BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bonviva 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:
Innehåller 154,6 mg vattenfri laktos (motsvarande 162,75 mg laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.
Vit till benvit, avlång filmdragerad tablett, märkt med ”BNVA” på ena sidan och ”150” på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med en ökad risk för frakturer (se avsnitt 5.1). En minskad risk för vertebrala frakturer har påvisats, medan effekt på höftfrakturer inte har fastställts.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering
Rekommenderad dos är en 150 mg filmdragerad tablett en gång i månaden. Tabletten ska helst intas samma datum varje månad.

Bonviva skall tas efter en natts fasta (på minst 6 timmar) och 1 timme före dagens första måltid eller dryck (förutom vatten) eller något annat oralt läkemedel eller supplement (inklusive kalcium). Se avsnitt 4.5.

Om en dos missas ska patienten instrueras att ta en tablett Bonviva 150 mg på morgonen dagen efter tabletten blivit ihågkommen, såvida inte nästa schemalagda dos är inom 7 dagar. Patienten ska sedan återgå till att ta sin dos en gång i månaden enligt det från början schemalagda datumet.
Om nästa schemalagda dos är inom 7 dagar ska patienten vänta tills sin nästa dos och sedan fortsätta ta en tablett en gång i månaden enligt sitt ursprungliga schema.
Patienten ska inte ta två tabletter inom samma vecka.

Patienten bör få tillägg av kalcium och/eller D-vitamin om kostintaget är otillräckligt (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5).

Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater mot osteoporos är inte fastställd. Behovet av fortsatt behandling bör utvärderas kontinuerligt baserat på en individuell nytta-risk bedömning av Bonviva för varje patient, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

Speciella populationer
Patienter med nedsatt njurfunktion
Bonviva rekommenderas inte till patienter med ett kreatininclearance lägre än 30 ml/min på grund av begränsad klinisk erfarenhet (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.2).

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion om kreatininclearance är lika med eller högre än 30 ml/min.

Patienter med försämrad leverfunktion
Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Äldre populationen (>65 år)
Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Pediatriska populationen
Det är inte tillämpligt att använda Bonviva till barn under 18 år, och Bonviva har inte studerats hos denna population (se avsnitt 5.1 och avsnitt 5.2).

Administreringssätt
För oral användning.

- Tabletten skall sväljas hel med ett glas vatten (180 – 240 ml) medan patienten sitter eller står i upprätt läge. Vatten med en hög kalciumkoncentration ska inte användas. Om det finns misstanke om eventuella höga kalciumhalter i kranvattnet (hårt vatten), rekommenderas att buteljerat vatten med lågt mineralinnehåll används.
- Patienten får inte ligga ner inom 1 timme efter att ha tagit Bonviva.
- Vatten är den enda dryck som får intas tillsammans med Bonviva.
- Patienten får inte tugga eller suga på tabletten på grund av risk för sår i munhåla/svalg.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot ibandronatsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Hypokalcemi
- Abnormaliteter i esofagus som kan försena esofagustömning som striktur eller akalasi
- Oförmåga att stå eller sitta upprätt i minst 60 minuter

4.4 Varningar och försiktighet

Hypokalcemi
Existerande hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med Bonviva inleds. Andra störningar i skelett- och mineralmetabolismen bör också behandlas effektivt. Det är viktigt att alla patienter har ett tillräckligt intag av kalcium och vitamin D.

Irritation i magtarmkanalen
Oralt administrerade bisfosfonater kan orsaka lokal irritation av den övre gastrointestinala slemhinnan. På grund av dessa eventuellt irriterande effekter och en risk för försämring av den underliggande sjukdomen ska försiktighet iakttas då Bonviva ges till patienter med aktiva övre gastrointestinala problem (t ex känd Barretts esofagus, dysfagi, andra esofagala sjukdomar, gastrit, duodenit eller ulcus).
Biverkningar som esofagit, esofagal ulcus, esofagala erosioner i vissa fall allvarliga och som kräver sjukhusvård, i sällsynta fall med blödning eller följt av esofagusstriktur eller perforation har rapporterats hos patienter som får behandling med bisfosfonater oralt. Risken för allvarliga esofagusbiverkningar verkar vara större hos patienter som inte följer dosinstruktionen och/eller som fortsätter att ta orala bisfosfonater efter att symtom som tyder på esofagal irritation utvecklats. Patienterna ska visa särskild uppmärksamhet på och kunna följa doseringsinstruktionerna (se avsnitt 4.2).
Läkare bör vara uppmärksamma på tecken eller symtom på eventuell esofagusreaktion under behandling. Patienterna bör instrueras att sluta ta Bonviva och söka läkarvård om de utvecklar dysfagi, odynofagi, retrosternal smärta eller ny eller förvärrad halsbränna.

Medan ingen ökad risk observerades i kontrollerade kliniska studier har det förekommit rapporter efter marknadsintroduktionen med sår i ventrikeln och duodenum vid användning av orala bisfosfonater, där vissa var allvarliga och med komplikationer.

Eftersom både NSAID-preparat (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) och bisfosfonater har förknippats med gastrointestinal irritation skall försiktighet iakttas vid samtidig administrering.

Osteonekros i käken
Osteonekros i käken (ONJ) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsintroduktionen hos patienter som fått Bonviva för osteoporos (se avsnitt 4.8).

Start av behandling eller ny behandlingsomgång bör senareläggas hos patienter med oläkta öppna mjukdelslesioner i munnen.

En tandundersökning med förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med Bonviva hos patienter med samtidiga riskfaktorer.

Följande riskfaktorer bör beaktas vid bedömning av patientens risk att utveckla ONJ:
- Potensen av läkemedlet som hämmar benresorptionen (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk vid parenteral administrering) och kumulativ dos av benresorptionsbehandling
- Cancer, komorbida tillstånd (t.ex. anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling av huvud och hals
- Dålig munhygien, parodontal sjukdom, dåligt passande tandprotes, tidigare tandsjukdomar, invasiva tandingrepp t.ex. tandextraktioner

Alla patienter bör uppmuntras att hålla god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och omedelbart rapportera eventuella orala symtom såsom tandlossning, smärta eller svullnad, eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med Bonviva. Under behandling bör invasiva tandingrepp endast utföras efter noggrant övervägande och undvikas i nära anslutning till administrering av Bonviva.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör utarbetas i nära samarbete mellan den behandlande läkaren och en tandläkare eller käkkirurg med expertis om ONJ. Tillfälligt behandlingsuppehåll med Bonviva bör övervägas till dess att tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer om möjligt har begränsats.

Osteonekros i den yttre hörselgången
Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

Atypiska femurfrakturer
Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna.
Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen.
Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk

femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.
Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur (se avsnitt 4.8).

Andra atypiska rörbensfrakturer
Andra atypiska rörbensfrakturer som t.ex. på armbågsbenet (ulna) eller skenbenet (tibia) har också rapporterats hos patienter som behandlats under lång tid. Liksom för atypiska femurfrakturer inträffar dessa frakturer efter minimalt eller inget trauma, och vissa patienter upplever smärta före fullbordad fraktur . Fraktur på armbågsbenet kan vara förenad med upprepad belastning i samband med långvarig användning av gånghjälpmedel (se avsnitt 4.8).

Nedsatt njurfunktion
På grund av begränsad klinisk erfarenhet rekommenderas inte Bonviva till patienter med ett kreatininclearance lägre än 30 ml/min (se avsnitt 5.2).

Galaktosintolerans
Detta läkemedel innhåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel-födoämnesinteraktion
Den orala biotillgängligheten av ibandronatsyra minskas vanligtvis vid samtidigt intag av mat. I synnerhet produkter som innehåller kalcium, inklusive mjölk, och andra multivalenta katjoner (såsom aluminium, magnesium, järn), påverkar troligen absorptionen av Bonviva, vilket stämmer överens med fynd i djurstudier. Därför skall patienter fasta över natten (i minst 6 timmar) innan de tar Bonviva och därefter fortsätta fasta i en timme efter intag av Bonviva (se avsnitt 4.2).

Interaktioner med andra läkemedel
Metabola interaktioner anses inte troliga då ibandronatsyra inte hämmar de huvudsakliga humana P450 isoenzymerna i levern och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor (se avsnitt 5.2). Ibandronatsyra elimineras enbart genom renal utsöndring och genomgår ingen biotransformering.

Kalciumsupplement, antacida och vissa orala läkemedel som innehåller multivalenta katjoner
Kalciumsupplement, antacida och vissa orala läkemedel som innehåller multivalenta katjoner (såsom aluminium, magnesium, järn) påverkar absorptionen av Bonviva. Därför ska patienten inte ta några orala läkemedel under minst 6 timmar före intag av Bonviva och inom 1 timme efter intag av Bonviva.

Acetylsalicylsyra och NSAID
Eftersom acetylsalicylsyra, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) och bisfosfonater har förknippats med gastrointestinal irritation bör försiktighet iakttas vid samtidig administrering (se avsnitt 4.4).

H_2-antagonister eller protonpumpshämmare
Av de över 1500 patienter som ingick i studien BM 16549, vilken jämförde månatlig och daglig doseringsregim med ibandronatsyra, använde 14 % av patienterna histamin(H_2)-antagonister eller protonpumpshämmare efter ett år och 18 % av patienterna efter två år. Bland dessa patienter var incidensen av övre gastrointestinala biverkningar hos patienterna som behandlades med Bonviva 150 mg en gång i månaden jämförbar med den hos patienterna som behandlades med ibandronatsyra 2,5 mg dagligen.

Hos friska frivilliga män och postmenopausala kvinnor orsakade intravenöst ranitidin en ökad biotillgänglighet av ibandronatsyra på ca 20 %, vilket förmodligen berodde på en minskad mängd magsyra. Eftersom denna ökning dock är inom normalgränsen för ibandronatsyras varierande

biotillgänglighet, anses ingen dosjustering vara nödvändig vid samtidig administrering med H2-antagonister eller andra aktiva substanser som ökar magsyrans pH.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Bonviva är endast avsett för postmenopausala kvinnor och får inte tas av kvinnor i fertil ålder.

Det finns inte tillräckligt med data avseende behandlingen av gravida kvinnor med ibandronatsyra. Studier på råttor indikerar på en viss förekomst av reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken hos människa är okänd. Bonviva skall inte användas under graviditet.

Amning
Det är inte känt om ibandronatsyra passerar över i human bröstmjölk. Studier på diande råttor har påvisat låga nivåer av ibandronatsyra i mjölken efter intravenös administrering.
Bonviva skall inte användas under amning.

Fertilitet
Det finns inga data avseende effekten av ibandronatsyra på människa. I reproduktionsstudier på råtta med oral administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten. I studier på råtta med intravenös administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten vid höga dagliga doser (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mot bakgrund av den farmakodynamiska och farmakokinetiska profilen och rapporterade biverkningar, förväntas att Bonviva har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
De allvarligaste rapporterade biverkningarna är anafylaktisk reaktion/chock, atypiska femurfrakturer, osteonekros i käken, irritation i magtarmkanalen, okulära inflammationer, (se stycket ”Beskrivning av utvalda biverkningar” och avsnitt 4.4).
De vanligast rapporterade biverkningarna är artralgi och influensaliknande symtom. Dessa symtom är vanliga i samband med den första dosen, varar i allmänhet en kort tid, har en mild till måttlig intensitet, och upphör vanligtvis under fortsatt behandling, utan att någon medicinsk åtgärd behövs (se avsnitt ”Influensaliknande sjukdom”).

Biverkningar i tabellform
I tabell 1 visas en komplett lista över kända biverkningar. Säkerhetsprofilen för oral behandling med ibandronatsyra 2,5 mg dagligen har utvärderats hos 1251 patienter, vilka behandlades i 4 placebokontrollerade kliniska prövningar. Den stora majoriteten av patienterna kommer från den pivotala treåriga frakturstudien (MF 4411).

I en tvåårig studie på postmenopausala kvinnor med osteoporos (BM 16549) var den övergripande säkerhetsprofilen för Bonviva 150 mg en gång i månaden jämförbar med ibandronatsyra 2,5 mg dagligen. Den totala andelen patienter som upplevde en biverkning var 22,7 % och 25,0 % för Bonviva 150 mg en gång i månaden efter 1 respektive 2 år. De flesta fallen ledde inte till att behandlingen avslutades.

Biverkningarna visas enligt MedDRAs klassificering av organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥ 1/100 till < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000) ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekevensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar som förekom hos postmenopausala kvinnor som fick Bonviva 150 mg en gång i månaden eller ibandronatsyra 2,5 mg dagligen i fas III-studierna BM16549 och MF4411 och erfarenheter efter godkännandet för försäljning.

Organsystem	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Sällsynta**	**Mycket sällsynta**	**Ingen känd frekvens**
Immunsystemet		Astmaexacerbation	Överkänslighets-reaktion	Anafylaktisk reaktion/chock*†	
Metabolism och nutrition		hypokalcemi†			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel			
Ögon			Okulära inflammationer*†		
Magtarmkanalen*	Esofagit, Gastrit, Gastroeso-fageal refluxsjukdom, Dyspepsi, Diarré, Buksmärta, Illamående	Esofagit inkluderande esofagussår eller esofagusstriktur och dysfagi, Kräkningar, Flatulens	Duodenit		
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag		Angioödem, Ansiktsödem, Urtikaria	Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bullös dermatit†	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, Myalgi, Muskulo-skeletal smärta, Muskelkramp, Muskulo-skeletal stelhet	Ryggsmärta	Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer†	Osteonekros i käken*† Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning) †	Andra atypiska rörbensfrakturer än femurfrakturer
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings stället	Influensa-liknande sjukdom*	Trötthet			

*Se ytterligare information nedan
†Identifierad efter godkännandet för försäljning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar i magtarmkanalen
Patienter med tidigare sjukdomar i magtarmkanalen inklusive patienter med magsår utan blödning eller inläggning på sjukhus nyligen, samt patienter med dyspepsi eller medicinskt kontrollerad reflux, inkluderades i studien med behandling en gång i månaden. För dessa patienter var det ingen skillnad i

incidensen av övre mag-tambiverkningar med doseringsregimen 150 mg en gång i månaden jämfört med doseringsregimen 2,5 mg dagligen.

Influensaliknande sjukdom
Influensaliknande sjukdom innefattar akutfasreaktioner eller symtom som myalgi, artralgi, feber, frossa, trötthet, illamående, minskad aptit eller skelettsmärta.

Osteonekros i käken
Fall av osteonekros i käken har rapporterats, i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption såsom ibandronatsyra (se avsnitt 4.4). Fall av ONJ har rapporterats efter marknadsintroduktionen av ibandronatsyra.
Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer
Fastän patofysiologin är osäker, tyder belägg från epidemiologiska studier på en ökad risk för atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer vid långtidsbehandling med bisfosfonater mot postmenopausal osteoporos, i synnerhet vid användning i mer än tre till fem år. Den absoluta risken för atypiska subtrokantära och diafysära rörbensfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning) förblir ändå väldigt låg.

Okulära inflammationer
Okulära inflammationer så som uveit, episklerit och sklerit har rapporterats vid användning av ibandronatsyra. I några fall upphörde dessa händelser först efter att behandlingen med ibandronatsyra hade satts ut.

Anafylaktisk reaktion/chock
Fall av anafylaktisk reaktion/chock, inkluderande fatala händelser, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Ingen specifik information gällande överdosering med Bonviva finns tillgänglig.
Baserat på tillgänglig kunskap om denna grupp av substanser, kan oral överdosering leda till gastrointestinala biverkningar (såsom upprörd mage, dyspepsi, esofagit, gastrit eller ulcus) eller hypokalcemi. Mjölk eller antacida bör ges för att binda Bonviva och mot biverkningar ges symtomatisk behandling**.** På grund av risken för esofagusirritation bör kräkning inte framkallas och patienten bör bibehålla upprätt ställning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA06

Verkningsmekanism
Ibandronatsyra är en mycket potent bisfosfonat som tillhör gruppen av bisfosfonater innehållande kväve, vilka verkar selektivt på benvävnad och specifikt hämmar osteoklasternas aktivitet utan att direkt påverka benbildningen. Nybildning av osteoklaster påverkas inte. Ibandronatsyra leder till en successiv ökning av benmassan och en minskad frakturincidens genom att minska den förhöjda benomsättningen mot premenopausala nivåer hos postmenopausala kvinnor.

Farmakodynamiska effekter

Den farmakodynamiska verkningsmekanismen för ibandronatsyra är hämning av benresorptionen. *In vivo* förhindrar ibandronatsyra experimentellt inducerad nedbrytning av benvävnad som orsakats av att gonadfunktionen upphört, av retinoider, tumörer eller tumörextrakt. Hos unga (snabbt växande) råttor hämmas även den endogena benresorptionen vilket leder till en ökad normal benmassa jämfört med icke-behandlade djur.
Djurmodeller bekräftar att ibandronatsyra är en potent hämmare av osteoklastisk aktivitet. Hos växande råttor fanns inga tecken på en försämrad benmineralisering även i doser högre än 5000 gånger de doser som krävs för osteoporosbehandling.
Både vid daglig och intermittent (med förlängda dosfria intervall) långtidsbehandling av råttor, hundar och apor visade benbildningen en normal kvalitet och en bevarad eller ökad mekanisk styrka även med doser i det toxiska intervallet. Hos människa bekräftades effekten av ibandronatsyra med både daglig och intermittent administrering med ett doseringsfritt intervall på 9-10 veckor i en klinisk prövning (MF 4411) där ibandronatsyra visade en förebyggande effekt mot frakturer.

I djurmodeller framkallade ibandronatsyra biokemiska förändringar som tyder på en dosberoende hämning av benresorptionen inklusive en minskning av biokemiska markörer från nedbruten benkollagen (såsom deoxipyridinolin, och tvärbundna N-telopeptider av typ I-kollagen (NTX)) i urinen.

I en fas I bioekvivalensstudie som genomfördes på 72 postmenopausala kvinnor, vilka erhöll 150 mg oralt var 28:e dag i sammanlagt fyra doser, sågs en hämning av CTX i serum redan 24 timmar efter den första dosen (median hämning 28 %). Medianen för den maximala hämningen (69 %) sågs 6 dagar senare. Efter den tredje och fjärde dosen var medianen för den maximala hämningen 74 % 6 dagar efter dosering. 28 dagar efter den fjärde dosen hade den mediana hämningen minskat till 56 %. Utan någon ytterligare dosering sker en minskad hämning av biokemiska markörer för benresorption.

Klinisk effekt
Oberoende riskfaktorer som till exempel lågt BMD, ålder, tidigare frakturer, en familjär förekomst av frakturer, hög benomsättning och lågt Body Mass Index (BMI) ska övervägas för att identifiera kvinnor med en förhöjd risk av osteoporotiska brott.

Bonviva 150 mg en gång i månaden

Benmineraltätheten (BMD)
Bonviva 150 mg en gång i månaden har visats öka bentätheten minst lika effektivt som ibandronatsyra 2,5 mg dagligen i en tvåårig, dubbelblind, multicenterstudie (BM 16549) på postmenopausala kvinnor med osteoporos (BMD T score under -2,5 standardavvikelser i ländkotpelaren vid behandlingsstart). Detta visades i både den primära analysen efter ett år och i den bekräftande analysen av resultatet efter två års behandling (tabell 2).

Tabell 2: Genomsnittlig relativ ändring av BMD i ländkotpelaren, hela höftbenet, lårbenshalsen och trokanterna jämfört med behandlingsstart efter 1 års (primär analys) och 2 års behandling (per protokoll population) i studien BM 16549.

	1 års data från studien BM 16549		2 års data från studien BM 16549	
Genomsnittlig relativ ändring från behandlingsstart % [95 % KI]	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=318)	Bonviva 150 mg en gång i månaden (n=320)	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=294)	Bonviva 150 mg en gång i månaden (n=291)
BMD i ländkotpelaren L2-L4	3,9 [3,4; 4,3]	4,9 [4,4; 5,3]	5,0 [4,4; 5,5]	6,6 [6,0; 7,1]

	1 års data från studien BM 16549		2 års data från studien BM 16549	
Genomsnittlig relativ ändring från behandlingsstart % [95 % KI]	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=318)	Bonviva 150 mg en gång i månaden (n=320)	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=294)	Bonviva 150 mg en gång i månaden (n=291)
BMD över hela höftbenet	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]
BMD i lårbenshalsen	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
BMD i trokanterna	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

Dessutom har Bonviva 150 mg en gång i månaden visats vara bättre än ibandronatsyra 2,5 mg dagligen i ökning av bentätheten i ländkotpelaren i en prospektivt planerad analys efter ett år, p=0,002, samt efter 2 år, p<0,001.

Efter ett år (primär analys) hade 91,3 % (p=0,005) av patienterna som fick Bonviva 150 mg en gång i månaden en ökad eller oförändrad bentäthet i ländkotpelaren jämfört med behandlingsstart (svarade på behandlingen) jämfört med 84 % av patienterna som fick ibandronatsyra 2,5 mg dagligen. Efter två år svarade 93,5 % (p=0,004) av patienterna som fick Bonviva 150 mg en gång i månaden respektive 86,4 % som fick ibandronatsyra 2,5 mg dagligen på behandlingen.

Beträffande bentätheten över hela höftbenet hade 90,0 % (p<0,001) av patienterna som fick Bonviva 150 mg en gång i månaden och 76,7 % av patienterna som fick ibandronatsyra 2,5 mg dagligen en ökad eller oförändrad bentäthet jämfört med behandlingsstart efter ett år. Efter två år hade 93,4 % (p<0,001) av patienterna som fick Bonviva 150 mg en gång i månaden och 78,4 % av patienterna som fick ibandronatsyra 2,5 mg dagligen en ökad eller oförändrad bentäthet i den totala höften jämfört med behandlingsstart.

När man tar ett mer stringent kriterium i beaktande, som kombinerar både bentätheten i ländkotpelaren och över hela höften, svarade 83,9 % (p<0,001) av patienterna som fick Bonviva 150 mg en gång i månaden respektive 65,7 % av patienterna som fick ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (p>0,001) på behandlingen efter ett år. Efter två år uppfylldes detta kriterium av 87,1 % (p<0,001) av patienterna i behandlingsgruppen med 150 mg en gång i månaden och 70,5 % av patienterna i behandlingsgruppen med 2,5 mg dagligen.

Biokemiska markörer för benomsättning
En kliniskt betydelsefull minskning av CTX-nivåerna i serum observerades vid alla analystillfällen, d.v.s. månad 3, 6, 12 och 24. Efter ett år (primär analys) var median relativ ändring från behandlingsstart -76 % för Bonviva 150 mg en gång i månaden och -67 % för ibandronatsyra 2,5 mg dagligen. Efter två år var median relativ ändring från behandlingsstart -68 % i behandlingsgruppen med 150 mg och -62 % i behandlingsgruppen med 2,5 mg dagligen.

Efter ett år fann man att 83,5 % (p=0,006) av patienterna som fick Bonviva 150 mg en gång i månaden respektive 73,9 % av patienterna som fick ibandronatsyra 2,5 mg dagligen svarade på behandlingen (definierat som en minskning ≥50 % från behandlingsstart). Efter två år fann man att 78,7 % (p=0,002) av patienterna i armen med 150 mg en gång i månaden respektive 65,6 % av patienterna i armen med 2,5 mg dagligen svarade på behandlingen.

Baserat på resultatet från studien BM 16549 förväntas Bonviva 150 mg en gång i månaden förebygga frakturer minst lika effektivt som ibandronatsyra 2,5 mg dagligen.

Ibandronatsyra 2,5 mg dagligen

I den initiala, treåriga, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade frakturstudien (MF 4411) har en statistiskt signifikant och medicinskt relevant minskning i incidensen av nya radiografiska morfometriska och kliniska vertebrala frakturer visats (tabell 3). I denna studie utvärderades oralt administrerad ibandronatsyra om 2,5 mg dagligen och 20 mg i intermittenta doser som en explorativ doseringsregim. Ibandronatsyra intogs 60 minuter innan dagens första intag av mat eller dryck (fasteperiod efter dosering). Studien omfattade kvinnor i åldern 55 till 80 år som varit postmenopausala i minst 5 år och som hade en benmineraltäthet i ländkotpelaren på 2 till 5 standardavvikelser under det postmenopausala medelvärdet (T-score) i åtminstone en ryggkota [L1-L4], samt hade en till fyra prevalenta vertebrala frakturer. Alla patienterna fick 500 mg kalcium och 400 IE D-vitamin dagligen. Effekten utvärderades hos 2928 patienter.
Ibandronatsyra 2,5 mg givet dagligen visade en statistiskt signifikant och medicinskt relevant minskning i incidensen av nya vertebrala frakturer. Behandlingen minskade förekomsten av nya radiografiska vertebrala frakturer med 62 % (p=0,0001) under den 3 år långa studien. En relativ riskreduktion på 61 % observerades efter 2 år (p=0,0006). Ingen statistiskt signifikant skillnad uppnåddes efter 1 års behandling (p=0,056). Den frakturförebyggande effekten var jämn under studietiden. Det fanns ingen indikation på att effekten försvagades med tiden.
Även incidensen av kliniska vertebrala frakturer reducerades signifikant med 49 % (p=0,011). Den starka effekten på vertebrala frakturer reflekterades dessutom av en statistiskt signifikant minskning av längdförlust jämfört med placebo (p<0,0001).

Tabell 3: Resultat från 3 års frakturstudie MF 4411 (%, 95 % konfidensintervall)

	Placebo (n=974)	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=977)
Relativ riskreduktion Nya morfometriska vertebrala frakturer		62 % (40,9; 75,1)
Incidens av nya morfometriska vertebrala frakturer	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Relativ riskreduktion av kliniska vertebrala frakturer		49 % (14,03; 69,49)
Incidens av kliniska vertebrala frakturer	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD – förändring (i medeltal) i ländkotpelaren efter 3 år jämfört med behandlingsstart.	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD –förändring (i medeltal) över hela höftbenet efter 3 år jämfört med behandlingsstart.	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Behandlingseffekten av ibandronatsyra utvärderades ytterligare i en subgruppsanalys av patienter med ett BMD T-score under -2,5 i ländkotpelaren vid behandlingsstart. Den minskade risken för vertebrala frakturer stämde väl överens med den som erhölls i hela populationen.

Tabell 4: Resultat från 3 års frakturstudie MF 4411 (%, 95 % konfidensintervall) för patienter med BMD T-score under -2,5 i ländkotpelaren vid behandlingsstart

	Placebo (n=587)	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=575)
Relativ riskreduktion Nya morfometriska vertebrala frakturer		59 % (34,5; 74,3)
Incidens av nya morfometriska vertebrala frakturer	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Relativ riskreduktion av kliniska vertebrala frakturer		50 % (9,49; 71,91)
Incidens av kliniska vertebrala frakturer	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
BMD – förändring (i medeltal) i ländkotpelaren efter 3 år	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)

	Placebo (n=587)	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=575)
jämfört med behandlingsstart.		
BMD –förändring (i medeltal) över hela höftbenet efter 3 år jämfört med behandlingsstart.	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

I den totala patientpopulationen i studien MF4411 observerades ingen reduktion av icke-vertebrala frakturer, men dagligt ibandronat visades vara effektivt i en subgrupp av högriskpatienter (BMD T-score < -3,0 i lårbenshalsen) där man observerade en riskreduktion på 69% för icke-vertebrala frakturer.

Daglig behandling med 2,5 mg resulterade i successiva ökningar av bentätheten vid vertebrala och icke-vertebrala delar av skelettet.

Efter 3 år var ökningen av bentätheten i ländkotpelaren 5,3 % jämfört med placebo och 6,5 % jämfört med behandlingsstart. Ökningarna i höftområdet jämfört med behandlingsstart var 2,8 % vid lårbenshalsen, 3,4 % i hela höften och 5,5 % vid trokanterna.
Biokemiska markörer på benomsättningen (såsom CTX i urinen och osteokalcin i serum) visade ett förväntat suppressionsmönster till premenopausala nivåer och nådde en maximal minskning inom en period på 3-6 månader.
En kliniskt betydelsefull reducering på 50 % av de biokemiska markörerna för benresorption kunde observeras så tidigt som en månad efter påbörjad behandling med 2,5 mg ibandronatsyra.

Efter avbruten behandling sker en återgång till de patologiska nivåer av ökad benresorption som associeras till postmenopausal osteoporos innan behandling.
Den histologiska analysen av benbiopsier efter två och tre års behandling av postmenopausala kvinnor visade en normal benkvalitet och gav ingen indikation på någon defekt mineralisering.

Pediatriska populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2)
Bonviva inte har studerats i den pediatriska populationen och, varför inga effekt- eller säkerhetsdata finns tillgängliga för denna patientpopulation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ibandronatsyras primära farmakologiska effekter på benvävnad är inte direkt relaterade till de befintliga plasmakoncentrationerna, vilket har visats i flera studier på djur och människa.

Absorption
Ibandronatsyra absorberas snabbt i den övre mag-tarmkanalen efter oral administrering och plasmakoncentrationerna ökar dosproportionellt upp till 50 mg oral dos. I högre doser än denna ses mer än dosproportionella ökningar. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 0,5 till 2 timmar (median 1 timme) vid fasta och den absoluta biotillgängligheten är omkring 0,6 %. Absorptionsgraden minskar vid samtidigt intag av mat eller dryck (förutom vatten). Biotillgängligheten reduceras med omkring 90 % när ibandronatsyra tas tillsammans med en standardiserad frukost jämfört med biotillgängligheten hos fastande personer. Det sker ingen betydande minskning i biotillgängligheten förutsatt att ibandronatsyra intas 60 minuter före dagens första måltid. Både biotillgängligheten och tillväxten i bentäthet minskar då mat eller dryck intas mindre än 60 minuter efter intag av ibandronatsyra.

Distribution
Efter initial systemexponering binder ibandronatsyra snabbt till benvävnad eller utsöndras via urinen. Hos människa är den skenbara terminala distributionsvolymen minst 90 l och av den cirkulerande mängden dos uppskattas ungefär 40-50 % nå benvävnaden. Proteinbindningen i human plasma är ungefär 85 % - 87 % (fastställt *in vitro* vid terapeutiska koncentrationer), vilket visar på en liten risk för interaktioner med andra läkemedel på grund av bortträngning.

Biotransformering
Det finns inga belägg för att ibandronatsyra metaboliseras hos djur eller människor.

Elimination
Den absorberade fraktionen av ibandronatsyra avlägsnas från cirkulationen genom benabsorption (uppskattas till 40 – 50 % hos postmenopausala kvinnor) och återstoden elimineras oförändrat via njurarna. Den icke-absorberade fraktionen av ibandronatsyra elimineras oförändrat i feces.

Längden på de observerade halveringstiderna varierar, generellt verkar den skenbara terminala halveringstiden vara i intervallet 10 - 72 timmar. Eftersom de beräknade värdena till stor del är ett resultat av studietiden, val av dos och analyskänslighet är det troligt att den sanna halveringstiden är väsentligt längre, i likhet med andra bisfosfonater. Tidiga plasmanivåer minskar snabbt och når 10 % av toppnivån inom 3 och 8 timmar efter intravenös respektive oral administrering. Ibandronatsyra har ett lågt totalt clearance med ett medelvärde på 84-160 ml/min. Renalt clearance (omkring 60 ml/min hos friska postmenopausala kvinnor) står för 50-60 % av totalt clearance och är relaterat till kreatininclearance. Skillnaden mellan synbart totalt clearance och njurclearance anses reflektera benupptaget.

Utsöndringsvägarna verkar heller inte inkludera några kända syra- eller bastransportsystem som involverar utsöndringen av andra aktiva substanser. Dessutom inhiberar inte ibandronatsyra de viktigaste humana P450-isoenzymerna och inducerar inte det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor.

<u>Farmakokinetik i speciella patientgrupper</u>

Kön
Ibandronatsyras biotillgänglighet och farmakokinetik är likartad hos män och kvinnor.

Ras
Det finns inget belägg för någon kliniskt relevant interetnisk skillnad mellan ibandronatsyras disposition hos asiater och kaukasier. Det finns få tillgängliga data på patienter med afrikanskt ursprung.

Patienter med nedsatt njurfunktion
Ibandronatsyras renala clearance är linjärt i relation till kreatininclearance (Cl_{kr}) hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion.
Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion ($Cl_{kr} \geq 30$ ml/min), vilket visades i studien BM 16549, där majoriteten av patienterna hade mild till måttligt nedsatt njurfunktion.
Personer med allvarlig njursvikt (Cl_{kr} mindre än 30 ml/min) som erhöll oralt administrerad ibandronatsyra 10 mg per dag i 21 dagar, uppvisade 2-3 gånger högre plasmakoncentrationer än personer med normal njurfunktion och ibandronatsyras totala clearance var 44 ml/min. Efter intravenös administrering på 0,5 mg minskade totalt, renalt, och icke-renalt clearance med 67 %, 77 % respektive 50 %, hos personer med allvarlig njursvikt, men det skedde ingen minskad tolerans i samband med den ökade exponeringen. På grund av begränsad klinisk erfarenhet rekommenderas inte Bonviva till patienter med svår njursvikt (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4). Ibandronatsyras farmakokinetik har inte utvärderats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion som hanteras med annat än hemodialys. Ibandronatsyras farmakokinetik hos dessa patienter är inte känd och ibandronatsyra ska därför inte användas under dessa omständigheter.

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)
Det finns inga farmakokinetiska uppgifter om ibandronatsyra hos patienter med nedsatt leverfunktion. Levern spelar ingen signifikant roll vid clearance av ibandronatsyra, som inte metaboliseras utan avlägsnas genom utsöndring via njurarna och genom benupptag. Därför är dosjustering inte nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre populationen (se avsnitt 4.2)

I en multivariat analys fann man att ålder inte var någon oberoende faktor för de studerade farmakokinetiska parametrarna. Eftersom njurfunktionen kan försämras med åldern är det den enda faktorn som behöver tas hänsyn till (se avsnittet om nedsatt njurfunktion).

Pediatriska populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.1)
Det finns inga tillgängliga uppgifter avseende användningen av Bonviva i dessa åldersgrupper.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxiska effekter, t. ex. tecken på njurskada, sågs hos hundar endast vid exponeringar avsevärt högre än maximal klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Mutagenicitet/karcinogenicitet:
Inga tecken på karcinogena effekter har observerats. Genotoxicitetstester gav inga belägg för någon genetisk aktivitet hos ibandronatsyra.

Reproduktionstoxicitet:
Det fanns inga tecken på direkta fosterskadande eller teratogena effekter efter oral administrering av ibandronatsyra till råtta och kanin. Ingen påverkan på utvecklingen av F_1-avkomman hos råttor kunde observeras vid en extrapolerad exponering om minst 35 gånger mänsklig exponering. I reproduktionsstudier på råtta med oral administrering bestod effekterna på fertiliteten av ökade preimplantationsförluster vid dosnivåer på 1 mg/kg/dag och högre. I reproduktionsstudier på råtta med intravenös administrering minskade ibandronatsyra antalet spermier vid doser på 0,3 och 1 mg/kg/dag och minskade fertiliteten hos hannar vid 1 mg/kg/dag och hos honor vid 1,2 mg/kg/dag. Ibandronatsyra har i reproduktionstoxikologiska studier på råtta visat sig ge de för gruppen bisfosfonater typiska biverkningarna. Dessa inkluderar ett minskat antal implantationsställen, försvårad naturlig förlossning (dystoki) och en ökning av viscerala variationer (uretärt njurbäckensyndrom).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Laktosmonohydrat
Povidon
Cellulosa, mikrokristallin
Krospovidon
Stearinsyra
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Tabletthölje
Hypromellos
Titandioxid (E 171)
Talk
Makrogol 6000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bonviva 150 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i blister (PVC/PVDC, förslutet med aluminiumfolie) innehållande 1 eller 3 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.
Utsläpp av läkemedel i miljön ska minimeras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 februari 2004
Datum för den senaste förnyelsen: 18 december 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bonviva 3 mg injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta med 3 ml lösning innehåller 3 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat). Koncentrationen av ibandronatsyra i injektionsvätskan är 1 mg per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.
Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med en ökad risk för frakturer (se avsnitt 5.1). En minskad risk för vertebrala frakturer har påvisats, medan effekt på höftfrakturer inte har fastställts.

4.2 Dosering och administreringssätt

Patienter som behandlas med Bonviva bör förses med bipacksedel och påminnelsekort.

Dosering
Rekommenderad dos av ibandronatsyra är 3 mg givet som en intravenös injektion under 15 - 30 sekunder var tredje månad.

Patienten måste få tillägg av kalcium och D-vitamin (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5).

Om en dos missas bör injektionen ges så snart det är lämpligt. Därefter bör injektionerna schemaläggas var tredje månad från datumet för den senaste injektionen.

Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater mot osteoporos är inte fastställd. Behovet av fortsatt behandling bör utvärderas kontinuerligt baserat på en individuell nytta-risk bedömning av Bonviva för varje patient, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

Speciella populationer
Patienter med nedsatt njurfunktion
Användning av Bonviva för injektion rekommenderas inte till patienter som har ett serumkreatinin överstigande 200 µmol/l (2,3 mg/dl) eller som har ett kreatininclearance (mätt eller uppskattat) lägre än 30 ml/min på grund av begränsad tillgång till kliniska data från studier där sådana patienter har inkluderats (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.2).

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion om serumkreatinin är lika med eller lägre än 200 µmol/l (2,3 mg/dl) eller om kreatininclearance (mätt eller uppskattat) är lika med eller högre än 30 ml/min.

Patienter med försämrad leverfunktion
Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Äldre populationen (>65 år)
Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Pediatriska populationen
Det är inte tillämpligt att använda Bonviva till barn under 18 år, och Bonviva har inte studerats hos denna population (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringssätt
För intravenös användning under 15 – 30 sekunder, var tredje månad.

Strikt följsamhet till den intravenösa administreringsvägen krävs (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot ibandronatsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Hypokalcemi

4.4 Varningar och försiktighet

Felaktig administrering
Försiktighet bör iakttas så att Bonviva för injektion inte ges via intraarteriell eller paravenös administrering eftersom detta kan leda till vävnadsskada.

Hypokalcemi
Liksom andra bisfosfonater som administreras intravenöst kan Bonviva orsaka en övergående minskning av serumkalciumvärdena.
Existerande hypokalcemi måste åtgärdas innan injektionsbehandling med Bonviva inleds. Andra störningar i skelett- och mineralmetabolismen bör också behandlas effektivt innan injektionsbehandling med Bonviva påbörjas.

Alla patienter måste få adekvat tillägg av kalcium och vitamin D.

Anafylaktisk reaktion/chock
Fall av anafylaktisk reaktion/chock, inkluderande fatala händelser, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.
Adekvat medicinskt stöd och övervakningsmetoder ska finnas till hands vid administrering av Bonviva intravenös injektion. Om anafylaktiska reaktioner eller andra allvarliga överkänslighetsreaktioner/allergiska reaktioner inträffar ska injektionen omedelbart avbrytas och lämplig behandling sättas in.

Nedsatt njurfunktion
Patienter som samtidigt har sjukdomar med njurpåverkan eller som använder läkemedel med möjlig risk för biverkningar på njuren bör enligt god medicinsk praxis ses över regelbundet under behandling.

På grund av begränsad klinisk erfarenhet rekommenderas inte Bonviva för injektion till patienter med ett serumkreatinin överstigande 200 µmol/l (2,3 mg/dl) eller med ett kreatininclearance lägre än 30 ml/min (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2).

Patienter med försämrad hjärtfunktion
Hyperhydrering ska undvikas hos patienter med risk för hjärtsvikt.

Osteonekros i käken
Osteonekros i käken (ONJ) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsintroduktionen hos patienter som fått Bonviva för osteoporos (se avsnitt 4.8).

Start av behandling eller ny behandlingsomgång bör senareläggas hos patienter med oläkta öppna mjukdelslesioner i munnen.

En tandundersökning med förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med Bonviva hos patienter med samtidiga riskfaktorer.

Följande riskfaktorer bör beaktas vid bedömning av patientens risk att utveckla ONJ:
- Potensen av läkemedlet som hämmar benresorptionen (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk vid parenteral administrering) och kumulativ dos av benresorptionsbehandling
- Cancer, komorbida tillstånd (t.ex. anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling av huvud och hals
- Dålig munhygien, parodontal sjukdom, dåligt passande tandprotes, tidigare tandsjukdomar, invasiva tandingrepp t.ex. tandextraktioner

Alla patienter bör uppmuntras att hålla god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och omedelbart rapportera eventuella orala symtom såsom tandlossning, smärta eller svullnad, eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med Bonviva. Under behandling bör invasiva tandingrepp endast utföras efter noggrant övervägande och undvikas i nära anslutning till administrering av Bonviva.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör utarbetas i nära samarbete mellan den behandlande läkaren och en tandläkare eller käkkirurg med expertis inom ONJ. Tillfälligt behandlingsuppehåll med Bonviva bör övervägas till dess att tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer om möjligt har begränsats.

Osteonekros i den yttre hörselgången
Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

Atypiska femurfrakturer
Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna.
Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen.
Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.
Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur (se avsnitt 4.8).

Andra atypiska rörbensfrakturer
Andra atypiska rörbensfrakturer som t.ex. på armbågsbenet (ulna) eller skenbenet (tibia) har också rapporterats hos patienter som behandlats under lång tid. Liksom för atypiska femurfrakturer inträffar dessa frakturer efter minimalt eller inget trauma, och vissa patienter upplever smärta före fullbordad fraktur . Fraktur på armbågsbenet kan vara förenad med upprepad belastning i samband med långvarig användning av gånghjälpmedel (se avsnitt 4.8).

Bonviva är näst intill natriumfritt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabola interaktioner är inte troliga då ibandronatsyra inte hämmar de huvudsakliga humana P450 isoenzymerna i levern och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor (se avsnitt 5.2). Ibandronatsyra elimineras enbart genom renal utsöndring och genomgår ingen biotransformering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Bonviva är endast avsett för postmenopausala kvinnor och får inte tas av kvinnor i fertil ålder.
Det finns inte tillräckligt med data avseende behandlingen av gravida kvinnor med ibandronatsyra. Studier på råttor indikerar på en viss förekomst av reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken hos människa är okänd. Bonviva skall inte användas under graviditet.

Amning
Det är inte känt om ibandronatsyra passerar över i human bröstmjölk. Studier på digivande råttor har påvisat låga nivåer av ibandronatsyra i mjölken efter intravenös administrering. Bonviva skall inte användas under amning.

Fertilitet
Det finns inga data avseende effekten av ibandronatsyra på människa. I reproduktionsstudier på råtta med oral administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten. I studier på råtta med intravenös administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten vid höga dagliga doser (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mot bakgrund av den farmakodynamiska och farmakokinetiska profilen och rapporterade biverkningar, förväntas att Bonviva har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
De allvarligaste rapporterade biverkningarna är anafylaktisk reaktion/chock, atypiska femurfrakturer, osteonekros i käken, irritation i magtarmkanalen, okulära inflammationer, (se stycket ”Beskrivning av utvalda biverkningar” och avsnitt 4.4).
De vanligast rapporterade biverkningarna är artralgi och influensaliknande symtom. Dessa symtom är vanliga i samband med den första dosen, varar i allmänhet en kort tid, har en mild till måttlig intensitet, och upphör vanligtvis under fortsatt behandling, utan att någon medicinsk åtgärd behövs (se avsnitt ”Influensaliknande sjukdom”).

Biverkningar i tabellform

I tabell 1 visas en komplett lista över kända biverkningar.
Säkerhetsprofilen för oral behandling med ibandronatsyra 2,5 mg dagligen har utvärderats hos 1251 patienter, vilka behandlades i 4 placebokontrollerade kliniska prövningar. Den stora majoriteten av patienterna kommer från den pivotala treåriga frakturstudien (MF 4411).

I den pivotala tvååriga studien på postmenopausala kvinnor med osteoporos (BM 16550) visades att den övergripande säkerheten med intravenös injektion av Bonviva 3 mg var 3:e månad var likvärdig med oralt administrerad ibandronatsyra 2,5 mg dagligen. Den totala andelen patienter som upplevde en biverkning var 26,0 % och 28,6 % för Bonviva 3 mg som injektion var 3:e månad efter 1 respektive 2 år. De flesta av biverkningsfallen ledde inte till att behandlingen avbröts.

Biverkningarna visas enligt MedDRAs klassificering av organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥ 1/100 till < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000) ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekevensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar som förekom hos postmenopausala kvinnor som fick Bonviva 3 mg injektion var 3:e månad eller ibandronatsyra 2,5 mg dagligen i fas III-studierna BM16550 och MF4411 och erfarenheter efter godkännandet för försäljning.

Organsystem	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Sällsynta**	**Mycket sällsynta**	**Ingen känd frekvens**
Immunsystemet		Astmaexacerbation	Överkänslighets-reaktion	Anafylaktisk reaktion/chock*†	
Metabolism och nutrition		hypokalcemi†			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk				
Ögon			Okulära inflammationer*†		
Blodkärl		Flebit/tromboflebit			
Magtarmkanalen*	Gastrit, Dyspepsi, Diarré, Buksmärta, Illamående, Förstoppning				
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag		Angioödem, Ansiktssvullnad/-ödem, Urtikaria	Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bullös dermatit†	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, Myalgi, Muskulo-skeletal smärta, Ryggsmärta	Skelettsmärta	Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer†	Osteonekros i käken*† Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)†	Andra atypiska rörbensfrakturer än femurfrakturer
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Influensa-liknande sjukdom*, Trötthet	Reaktioner vid injektionsstället, Asteni			

*Se ytterligare information nedan
†Identifierad efter godkännandet för försäljning.

<u>Beskrivning av utvalda biverkningar</u>
<u>*Influensaliknande sjukdom*</u>

Influensaliknande sjukdom innefattar händelser som akutfasreaktioner eller symtom såsom myalgi, artralgi, feber, frossa, trötthet, illamående, minskad aptit eller skelettsmärta.

Osteonekros i käken
Fall av osteonekros i käken har rapporterats, i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption såsom ibandronatsyra (se avsnitt 4.4). Fall av ONJ har rapporterats efter marknadsintroduktionen av ibandronatsyra.

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer
Fastän patofysiologin är osäker, tyder belägg från epidemiologiska studier på en ökad risk för atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer vid långtidsbehandling med bisfosfonater mot postmenopausal osteoporos, i synnerhet vid användning i mer än tre till fem år. Den absoluta risken för atypiska subtrokantära och diafysära rörbensfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning) förblir ändå väldigt låg.

Okulära inflammationer
Okulära inflammationer så som uveit, episklerit och sklerit har rapporterats vid användning av ibandronatsyra. I några fall upphörde dessa händelser först efter att behandlingen med ibandronatsyra hade satts ut.

Anafylaktisk reaktion/chock
Fall av anafylaktisk reaktion/chock, inkluderande fatala händelser, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Ingen specifik information gällande överdosering med Bonviva finns tillgänglig.

Baserat på tillgänglig kunskap om denna grupp av substanser, kan intravenös överdosering leda till hypokalcemi, hypofosfatemi och hypomagnesemi. Kliniskt relevanta minskningar i serumnivåerna av kalcium, fosfor och magnesium bör korrigeras med intravenös administrering av kalciumglukonat, kalium- eller natriumfosfat respektive magnesiumsulfat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandlingar av skelettsjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA06

Verkningsmekanism
Ibandronatsyra är en mycket potent bisfosfonat som tillhör gruppen av bisfosfonater innehållande kväve, vilka verkar selektivt på benvävnad och specifikt hämmar osteoklasternas aktivitet utan att direkt påverka benbildningen. Nybildning av osteoklaster påverkas inte. Ibandronatsyra leder till en successiv ökning av benmassan och en minskad frakturincidens genom att minska den förhöjda benomsättningen mot premenopausala nivåer hos postmenopausala kvinnor.

Farmakodynamiska effekter
Den farmakodynamiska verkningsmekanismen för ibandronatsyra är hämning av benresorptionen. *In vivo* förhindrar ibandronatsyra experimentellt inducerad nedbrytning av benvävnad som orsakats av att gonadfunktionen upphört, av retinoider, tumörer eller tumörextrakt. Hos unga (snabbt växande) råttor

hämmas även den endogena benresorptionen vilket leder till en ökad normal benmassa jämfört med icke-behandlade djur.

Djurmodeller bekräftar att ibandronatsyra är en potent hämmare av osteoklastisk aktivitet. Hos växande råttor fanns inga tecken på en försämrad benmineralisering även i doser högre än 5000 gånger de doser som krävs för osteoporosbehandling.

Både daglig och intermittent (med förlängda dosfria intervall) långtidsbehandling av råttor, hundar och apor visade bildning av ben av normal kvalitet och en bevarad eller ökad mekanisk styrka även med doser i det toxiska intervallet. Hos människa bekräftades effekten av både daglig och intermittent administrering av ibandronatsyra med ett dosfritt intervall på 9-10 veckor i en klinisk prövning (MF 4411) där ibandronatsyra visade en förebyggande effekt mot frakturer.

I djurmodeller framkallade ibandronatsyra biokemiska förändringar som tyder på en dosberoende hämning av benresorptionen inklusive en minskning av biokemiska markörer från nedbruten benkollagen (såsom deoxipyridinolin och tvärbundna N-telopeptider av typ I-kollagen (NTX)) i urinen.

Både dagliga, intermittenta (med ett dosfritt intervall på 9-10 veckor per kvartal) orala doser liksom intravenösa doser av ibandronatsyra hos postmenopausala kvinnor medförde biokemiska förändringar som tyder på en dosberoende hämning av benresorptionen.

Intravenös injektion av Bonviva minskade serumnivåerna av C-telopeptid i alfakedjan av typ I-kollagen (CTX) inom 3 - 7 dagar efter behandlingsstart och minskade osteokalcinnivåerna inom 3 månader.

Efter avslutad behandling sker det en återgång till de patologiska värden av förhöjd benresorption som associeras till postmenopausal osteoporos innan behandling.

Den histologiska analysen av benbiopsier efter två och tre års behandling av postmenopausala kvinnor med orala doser av ibandronatsyra 2,5 mg dagligen och intermittenta intravenösa doser upp till 1 mg var 3:e månad visade en normal benkvalitet och gav ingen indikation på någon defekt mineralisering. En förväntad minskning i benomsättningen, en normal benkvalitet och frånvaro av defekt mineralisering sågs även efter 2 års behandling med injektion av 3 mg Bonviva.

Klinisk effekt
Oberoende riskfaktorer som till exempel lågt BMD, ålder, tidigare frakturer, en familjär förekomst av frakturer, hög benomsättning och lågt Body Mass Index (BMI) ska övervägas för att identifiera kvinnor med en förhöjd risk av osteoporotiska brott.

<u>Injektion av Bonviva 3 mg var 3:e månad</u>

<u>Benmineraltätheten (BMD)</u>

Bonviva 3 mg givet som intravenös injektion var 3:e månad visades vara minst lika effektivt som oralt administrerad ibandronatsyra 2,5 mg dagligen i en tvåårig, randomiserad, dubbelblind, multicenter, non-inferiority-studie (BM 16550) på postmenopausala kvinnor (1386 kvinnor i åldern 55-80 år) med osteoporos (BMD T-score under -2,5 standardavvikelser i ländkotpelaren vid behandlingsstart). Detta visades både i den primära analysen efter 1 år och i den bekräftande analysen av resultatet efter 2 års behandling (tabell 2).

Den primära analysen av data från studien BM 16550 efter 1 år och den bekräftande analysen efter 2 år visade att injektion med 3 mg var 3:e månad var jämförbart med 2,5 mg daglig oral dosering beträffande genomsnittliga ökningar av bentätheten i ländkotpelaren, hela höftbenet, lårbenshalsen och trokanterna (tabell 2).

Tabell 2: Genomsnittlig relativ ändring av BMD i ländkotpelaren, hela höftbenet, lårbenshalsen och trokanterna jämfört med behandlingsstart efter 1 års (primär analys) och 2 års behandling (per protokoll population) i studien BM 16550.

	1 års data från studien BM 16550		2 års data från studien BM 16550	
Genomsnittlig relativ ändring från behandlingsstart % [95 % KI]	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=377)	Bonviva injektion 3 mg var 3:e månad (n=365)	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=334)	Bonviva injektion 3 mg var 3:e månad (n=334)
BMD i ländkotpelaren 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]
BMD över hela höftbenet	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
BMD i lårbenshalsen	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
BMD i trokanterna	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Dessutom har injektion med Bonviva 3 mg var 3:e månad visats vara bättre än oralt administrerad ibandronatsyra 2,5 mg dagligen för ökningar av bentätheten i ländkotpelaren i en prospektivt planerad analys efter 1 år, p<0,001, samt efter 2 år, p<0,001.

Efter 1 års behandling hade 92,1 % av patienterna som fick 3 mg injicerat var 3:e månad en ökad eller bibehållen bentäthet i ländkotpelaren (d.v.s. svarade på behandlingen) jämfört med 84,9 % av patienterna som fick 2,5 mg dagligen oralt (p=0,002). Efter 2 års behandling hade 92,8 % av patienterna som fick injektioner på 3 mg och 84,7 % av patienterna som fick 2,5 mg oral behandling en ökad eller bibehållen bentäthet i längdkotpelaren (p=0,001).

Beträffande bentätheten över hela höftbenet hade 82,3 % av patienterna som fick 3 mg injicerat var 3:e månad svarat på behandlingen efter 1 år, jämfört med 75,1 % av patienterna som fick 2,5 mg dagligen oralt (p=0,02). Efter 2 års behandling hade 85,6 % av patienterna som fick injektioner med 3 mg och 77,0 % av patienterna som fick 2,5 mg oral behandling en ökad eller bibehållen bentäthet över hela höftbenet (p=0,004).

Andelen patienter som hade en ökad eller bibehållen bentäthet efter 1 år både i ländkotpelaren och över hela höften var 76,2 % i behandlingsgruppen som fick injektioner på 3 mg var 3:e månad och 67,2 % i behandlingsgruppen som fick 2,5 mg dagligen oralt (p=0,007). Efter 2 års behandling uppfyllde 80,1 % av patienterna dessa kriterier i behandlingsgruppen som fick injektioner på 3 mg var 3:e månad respektive 68,8 % av patienterna i behandlingsgruppen som fick 2,5 mg dagligen oralt (p=0,001).

Biokemiska markörer för benomsättning

Kliniskt betydelsefulla minskningar av CTX-nivåerna i serum observerades vid alla analystillfällen. Vid 12 månader var median relativ ändring från behandlingsstart -58,6 % för den intravenösa behandlingsregimen med 3 mg injicerat var 3:e månad och -62,6 % för den orala behandlingsregimen med 2,5 mg dagligen. Dessutom identifierades att 64,8 % av patienterna som fick injektioner med 3 mg var 3:e månad svarade på behandlingen (definierat som en minskning ≥ 50 % från behandlingsstart) jämfört med 64,9 % av patienterna som fick 2,5 mg dagligen oralt. Minskningen av CTX i serum bibehölls under de två åren och mer än hälften av patienterna svarade på behandlingen i båda behandlingsgrupperna.

Baserat på resultaten i studien BM 16550 förväntas Bonviva 3 mg givet som intravenös injektion var 3:e månad vara minst lika effektivt för att förebygga frakturer som oral behandling med ibandronatsyra 2,5 mg dagligen.

Ibandronatsyra tabletter 2,5 mg dagligen

I den initiala treåriga, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade frakturstudien (MF 4411), visades en statistiskt signifikant och medicinskt relevant minskning i incidensen av nya radiografiska morfometriska och kliniska vertebrala frakturer (tabell 3). I denna studie utvärderades oralt administrerad ibandronatsyra om 2,5 mg dagligen och 20 mg i intermittenta doser som en explorativ behandlingsregim. Ibandronatsyra intogs 60 minuter innan dagens första intag av mat eller dryck (fasteperiod efter dosering). Studien omfattade kvinnor i åldern 55 till 80 år som varit postmenopausala i minst 5 år och som hade en benmineraltäthet (BMD) i ländkotpelaren på 2 till 5 standardavvikelser under det postmenopausala medelvärdet (T-score) i åtminstone en ryggkota [L1-L4], samt hade haft en till fyra vertebrala frakturer. Alla patienterna fick 500 mg kalcium och 400 IE D-vitamin dagligen. Effekten utvärderades hos 2928 patienter. Ibandronatsyra 2,5 mg givet dagligen visade en statistiskt signifikant och medicinskt relevant minskning i incidensen av nya vertebrala frakturer. Behandlingen minskade förekomsten av nya radiografiska vertebrala frakturer med 62 % (p=0,0001) under den 3 år långa studien. En relativ riskreduktion på 61 % observerades efter 2 år (p=0,0006). Ingen statistiskt signifikant skillnad uppnåddes efter 1 års behandling (p=0,056). Den frakturförebyggande effekten var jämn under studietiden. Det fanns ingen indikation på att effekten försvagades med tiden.

Även incidensen av kliniska vertebrala frakturer reducerades signifikant med 49 % efter 3 år (p=0,011). Den starka effekten på vertebrala frakturer reflekterades dessutom av en statistiskt signifikant minskning av längdförlust jämfört med placebo (p<0,0001).

Tabell 3: Resultat från 3 års frakturstudie MF 4411 (%, 95 % konfidensintervall)

	Placebo (n=974)	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=977)
Relativ riskreduktion Nya morfometriska vertebrala frakturer		62 % (40,9; 75,1)
Incidens av nya morfometriska vertebrala frakturer	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Relativ riskreduktion av kliniska vertebrala frakturer		49 % (14,03; 69,49)
Incidens av kliniska vertebrala frakturer	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD – förändring (i medeltal) i ländkotpelaren efter 3 år jämfört med behandlingsstart.	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD –förändring (i medeltal) över hela höftbenet efter 3 år jämfört med behandlingsstart.	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Behandlingseffekten av ibandronatsyra utvärderades ytterligare i en subgruppsanalys av patienter med ett BMD T-score under -2,5 i ländkotpelaren vid behandlingsstart (tabell 4). Den minskade risken för vertebrala frakturer stämde väl överens med den som erhölls i hela populationen.

Tabell 4: Resultat från 3 års frakturstudie MF 4411 (%, 95 % konfidensintervall) för patienter med BMD T-score under -2,5 i ländkotpelaren vid behandlingsstart

	Placebo (n=587)	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=575)
Relativ riskreduktion Nya morfometriska vertebrala frakturer		59 % (34,5; 74,3)
Incidens av nya morfometriska vertebrala frakturer	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)

	Placebo (n=587)	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=575)
Relativ riskreduktion av kliniska vertebrala frakturer		50 % (9,49; 71,91)
Incidens av kliniska vertebrala frakturer	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
BMD – förändring (i medeltal) i ländkotpelaren efter 3 år jämfört med behandlingsstart.	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD –förändring (i medeltal) över hela höftbenet efter 3 år jämfört med behandlingsstart.	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

I den totala patientpopulationen i studien MF4411 observerades ingen reduktion av icke-vertebrala frakturer, men dagligt ibandronat visades vara effektivt i en subgrupp av högriskpatienter (BMD T-score < -3,0 i lårbenshalsen) där man observerade en riskreduktion på 69% för icke-vertebrala frakturer.

Daglig oral behandling med ibandronatsyra 2,5 mg tabletter resulterade i successiva ökningar av bentätheten vid vertebrala och icke-vertebrala delar av skelettet.

Efter 3 år var ökningen av bentätheten i ländkotpelaren 5,3 % jämfört med placebo och 6,5 % jämfört med behandlingsstart. Ökningarna i höftområdet jämfört med behandlingsstart var 2,8 % vid lårbenshalsen, 3,4 % i hela höften och 5,5 % vid trokanterna.

Biokemiska markörer på benomsättningen (såsom CTX i urinen och osteokalcin i serum) visade ett förväntat suppressionsmönster till premenopausala nivåer och nådde en maximal minskning inom en period på 3-6 månader vid användning av 2,5 mg ibandronatsyra dagligen.

En kliniskt betydelsefull reducering på 50 % av de biokemiska markörerna för benresorption kunde observeras så tidigt som en månad efter påbörjad behandling med 2,5 mg ibandronatsyra.

Pediatriska populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2)
Bonviva har inte studerats i den pediatriska populationen, varför inga effekt- eller säkerhetsdata finns tillgängliga för denna patientpopulation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ibandronatsyras primära farmakologiska effekter på benvävnad är inte direkt relaterade till de befintliga plasmakoncentrationerna, vilket har visats i flera studier på djur och människa.

Plasmakoncentrationerna av ibandronatsyra ökar dosproportionellt efter intravenös administrering av 0,5 mg till 6 mg.

Absorption
Ej relevant.

Distribution
Efter initial systemexponering binder ibandronatsyra snabbt till benvävnad eller utsöndras via urinen. Hos människa är den skenbara terminala distributionsvolymen minst 90 l och av den cirkulerande mängden dos uppskattas ungefär 40-50 % nå benvävnaden. Proteinbindningen i human plasma är ungefär 85 % - 87 % (fastställt *in vitro* vid terapeutiska koncentrationer av ibandronatsyra), vilket visar på en liten risk för interaktioner med andra läkemedel på grund av bortträngning.

Biotransformering
Det finns inga belägg för att ibandronatsyra metaboliseras hos djur eller människor.

Elimination
Ibandronatsyra avlägsnas från cirkulationen genom benabsorption (uppskattas till 40-50 % hos postmenopausala kvinnor) och återstoden elimineras oförändrat via njurarna.

Längden på de observerade halveringstiderna varierar, generellt är den skenbara terminala halveringstiden mellan 10 - 72 timmar. Eftersom de beräknade värdena till stor del är en funktion av studietidens längd, använd dos och analysmetodens känslighet är den sanna terminala halveringstiden sannolikt väsentligt längre, liksom för andra bisfosfonater. Plasmanivåerna minskar tidigt och når 10 % av toppnivån inom 3 och 8 timmar efter intravenös respektive oral administrering.

Ibandronatsyra har ett lågt totalt clearance med ett medelvärde på 84-160 ml/min. Renalt clearance (omkring 60 ml/min hos friska postmenopausala kvinnor) står för 50-60 % av totalt clearance och är relaterat till kreatininclearance. Skillnaden mellan synbart totalt clearance och njurclearance anses reflektera benupptaget.

Utsöndringsvägarna verkar heller inte inkludera några kända syra- eller bastransportsystem som involverar utsöndringen av andra aktiva substanser (se avsnitt 4.5). Dessutom inhiberar inte ibandronatsyra de viktigaste humana P450-isoenzymerna och inducerar inte det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor.

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Kön
Ibandronatsyras farmakokinetik är likartad hos män och kvinnor.

Ras
Det finns inget belägg för någon kliniskt relevant interetnisk skillnad mellan ibandronatsyras disposition hos asiater och kaukasier. Det finns begränsat med tillgängliga data på patienter med afrikanskt ursprung.

Patienter med nedsatt njurfunktion
Ibandronatsyras renala clearance är linjärt i relation till kreatininclearance (Cl_{kr}) hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion.

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion ($Cl_{kr} \geq$ 30 ml/min).

Personer med allvarlig njursvikt (Cl_{kr} mindre än 30 ml/min) som erhöll oralt administrerad ibandronatsyra 10 mg per dag i 21 dagar, uppvisade 2 - 3 gånger högre plasmakoncentrationer än personer med normal njurfunktion och ibandronatsyras totala clearance var 44 ml/min. Efter intravenös administrering av 0,5 mg ibandronatsyra minskade totalt, renalt och icke-renalt clearance med 67 %, 77 % respektive 50 %, hos personer med allvarlig njursvikt, men det skedde ingen minskad tolerans i samband med den ökade exponeringen. På grund av begränsad klinisk erfarenhet rekommenderas inte Bonviva till patienter med svår njursvikt (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4). Ibandronatsyras farmakokinetik hos patienter med ”end-stage renal disease” har endast utvärderats hos ett fåtal patienter vilka behandlades med hemodialys, och därför är inte ibandronatsyras farmakokinetik känd hos patienter som inte står på hemodialys. På grund av begränsade tillgängliga data bör inte ibandronatsyra användas hos patienter med ”end-stage renal disease”.

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)
Det finns inga farmakokinetiska uppgifter om ibandronatsyra hos patienter med nedsatt leverfunktion. Levern spelar ingen signifikant roll vid clearance av ibandronatsyra, som inte metaboliseras utan avlägsnas genom utsöndring via njurarna och genom benupptag. Därför är dosjustering inte nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre populationen (se avsnitt 4.2)
I en multivariat analys fann man att ålder inte var någon oberoende faktor för de studerade farmakokinetiska parametrarna. Eftersom njurfunktionen försämras med åldern är njurfunktion den enda faktorn som behöver tas hänsyn till (se avsnittet om nedsatt njurfunktion).

Pediatriska populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.1)
Det finns inga tillgängliga uppgifter avseende användningen av Bonviva i dessa åldersgrupper.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxiska effekter, t.ex. tecken på njurskada, sågs hos hundar endast vid exponeringar avsevärt högre än maximal klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Mutagenicitet/karcinogenicitet:
Inga tecken på karcinogena effekter har observerats. Genotoxicitetstester gav inga belägg för någon genetisk aktivitet hos ibandronatsyra.

Reproduktionstoxicitet:
Inga specifika studier för doseringsregimen var 3:e månad har utförts. I studier med daglig intravenös behandling fanns inga tecken på direkta fosterskadande eller teratogena effekter efter administrering av ibandronatsyra till råtta och kanin. Ökning av kroppsvikten hos F_1-avkomman hos råttor minskade. I reproduktionsstudier på råtta med oral administrering bestod effekterna på fertiliteten av ökade preimplantationsförluster vid dosnivåer på 1 mg/kg/dag och högre. I reproduktionsstudier på råtta med intravenös administrering minskade ibandronatsyra antalet spermier vid doser på 0,3 och 1 mg/kg/dag och minskade fertiliteten hos hannar vid 1 mg/kg/dag och hos honor vid 1,2 mg/kg/dag. Andra biverkningar av ibandronatsyra har i reproduktionstoxikologiska studier på råtta visat sig vara de för gruppen bisfosfonater typiska biverkningarna. Dessa inkluderar ett minskat antal implantationsställen, försvårad naturlig förlossning (dystoki) och en ökning av viscerala variationer (uretärt njurbäckensyndrom).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Koncentrerad ättiksyra
Natriumacetat trihydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Bonviva injektionsvätska, lösning får inte blandas med lösningar som innehåller kalcium eller andra intravenöst administrerade läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfyllda sprutor (5 ml) gjorda av färglöst typ I-glas, innehållande 3 ml injektionsvätska, lösning. Den grå kolvproppen i gummi och kanylskyddet är gjorda av fluororesin-laminerat butylgummi.

Förpackningar med 1 förfylld spruta och 1 injektionsnål eller 4 förfyllda sprutor och 4 injektionsnålar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

När läkemedlet administreras i en befintlig intravenös infart bör infusionsvätskan vara begränsad till antingen isoton koksaltlösning eller 50 mg/ml (5%) glukoslösning. Detta gäller även lösningar som används till att skölja de intravenösa infarterna.

Ej använd injektionsvätska, lösning, spruta och injektionsnål skall kasseras enligt gällande anvisningar. Utsläpp av läkemedel i miljön ska minimeras.

Följande punkter ska strikt följas gällande användandet och destruktionen av sprutor och andra vassa föremål:

- Nålar och sprutor ska aldrig återanvändas.
- Använda nålar och sprutor läggs i en behållare för riskavfall (behållare för vassa föremål).
- Förvara behållaren utom räckhåll för barn.
- Behållare för riskavfall ska inte slängas som hushållsavfall.
- Full behållare kasseras enligt lokala föreskrifter eller enligt instruktioner från vårdgivaren.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 februari 2004
Datum för den senaste förnyelsen: 18 december 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Filmdragerade tabletter:

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

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

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta:

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Ytterligare riskminimeringsåtgärder
Innehavaren av godkännandet för försäljning måste säkerställa att ett patientkort gällande osteonekros i käken införs.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bonviva 150 mg filmdragerade tabletter
Ibandronatsyra

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Tabletterna innehåller även laktos. Se bipacksedeln för mer information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerade tabletter
1 filmdragerad tablett
3 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Sug, tugga eller krossa inte tabletten
Läs bipacksedeln före användning
Tablett som tas en gång i månaden
Oral användning

Månad 1 __/__/__ 3 filmdragerade tabletter
Månad 2 __/__/__ 3 filmdragerade tabletter
Månad 3 __/__/__ 3 filmdragerade tabletter
Anteckna vilket datum du tar tabletten

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/265/003 1 filmdragerad tablett
EU/1/03/265/004 3 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

bonviva 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bonviva 150 mg filmdragerade tabletter
Ibandronatsyra

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bonviva 3 mg injektionsvätska, lösning
Ibandronatsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En förfylld spruta med 3 ml lösning innehåller 3 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även natriumklorid, koncentrerad ättiksyra, natriumacetat trihydrat, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 förfylld spruta + 1 injektionsnål
4 förfyllda sprutor + 4 injektionsnålar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Endast för intravenös användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/265/005 1 förfylld spruta
EU/1/03/265/006 4 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Braille krävs ej]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

FÖRFYLLD SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Bonviva 3 mg injektionsvätska, lösning
Ibandronatsyra
Endast för intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

3 mg/3 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Bonviva
150 mg filmdragerade tabletter
ibandronatsyra

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Bonviva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Bonviva
3. Hur du tar Bonviva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Bonviva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Bonviva är och vad det används för

Bonviva tillhör en klass av preparat som kallas bisfosfonater. Det innehåller den aktiva substansen ibandronatsyra.
Bonviva kan upphäva nedbrytningen av benvävnad genom att stoppa ytterligare förlust av benvävnad och öka benmassan hos de flesta kvinnor som tar Bonviva, även om de inte ser eller känner någon skillnad. Bonviva kan hjälpa till att minska risken för benbrott (frakturer). Denna minskning av frakturer har visats för kotfrakturer men inte för höftfrakturer.

Bonviva har förskrivits till dig för att behandla postmenopausal osteoporos (benskörhet) eftersom du har en förhöjd risk för frakturer. Osteoporos innebär en förtunning och försvagning av skelettet, vilket är vanligt hos kvinnor efter klimakteriet. Efter klimakteriet slutar en kvinnas äggstockar att producera kvinnligt könshormon, östrogen, som medverkar till att hålla skelettet friskt.

Ju tidigare en kvinna når klimakteriet, desto större är risken för henne att få frakturer vid osteoporos.

Andra faktorer som kan ge en ökad risk för frakturer inkluderar följande:
- ej tillräckligt med kalcium och D-vitamin i kosten
- rökning eller intag av för mycket alkohol
- ej tillräckligt med promenader eller annan motion där skelettet belastas
- förekomst av osteoporos i släkten.

Ett hälsosamt levnadssätt kommer även att hjälpa dig uppnå det bästa resultatet av behandlingen. Detta innebär:
- att hålla en balanserad diet rik på kalcium och D-vitamin
- att ta promenader eller att utföra annan motion där skelettet belastas
- att inte röka och att inte dricka för mycket alkohol.

2. Vad du behöver veta innan du tar Bonviva

Ta inte Bonviva

- Om du är allergisk mot ibandronatsyra eller något annat innehållsämne i detta läkemedel som anges i avsnitt 6.
- Om du har vissa problem med matstrupen såsom förträngningar eller sväljsvårigheter.
- Om du inte kan stå eller sitta upprätt i åtminstone en timme (60 minuter) i taget.
- **Om du har, eller tidigare har haft en låg kalciumhalt i blodet.** Rådgör med din läkare.

Varningar och försiktighet
En biverkning som kallas osteonekros i käken (ONJ) (förstörelse av benvävnaden i käken) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsgodkännandet hos patienter som får Bonviva för osteoporos. ONJ kan också inträffa efter avslutad behandling.

Det är viktigt att försöka förebygga att ONJ utvecklas då det är ett smärtsamt tillstånd som kan vara svårt att behandla. För att minska risken för att osteonekros utvecklas i käken så finns det vissa försiktighetsåtgärder som du bör vidta.

Atypiska rörbensfrakturer såsom på armbågsbenet (ulna) eller skenbenet (tibia) har också rapporterats hos patienter som fått långtidsbehandling med Ibandronat. Dessa frakturer inträffar efter minimalt eller inget trauma, och vissa patienter upplever smärta i frakturområdet före fullbordad fraktur.

Innan du får behandling, tala om för läkare/sjuksköterska (sjukvårdspersonal) om:
- du har några problem med din mun eller tänder såsom dålig tandhälsa, tandköttsproblem eller en planerad tandutdragning
- du inte får regelbunden tandvård eller inte har genomgått en tandundersökning på länge
- du är rökare (eftersom det kan öka risken för tandproblem)
- du tidigare har behandlats med en bisfosfonat (används för att behandla eller förebygga bensjukdomar)
- du tar läkemedel som kallas kortikosteroider (såsom prednisolon eller dexametason)
- du har cancer.

Din läkare kan be dig genomgå en tandundersökning innan behandlingen med Bonviva börjas.

Medan du behandlas ska du upprätthålla en god munhygien (inklusive ordinarie tandborstning) och gå på regelbundna tandkontroller. Om du har tandprotes bör du se till att dessa passar ordentligt. Om du får tandbehandling eller ska genomgå tandkirurgi (t.ex. dra ut en tand), infomera din läkare om din tandbehandling och tala om för din tandläkare att du behandlas med Bonviva.

Kontakta din läkare och tandläkare omedelbart om du upplever några problem med din mun eller tänder såsom lösa tänder, smärta eller svullnad eller sår som inte läker eller vätskar eftersom detta kan vara tecken på osteonekros i käken.

En del personer bör vara särskilt försiktiga när de tar Bonviva. Tala med läkare innan du tar Bonviva:
- Om du har några rubbningar i ämnesomsättningen av mineraler (som brist på D-vitamin).
- Om dina njurar inte fungerar normalt.
- Om du har svårt att svälja eller har matsmältningsproblem.

Irritation, inflammation eller sårbildning i matstrupen kan inträffa, ofta med symtom som svår smärta i bröstet, svår smärta efter att du svalt mat och/eller vätska, svårt illamående eller kräkningar, särskilt om du inte dricker ett fullt glas vatten och/eller om du ligger ner inom en timme efter att du tagit Bonviva. Om du får dessa symtom ska du sluta ta Bonviva och omedelbart kontakta läkare (se avsnitt 3).

Barn och ungdomar
Ge inte Bonviva till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Bonviva
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Speciellt:

- **Kosttillskott som innehåller kalcium, magnesium, järn eller aluminium** eftersom de möjligen kan påverka effekten av Bonviva.

- Läkemedel som innehåller acetylsalicylsyra och andra icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID-preparat) (t.ex. ibuprofen, diklofenak och naproxen) kan irritera magsäcken och tarmen. Bonviva kan också göra det, så var särskilt försiktig om du tar smärtlindrande eller antiinflammatoriska preparat samtidigt som du tar Bonviva.

Efter att du har svalt din månadstablett Bonviva, **vänta i 1 timme innan du tar någon annan medicin**, inklusive tabletter mot magbesvär (dyspepsi), kalciumtillskott och vitaminer.

Bonviva med mat och dryck
Ta inte Bonviva samtidigt med mat. Bonviva är mindre effektivt vid samtidigt intag av mat.
Du kan dricka vatten men inga andra drycker.

Efter att du tagit Bonviva, vänta 1 timme innan du intar dagens första mat eller dricker något ytterligare (se 3. Hur du tar Bonviva).

Graviditet och amning
Bonviva är enbart till för kvinnor efter klimakteriet och får inte tas av kvinnor som fortfarande kan få barn.
Ta inte Bonviva om du är gravid eller ammar.
Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner
Du kan köra och använda maskiner eftersom det förväntas att Bonviva inte har någon eller har försumbar effekt på din förmåga att köra och använda maskiner.

Bonviva innehåller laktos. Om du inte tål eller inte kan smälta vissa sockerarter (dvs. om du är laktosintolerant, har total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Bonviva

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vanlig dos av Bonviva är en tablett en gång i månaden.

Intag av din månadstablett
Det är viktigt att du noggrant följer dessa instruktioner. De är gjorda för att underlätta så att Bonviva-tabletten snabbt når magen, så att risken för irritation i matstrupen minskar.

- **Ta en tablett Bonviva 150 mg en gång i månaden.**
- **Välj en dag i månaden** som är lätt att komma ihåg. Du kan antingen välja samma datum (såsom den 1:a varje månad) eller samma dag (såsom den första söndagen varje månad) då du ska ta din Bonviva-tablett. Välj det datum som bäst passar dina rutiner.
- Ta din Bonviva-tablett **minst 6 timmar efter att du senast tog något** att äta eller dricka förutom vatten.

- Ta din Bonviva-tablett
  - **efter att du stigit upp för dagen** och

- **innan du tar något att äta eller dricka** (på fastande mage)

- **Svälj tabletten med ett fullt glas vatten** (på minst 180 ml).

Ta inte tabletten med vatten med hög kalciumkoncentration, fruktjuice eller någon annan dryck. Om det finns misstanke om eventuella höga kalciumhalter i kranvattnet (hårt vatten), rekommenderas att buteljerat vatten med lågt mineralinnehåll används.

- **Svälj tabletten hel**, tugga eller krossa den inte och låt den inte smälta i munnen.

- **Inom den följande timmen (60 minuter)** efter att du tagit tabletten
  - **ligg inte ner**; om du inte förblir i upprätt läge (står eller sitter upp) kan en del av medicinen läcka tillbaka till matstrupen.

  - **ät ingenting**

  - **drick ingenting** (förutom vatten vid behov)
  - **ta inga andra mediciner**

- Efter att du har väntat en timme kan du inta dagens första mat och dryck. När du väl har ätit går det bra att ligga ner om du önskar, samt att ta andra mediciner som du eventuellt behöver.

Fortsätt ta Bonviva
Det är viktigt att du fortsätter ta Bonviva varje månad, så länge som din läkare har föreskrivit. Efter 5 års användning av Bonviva, rådgör med din läkare om du ska fortsätta ta Bonviva.

Om du har tagit för stor mängd av Bonviva
Om du av misstag har tagit mer än en tablett, **drick ett fullt glas mjölk och tala med din läkare omedelbart**.

Framkalla inte kräkning och ligg inte ner — det kan leda till att Bonviva irriterar matstrupen.

Om du har glömt att ta Bonviva

- Om du har glömt att ta din tablett på morgonen den dag du har valt, **ta inte en tablett senare under dagen.**

  Titta istället i din almanacka och ta reda på när din nästa schemalagda dos ska tas.

- **Om du har glömt att ta din tablett på den dag du har valt och det endast är 1 till 7 dagar kvar till nästa schemalagda dos…**

  Ta aldrig två tabletter Bonviva inom samma vecka. Vänta tills det är dags för nästa schemalagda dos och ta den i vanlig ordning; fortsätt sedan ta en tablett en gång i månaden på de schemalagda dagarna du har markerat i din almanacka.

- **Om du har glömt att ta din tablett på den dag du har valt och det är mer än 7 dagar kvar till nästa schemalagda dos…**
  Ta en tablett på morgonen dagen efter att du kommer ihåg den missade dosen; fortsätt sedan att ta en tablett en gång i månaden på de schemalagda dagarna som du har markerat i din almanacka.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala genast med en sjuksköterska eller läkare om du märker några av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva medicinsk vård omedelbart:

Mindre vanliga (inträffar hos färre än 1 användare av 100):
- svår smärta i bröstet, svår smärta efter att ha svalt mat eller dryck, kraftigt illamående eller kräkningar, svårigheter att svälja. Du kan ha en allvarlig inflammation i matstrupen, eventuellt med sår eller förträngning i matstrupen.

Sällsynta (inträffar hos färre än 1 användare av 1000):
- klåda, svullnad i ansiktet, på läppar, tungan och i halsen, med svårigheter att andas
- ihållande ögonsmärta och inflammation
- ny smärta, svaghet eller obehag i lår, höft eller ljumske. Du kan ha tidiga tecken på en ovanlig fraktur på lårbenet.

Mycket sällsynta (inträffar hos färre än 1 användare av 10000):
- smärta eller ömhet i munnen eller käken. Du kan ha tidiga tecken på allvarliga problem med käken (nekros (död benvävnad) i käkbenet)
- tala med läkare om du har öronsmärta, flytning från örat och/eller en öroninfektion. Detta kan vara tecken på en benskada i örat
- allvarlig allergisk reaktion som kan vara livshotande
- allvarliga hudreaktioner.

Andra möjliga biverkningar

Vanliga (inträffar hos färre än 1 användare av 10):
- huvudvärk
- halsbränna, svårigheter att svälja, magsmärta (kan orsakas av en inflammation i magen), matsmältningsbesvär, illamående, diarré (lös mage)
- muskelkramper, stelhet i leder och armar och ben
- influensaliknande symtom, inkluderande feber, skakningar och frossa, obehagskänsla, skelettsmärta och värkande muskler och leder. Tala med en sjuksköterska eller läkare om några biverkningar blir besvärande eller varar i mer än ett par dagar
- hudutslag.

Mindre vanliga (inträffar hos färre än 1 användare av 100):
- yrsel
- flatulens (väderspänningar, uppkördhet)
- ryggsmärta
- känna trötthet och utmattning
- astmaattacker
- symtom på låga kalciumnivåer i blodet (hypokalcemi) innefattar bl.a. kramper eller spasmer i muskler och/eller stickande känsla i fingrarna eller runt munnen.

Sällsynta (inträffar hos färre än 1 användare av 1000):

- inflammation i tolvfingertarmen (första delen av tarmen) som ger magsmärtor
- nässelfeber.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Bonviva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”Utg.dat”. Utgångsdatumet är sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ibandronatsyra. En tablett innehåller 150 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).
- Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna: Laktosmonohydrat, povidon, mikrokristallin cellulosa, krospovidon, renad stearinsyra, kolloidal vattenfri kiseldioxid.

Tabletthölje: Hypromellos, titandioxid (E 171), talk, makrogol 6000.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Bonviva tabletter är vita till benvita, avlånga och märkta med ”BNVA” på ena sidan och ”150” på andra sidan. Tabletterna tillhandahålls i blister innehållande 1 eller 3 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning
Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danmark

Tillverkare

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

79539, Tyskland

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

PLANERA NÄR DU SKA TA BONVIVA

Doseringen av Bonviva är en tablett i månaden. Välj en dag i månaden som är lätt att komma ihåg:

- antingen samma datum (såsom den 1:a varje månad)
- eller samma dag (såsom den första söndagen varje månad)

Det är viktigt att du fortsätter ta Bonviva varje månad.

Bipacksedel: Information till användaren

Bonviva 3 mg injektionsvätska, lösning
ibandronatsyra

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Bonviva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Bonviva
3. Hur du får Bonviva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Bonviva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Bonviva är och vad det används för

Bonviva tillhör en klass av preparat som kallas bisfosfonater. Det innehåller den aktiva substansen inbandronatsyra.

Bonviva kan upphäva nedbrytningen av benvävnad genom att stoppa ytterligare förlust av benvävnad och öka benmassan hos de flesta kvinnor som tar Bonviva, även om de inte ser eller känner någon skillnad. Bonviva kan hjälpa till att minska risken för benbrott (frakturer). Denna minskning av frakturer har visats för kotfrakturer men inte för höftfrakturer.

Bonviva har förskrivits till dig för att behandla postmenopausal osteoporos (benskörhet) eftersom du har en förhöjd risk för frakturer. Osteoporos innebär en förtunning och försvagning av skelettet, vilket är vanligt hos kvinnor efter klimakteriet. Efter klimakteriet slutar en kvinnas äggstockar att producera kvinnligt könshormon, östrogen, som medverkar till att hålla skelettet friskt.

Ju tidigare en kvinna når klimakteriet, desto större är risken för henne att få frakturer vid osteoporos. Andra faktorer som kan ge en ökad risk för frakturer inkluderar följande:

- ej tillräckligt med kalcium och D-vitamin i kosten
- cigarrettrökning eller intag av för mycket alkohol
- ej tillräckligt med promenader eller annan motion där skelettet belastas
- förekomst av osteoporos i släkten.

Ett hälsosamt levnadssätt kommer även att hjälpa dig uppnå det bästa resultatet av behandlingen. Detta innebär:
- att hålla en balanserad diet rik på kalcium och D-vitamin
- att ta promenader eller att utföra annan motion där skelettet belastas
- att inte röka och att inte dricka för mycket alkohol.

2. Vad du behöver veta innan du får Bonviva

Använd inte Bonviva

- **om du har, eller har haft en låg kalciumhalt i blodet.** Rådgör med din läkare
- om du är allergisk mot ibandronatsyra eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

En biverkning som kallas osteonekros i käken (ONJ) (förstörelse av benvävnaden i käken) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsgodkännandet hos patienter som får Bonviva för osteoporos. ONJ kan också inträffa efter avslutad behandling.

Det är viktigt att försöka förebygga att ONJ utvecklas då det är ett smärtsamt tillstånd som kan vara svårt att behandla. För att minska risken för att osteonekros utvecklas i käken så finns det vissa försiktighetsåtgärder som du bör vidta.

Atypiska rörbensfrakturer såsom på armbågsbenet (ulna) eller skenbenet (tibia) har också rapporterats hos patienter som fått långtidsbehandling med Ibandronat. Dessa frakturer inträffar efter minimalt eller inget trauma, och vissa patienter upplever smärta i frakturområdet före fullbordad fraktur.

Innan du får behandling, tala om för läkare/sjuksköterska (sjukvårdspersonal) om:

- du har några problem med din mun eller tänder såsom dålig tandhälsa, tandköttsproblem eller en planerad tandutdragning
- du inte får regelbunden tandvård eller inte har genomgått en tandundersökning på länge
- du är rökare (eftersom det kan öka risken för tandproblem)
- du tidigare har behandlats med en bisfosfonat (används för att behandla eller förebygga bensjukdomar)
- du tar läkemedel som kallas kortikosteroider (såsom prednisolon eller dexametason)
- du har cancer.

Din läkare kan be dig genomgå en tandundersökning innan behandlingen med Bonviva börjas.

Medan du behandlas ska du upprätthålla en god munhygien (inklusive ordinarie tandborstning) och gå på regelbundna tandkontroller. Om du har tandprotes bör du se till att dessa passar ordentligt. Om du får tandbehandling eller ska genomgå tandkirurgi (t.ex. dra ut en tand), infomera din läkare om din tandbehandling och tala om för din tandläkare att du behandlas med Bonviva.

Kontakta din läkare och tandläkare omedelbart om du upplever några problem med din mun eller tänder såsom lösa tänder, smärta eller svullnad eller sår som inte läker eller vätskar eftersom detta kan vara tecken på osteonekros i käken.

En del patienter bör vara särskilt försiktiga när de använder Bonviva. Tala om för läkare innan du får Bonviva:

- Om du har eller någonsin har haft problem med njurarna, njursvikt eller har behövt dialys, eller om du har någon annan sjukdom som kan påverka dina njurar
- Om du har några rubbningar i ämnesomsättningen av mineraler (som brist på D-vitamin)
- Du bör ta kalcium- och D-vitamintillskott under behandlingen med Bonviva. Om du inte kan ta detta bör du informera din läkare
- Om du har hjärtproblem och läkare har rekommenderat dig att begränsa ditt dagliga intag av vätska.

Fall av allvarliga allergiska reaktioner, ibland med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.
Om du upplever något av följande symtom såsom andnöd/andningssvårigheter, att det känns trångt i halsen, svullnad av tungan, yrsel, känsla av att förlora medvetandet, rodnad eller svullnad i ansiktet,

hudutslag på kroppen, illamående och kräkningar, ska du omedelbart informera din läkare eller sjuksköterska (se avsnitt 4).

Barn och ungdomar
Bonviva ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Bonviva
Tala om för läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning
Bonviva är enbart till för kvinnor efter klimakteriet och får inte tas av kvinnor som fortfarande kan få barn.
Ta inte Bonviva om du är gravid eller ammar.
Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner
Du kan köra och använda maskiner eftersom det förväntas att Bonviva inte har någon eller har försumbar effekt på din förmåga att köra och använda maskiner.

Bonviva innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos (3 ml), d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du får Bonviva

Den rekommenderade dosen för intravenös injektion av Bonviva är 3 mg (1 förfylld spruta) en gång var 3:e månad.

Injektionen ska ges i venen av en läkare eller kvalificerad/tränad hälso- och sjukvårdspersonal. Administrera inte injektionen själv.

Injektionsvätskan, lösningen får endast ges i venen och inte någon annanstans i kroppen.

Fortsätt använd Bonviva
För att få mest nytta av behandlingen är det viktigt att fortsätta få injektionerna var tredje månad så länge som din läkare har föreskrivit. Bonviva kan endast behandla osteoporos så länge som du fortsätter att få behandlingen, även om du inte kan se eller känna någon skillnad. Efter 5 års användning av Bonviva, rådgör med din läkare om du ska fortsätta ta Bonviva.

Du bör även ta kalcium- och D-vitamintillskott, enligt din läkares rekommendation.

Om du har fått för stor mängd av Bonviva
Du kan få låga nivåer av kalcium, fosfor eller magnesium i blodet. Din läkare kan vidta åtgärder för att korrigera sådana ändringar och kan eventuellt ge dig en injektion som innehåller dessa mineraler.

Om en dos av Bonviva missas
Du bör ordna en tid för att få nästa injektion så snart som möjligt. Återgå sedan till att få injektionerna var 3:e månad från datumet för den senaste injektionen.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala genast med en sjuksköterska eller läkare om du märker några av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva medicinsk vård omedelbart:

Sällsynta (inträffar hos färre än 1 användare av 1000):
- klåda, svullnad i ansiktet, på läppar, tungan och i halsen, med svårigheter att andas
- ihållande ögonsmärta och inflammation (om långvarigt)
- ny smärta, svaghet eller obehag i lår, höft eller ljumske. Du kan ha tidiga tecken på en ovanlig fraktur på lårbenet.

Mycket sällsynta (inträffar hos färre än 1 användare av 10000):
- smärta eller ömhet i munnen eller käken. Du kan ha tidiga tecken på allvarliga problem med käken (nekros (död benvävnad) i käkbenet)
- tala med läkare om du har öronsmärta, flytning från örat och/eller en öroninfektion. Detta kan vara tecken på en benskada i örat
- allvarlig allergisk reaktion som kan vara livshotande (se avsnitt 2)
- allvarliga hudreaktioner.

Andra möjliga biverkningar

Vanliga (inträffar hos färre än 1 användare av 10):
- huvudvärk
- magsmärta eller magont, matsmältningsbesvär, illamående, diarré (lös mage) eller förstoppning
- ont i muskler, leder eller rygg
- känna trötthet och utmattning
- influensaliknande symtom, inkluderande feber, skakningar och frossa, obehagskänsla, trötthet, skelettsmärta och värkande muskler och leder. Tala med sjuksköterska eller läkare om några biverkningar blir besvärande eller varar i mer än ett par dagar
- hudutslag.

Mindre vanliga (inträffar hos färre än 1 användare av 100):
- inflammation i en ven
- smärta eller skada vid injektionsstället
- skelettsmärta
- svaghetskänsla
- astmaattacker
- symtom på låga kalciumnivåer i blodet (hypokalcemi) innefattar bl.a. kramper eller spasmer i muskler och/eller stickande känsla i fingrarna eller runt munnen.

Sällsynta (inträffar hos färre än 1 användare av 1000):
- nässelfeber.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Bonviva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”Utg. dat” och på injektionssprutan efter “EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Personen som ger injektionen ska kassera all oanvänd lösning och kasta den använda sprutan och injektionsnålen i en lämplig behållare för destruktion.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ibandronatsyra. En förfylld spruta innehåller 3 mg ibandronatsyra i 3 ml lösning (som natriummonohydrat).
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, koncentrerad ättiksyra, natriumacetat trihydrat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Bonviva 3 mg injektionsvätska, lösning i förfyllda sprutor är en klar, färglös lösning. Varje förfylld spruta innehåller 3 ml lösning. Bonviva tillhandahålls i förpackningar med 1 förfylld spruta och 1 injektionsnål eller 4 förfyllda sprutor och 4 injektionsnålar.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning
Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danmark

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal.

INFORMATION TILL HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSPERSONAL

Se även produktresumén för mer information.

Administrering av Bonviva 3 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta:

Bonviva 3 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta ska injiceras intravenöst under en period på 15-30 sekunder.

Lösningen är irriterande, därför är strikt följsamhet till den intravenösa administreringsvägen viktigt. Om du av misstag injicerar i vävnaden runtom venen, kan patienterna uppleva en lokal irritation, smärta och inflammation vid injektionsstället.

Bonviva 3 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta **får inte** blandas med lösningar som innehåller kalcium (såsom Ringer-Laktat lösning, kalciumheparin) eller andra intravenöst administrerade läkemedel. När Bonviva administreras i en befintlig intravenös infart bör infusionsvätskan vara begränsad till antingen isoton koksaltlösning eller 50 mg/ml (5%) glukoslösning.

Missad dos:
Om en dos missas bör injektionen ges så snart det är lämpligt. Därefter bör injektionerna schemaläggas var tredje månad från datumet för den senaste injektionen.

Överdosering:
Ingen specifik information gällande överdosering med Bonviva finns tillgänglig.

Baserat på tillgänglig kunskap om denna grupp av substanser kan intravenös överdosering leda till hypokalcemi, hypofosfatemi och hypomagnesemi, vilket kan orsaka parestesi. I allvarliga fall kan intravenös infusion med lämpliga doser av kalciumglukonat, kalium- eller natriumfosfat, samt magnesiumsulfat behövas.

Allmänna råd:
Liksom andra bisfosfonater som ges intravenöst kan Bonviva 3 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta orsaka en övergående minskning av kalciumvärdena i serum.

Hypokalcemi och andra rubbningar i ben- och mineralmetabolismen bör utvärderas och behandlas effektivt innan injektionsbehandling med Bonviva påbörjas. Ett tillräckligt intag av kalcium och D-vitamin är viktigt för samtliga patienter. Alla patienter måste få tillskott av kalcium och D-vitamin.

Patienter som samtidigt har sjukdomar med njurpåverkan eller som använder läkemedel med möjlig risk för biverkningar på njuren bör enligt god medicinsk praxis ses över regelbundet under behandling.

Ej använd injektionsvätska, lösning, spruta och injektionsnål skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Bilaga IV
Vetenskapliga slutsatser och skäl för ändringen av villkoren i godkännandet för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utvärderingsrapport om PSUR(erna) för ibandronsyra, natriumibandronat, är CHMP:s vetenskapliga slutsatser följande:

Med tanke på tillgängliga data om hypokalcemi från spontana rapporter inklusive i vissa fall ett nära tidsförhållande, en positiv de-challenge och det faktum att hypokalcemi är en identifierad risk för ibandronatsyra, anser PRAC att ett orsakssamband mellan ibandronsyra och hypokalcemi är Etablerade. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller ibandronsyra (osteoporotisk indikation (Bonviva)) bör ändras i enlighet med detta.
Uppdatering av avsnitt 4.8 i produktresumén för att lägga till biverkningen hypokalcemi med en ovanlig frekvens. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

CHMP instämmer i de vetenskapliga slutsatserna från PRAC.

Skäl för ändringen av villkoren för försäljningstillståndet(en)

På grundval av de vetenskapliga slutsatserna för ibandronsyra, natriumibandronat anser CHMP att nytta-riskbalansen för läkemedlet/läkemedlen som innehåller ibandronatsyra, natriumibandronat är oförändrad med förbehåll för de föreslagna ändringarna av produktinformationen
CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet för försäljning bör varieras.