægt að sjá eða finna fyrir mun. Eftir 5 ára meðferð með Bonviva skaltu ráðfæra þig við lækninn um hvort þú eigir að halda meðferðinni áfram.

Þú skalt líka taka kalk og D-vítamín uppbót eins og læknirinn hefur ráðlagt.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um
Lág gildi kalks, fosfats eða magnesíums í blóði geta komið fram. Læknirinn mun gera ráðstafanir til þess að leiðrétta slíkar breytingar og gæti gefið þér inndælingu sem inniheldur þessi steinefni.

Ef gleymist að nota Bonviva
Panta skal tíma til þess að fá næstu inndælingu eins fljótt og auðið er. Síðan á að fá inndælingu á þriggja mánaða fresti frá dagsetningu síðustu sprautu.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ræddu tafarlaust við hjúkrunarfræðing eða lækni ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana - þú gætir þurft á bráðri læknisaðstoð að halda:

Mjög sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):
- kláði, þroti í andliti, vörum, tungu og hálsi, ásamt öndunarerfiðleikum
- viðvarandi sársauki og bólga í auga (ef langvarandi)
- nýr verkur, máttleysi eða óþægindi í læri, mjöðm eða nára. Þetta geta verið snemmbúnar vísbendingar um hugsanlegt óvenjulegt brot á lærleggnum.

Koma örsjaldan fyrir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10,000 einstaklingum):

- verkur eða særindi í munni eða kjálka. Þú gætir verið með snemmbúin einkenni alvarlegs sjúkdóms í kjálka (beindrep í kjálka)
- ræddu við lækninn ef þú ert með verk í eyra, útferð úr eyra og/eða sýkingu í eyra. Það geta verið ummerki um beinskemmdir í eyra
- alvarleg, hugsanlega lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 2)
- alvarlegar aukaverkanir í húð.

Aðrar mögulegar aukaverkanir

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- höfuðverkur
- kviðverkir (eins og magabólga), meltingartregða, ógleði, niðurgangur eða harðlífi
- verkur í vöðvum, liðum eða baki
- þreyta, uppgefinn
- flensulík einkenni, þar með talin hiti, titringur og skjálfti, vanlíðan, þreyta, beinverkir og verkir í vöðvum og liðum. Talaðu við hjúkrunarfræðing eða lækni ef einhver einkenni verða alvarleg eða vara lengur en tvo daga
- útbrot.

Sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
- bólga í bláæð
- sársauki eða meiðsli á stungustað
- beinverkir
- lasleiki
- astmaköst
- einkenni lágra kalsíumgilda í blóði (blóðkalsíumlækkun), þ.m.t. vöðvakrampar og/eða náladofi í fingrum eða kringum munninn.

Mjög sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):
- ofsakláði.

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Bonviva

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á sprautunni á eftir EXP/Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Einstaklingurinn sem gefur lyfið á að farga ónotaðri lausn og setja sprautuna og nálina í viðeigandi ílát til förgunar.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Bonviva inniheldur

- Virka innihaldsefnið er íbandrónsýra. Ein áfyllt sprauta inniheldur 3 mg af íbandrónsýru í 3 ml af lausn (sem natríum einhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, ediksýra, natríumacetat þríhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Bonviva og pakkningastærðir

Bonviva 3 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu er tær, litlaus lausn. Hver áfyllt sprauta inniheldur 3 ml af lausn. Bonviva er fáanlegt í pökkum sem innihalda 1 áfyllta sprautu og 1 nál eða 4 áfylltar sprautur og 4 nálar.
Ekki er víst að allar pakkningar séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu/.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki.

UPPLÝSINGAR FYRIR HEILBRIGÐISSTARFSFÓLK

Vinsamlega lesið samantekt á eiginleikum lyfs fyrir nánari upplýsingar.

Gjöf Bonviva 3 mg stungulyfs, lausnar í áfylltri sprautu:

Bonviva 3 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu á að gefa með inndælingu í bláæð á 15 - 30 sekúndna tímabili.

Lausnin er ertandi, því er mikilvægt að fylgja nákvæmlega leiðbeiningum um lyfjagjöf í bláæð. Ef fyrir mistök er sprautað í vef umhverfis æðina geta sjúklingar fundið fyrir staðbundinni ertingu, verk og bólgu á stungustað.

Bonviva 3 mg stungulyfi, lausn í áfylltri sprautu **má ekki** blanda öðrum lausnum sem innihalda kalsíum (svo sem Ringer-Laktat lausn, kalsíumheparíni) eða öðrum lyfjum gefnum í bláæð. Þegar Bonviva er gefið í fyrirliggjandi innrennslislínu í bláæð, á innrennslislausnin að vera annaðhvort jafnþrýstin saltlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn.

Skammtar sem gleymast:
Ef skammtur gleymist á að gefa inndælinguna eins fljótt og auðið er. Síðan á að áætla inndælingar á þriggja mánaða fresti frá dagsetningu síðustu inndælingar.

Ofskömmtun:
Engar sértækar upplýsingar eru fyrirliggjandi um meðferð við ofskömmtun Bonviva.

Byggt á vitneskju um þennan flokk lyfja getur ofskömmtun valdið blóðkalsíumlækkun, blóðfosfatlækkun og blóðmagnesíumlækkun sem getur valdið náladofa. Í alvarlegum tilvikum getur þurft að gefa viðeigandi innrennslisskammta í bláæð af kalsíumglúkónati, kalíum eða natríumfosfati og magnesíumsúlfati.

Almennar ráðleggingar:
Bonviva 3 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu eins og önnur bisfosfónöt sem gefin eru í bláæð geta valdið tímabundinni lækkun í kalsíumþéttni í sermi.

Blóðkalsíumlækkun og aðrar truflanir á umbroti beina og steinefna ætti að meta og meðhöndla áður en meðferð með Bonviva stungulyfi í bláæð hefst. Fullnægjandi inntaka kalks og D-vítamíns er mikilvæg fyrir alla sjúklinga. Allir sjúklingar eiga að fá uppbót af kalki og D-vítamíni.

Sjúklinga með aðra sjúkdóma eða sem nota lyf, þar sem aukaverkanir á nýru eru mögulegar, á að hafa í reglulegu eftirliti í samræmi við staðlaðar venjur á meðan á meðferð stendur.

Ónotuðu stungulyfi, sprautu og nál á að farga í samræmi við gildandi reglur.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

.

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir íbandrónsýru, natríumíbandrónat, eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Í ljósi fyrirliggjandi gagna um blóðkalsíumlækkun úr tilkynningum eftir markaðssetningu, þ.m.t. í sumum tilfellum með náin tímavensl, sem gengur til baka þegar meðferð er stöðvuð og þeirri staðreynd að blóðkalsíumlækkun er viðurkennd áhætta með íbandrónsýru, telur PRAC að orsakasamband milli íbandrónsýru og blóðkalsíumlækkunar sé staðfest. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta ætti upplýsingum um lyf sem innihalda íbandrónsýru (með ábendingunni beinþynning (Bonviva)) til samræmis.
Uppfæra skal kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs til að bæta við aukaverkuninni blóðkalsíumlækkun með tíðninni sjaldgæf. Fylgiseðillinn skal uppfærður til samræmis.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfisins.

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir íbandrónsýru, natríumíbandrónat telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur íbandrónsýru, natríumíbandrónat sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.