

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bonviva 150 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Indeholder 154,6 mg vandfri lactose (ækvivalent med 162,75 mg lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, aflange, filmovertrukne tabletter mærket "BNVA" på den ene side og "150" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder, med øget risiko for frakturer (se pkt. 5.1). Der er vist en reduktion af risikoen for vertebrale frakturer. Effekten på frakturer af lårbenshalsen er ikke fastslået.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er én 150 mg filmovertrukken tablet én gang om måneden. Tabletten skal helst tages på samme dato hver måned.

Bonviva skal indtages efter faste om natten (mindst 6 timer) og 1 time før dagens første indtagelse af mad- og drikkevarer (andet end vand) (se pkt. 4.5) eller andet oralt lægemiddel eller kosttilskud (herunder calcium).

Hvis patienterne opdager, at de har glemt at tage en Bonviva-tablet 150 mg, skal de tage den næste morgen forudsat, at der er mindst 7 dage til næste dosis.

Derefter skal de igen tage en tablet én gang om måneden som oprindeligt planlagt.

Hvis næste planlagte dosis skal tages inden 7 dage, skal patienterne vente, indtil de skal tage næste planlagte dosis og derefter fortsætte med at tage én tablet om måneden som oprindeligt planlagt.

Patienterne må ikke tage to tabletter indenfor samme uge.

Patienten bør have et calcium- og/eller vitamin D-tilskud, hvis der ikke indtages nok gennem kosten (se pkt. 4.4 og 4.5).

Den optimale varighed af bisphosphonatbehandling af osteoporose er ikke fastlagt. Behovet for fortsat behandling skal revurderes regelmæssigt, baseret på fordele og mulige risici af Bonviva for den enkelte patient, især efter anvendelse i 5 år eller mere.

Specielle populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

På grund af manglende klinisk erfaring kan Bonviva ikke anbefales til patienter, hvor kreatininclearance er under 30 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nyreinsufficiens, hvor kreatininclearance er lig med eller over 30 ml/min.

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Ældre population (> 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Anvendelse af Bonviva er ikke relevant hos børn under 18 år, og der er ingen erfaring med behandling af denne population (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration

Til oral anvendelse.

- Tabletterne skal synkes hele med et glas vand (180 til 240 ml), mens patienten sidder ned eller står op. Vand med en høj calciumkoncentration må ikke anvendes. Hvis der er usikkerhed omkring potentielt høje calciumkoncentrationer i postevandet (hårdt vand), anbefales det at bruge vand på flaske med et lavt mineralindhold.
- Patienten må ikke ligge ned før 1 time efter indtagelse af Bonviva.
- Bonviva må kun indtages sammen med vand.
- Patienten må ikke tygge eller sutte på tabletterne på grund af risiko for orofaryngeal ulceration.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for ibandronsyre eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Hypokalcæmi
- Anormaliteter i spiserøret, som forsinker tømning af spiserøret, såsom forsnævring eller akalasi
- Manglende evne til at stå eller sidde oprejst i mindst 60 minutter.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypokalcæmi

Eksisterende hypokalcæmi skal behandles, før behandling med Bonviva initieres. Andre forstyrrelser i knogle- og mineralmetabolismen skal ligeledes behandles effektivt. Det er vigtigt at alle patienter indtager tilstrækkeligt calcium og vitamin D.

Gastrointestinal irritation

Oralt administrerede bisphosphonater kan forårsage lokal irritation af den øvre gastrointestinale slimhinde. På grund af den mulige irriterende effekt og risikoen for forværring af den underliggende sygdom bør der udvises forsigtighed, når Bonviva gives til patienter med aktive øvre gastrointestinale problemer (f.eks. diagnosticeret Barretts øsofagitis, dysfagi, andre sygdomme i spiserøret, gastritis, duodenitis eller ulcus).

Bivirkninger, såsom øsofagitis, øsofageale sår og øsofageale erosioner, som i visse tilfælde har været alvorlige og hospitalskrævende, sjældent med blødning eller efterfulgt af øsofageal forsnævring eller perforation, er blevet rapporteret hos patienter, som har fået orale bisphosphonater. Risikoen for alvorlige bivirkninger i spiserøret synes at være større hos patienter, som ikke efterlever doseringsvejledningen og/eller forsætter behandling med orale bisphosphonater efter udvikling af symptomer, der tyder på øsofageal irritation. Patienter skal være særligt opmærksomme på og være i stand til at følge doseringsvejledningen (se pkt. 4.2).

Læger skal være opmærksomme på tegn eller symptomer, som tyder på en øsofageal reaktion, og patienterne skal instrueres i at stoppe Bonviva-behandlingen og kontakte læge, hvis de udvikler dysfagi, odynofagi, retrosternal smerte eller nyopstået eller forværret halsbrand. Medens der i de kontrollerede kliniske studier ikke blev observeret en forøget risiko, har der været post-marketing rapporter om gastriske og duodenale sår, i visse tilfælde alvorlige og med komplikationer, i forbindelse med brug af orale bisphosphonater.

Idet både nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler og bisphosphonater er forbundet med gastrointestinal irritation, bør der udvises forsigtighed ved samtidig administration.

Knoglenekrose i kæben

Knoglenekrose i kæben er blevet rapporteret meget sjældent efter markedsføring hos patienter ved behandling med Bonviva for osteoporose (se pkt. 4.8).

Start af behandling eller opstart af et nyt behandlingsforløb bør udskydes hos patienter der har uhelede, åbne og sår i mundens bløde væv.

En tandundersøgelse med forebyggende tandlægearbejde samt en individuel risikovurdering, anbefales før behandling med Bonviva hos patienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer bør overvejes ved vurdering af en patients risiko for at udvikle knoglenekrose i kæben:

- styrken af lægemidlet, der hæmmer knogleresorption (højere risiko for højpotente stoffer), administrationsvej (højere risiko for parenteral administration) og kumulativ dosis af knogleresorption behandling
- kræft, komorbide tilstande (f.eks. anæmi, koagulationsforstyrrelser, infektion), rygning
- samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogenesehæmmere, strålebehandling af hovede og hals
- dårlig mundhygiejne, paradentose, dårligt passende tandproteser, tidligere tandsygdomme, invasive tandbehandlinger f.eks. tandudtrækning

Alle patienter bør opfordres til at opretholde en god mundhygiejne, gennemgå rutinemæssige tandundersøgelser og straks rapportere eventuelle symptomer, såsom løse tænder, smerter eller hævelser samt sår der væsker og/eller ikke heler under behandling med Bonviva. Invasive tandbehandlinger bør kun udføres efter nøje vurdering under behandling med Bonviva. De bør undgås helt, tæt på administrationsdagen for Bonviva.

De patienter, som udvikler knoglenekrose i kæben, bør have en plan for det videre behandlingsforløb, aftalt i samarbejde mellem den behandlende læge og tandlæge, evt. kæbekirurg med speciale i knoglenekrose i kæben. Hvis det er muligt, bør det overvejes at seponere behandlingen med Bonviva midlertidigt, indtil tilstanden forbedres og risikofaktorerne for knoglenekrose i kæben er reduceret.

Knoglenekrose i den ydre øregang

Knoglenekrose i den ydre øregang er blevet rapporteret ved behandling med bisphosphonat, primært i forbindelse med en langtidsbehandling. Mulige risikofaktorer for knoglenekrose i den ydre øregang omfatter brug af steroider og kemoterapi og/eller lokale risikofaktorer såsom infektion eller traumer. Muligheden for knoglenekrose i den ydre øregang bør overvejes hos patienter, der er i behandling med bisphosphonat, og som fremstår med øresymptomer, herunder kroniske øreinfektioner.

Atypiske frakturer på femur

Der er rapporteret om atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer ved bisphosphonatbehandling, primært hos patienter i langtidsbehandling af osteoporose. Disse transverse eller korte oblique frakturer kan forekomme hvor som helst på femur, fra lige under trochanter minor til lige over det suprakondylære svaj. Disse frakturer forekommer efter minimalt eller intet traume, men nogle patienter får lår- eller lyskesmerter, ofte med tilhørende billedmæssige karakteristika af stressfrakturer, uger til måneder før den komplette femurfraktur viser sig. Frakturerne er ofte

bilaterale. Derfor bør den kontralaterale femur undersøges hos patienter, som behandles med bisphosphonater, og som har pådraget sig en fraktur af lårbensskæftet. Dårlig heling af disse frakturer er også blevet rapporteret. Det bør overvejes at seponere bisphosphonat hos patienter med mistanke om atypisk femurfraktur, indtil der foreligger en evaluering af patienten, baseret på en individuel benefit/risk-vurdering.

Patienten skal informeres om at rapportere enhver lår-, hofte- eller lyskesmerte under bisphosphonatbehandlingen, og alle patienter, som fremviser disse symptomer, skal evalueres for en ufuldstændig femurfraktur. (se pkt. 4.8).

Atypiske frakturer på andre lange knogler

Atypiske frakturer på andre lange knogler, såsom ulna og tibia, er også blevet rapporteret hos patienter i langtidsbehandling. Ligesom ved atypiske femurfrakturer opstår disse frakturer efter minimale eller ingen traumer, og nogle patienter oplever prodromale smerter, før der viser sig en komplet fraktur. I tilfælde af ulna-fraktur kan dette være forbundet med gentagen stressbelastning i forbindelse med langvarig brug af ganghjælpemidler (se pkt. 4.8).

Nedsat nyrefunktion

På grund af begrænset klinisk erfaring anbefales Bonviva ikke til patienter med kreatinin-clearance lavere end 30 ml/min (se pkt. 5.2).

Galactoseintolerans

Dette lægemiddel indeholder lactose. Patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption, bør ikke anvende dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemiddel-fødevareinteraktion

Den orale biotilgængelighed for ibandronsyre er generelt nedsat ved tilstedeværelse af føde. Specielt produkter indeholdende calcium, herunder mælk, og andre multivalente kationer (som f.eks. aluminium, magnesium, jern) vil sandsynligvis påvirke absorptionen af Bonviva. Dette er i overensstemmelse med resultater fra dyrestudier. Patienterne skal derfor faste natten over (mindst 6 timer) inden indtagelse af Bonviva og fortsætte med at faste 1 time efter indtagelsen af Bonviva (se pkt. 4.2).

Interaktioner med andre lægemidler

Metaboliske interaktioner anses ikke for sandsynlige, da ibandronsyre ikke hæmmer de primære humane CYP-isoenzymer og er vist ikke at inducere CYP-systemet hos rotter (se pkt. 5.2). Ibandronsyre elimineres udelukkende ved renal ekskretion og gennemgår ikke biotransformation.

Calciumtilskud, antacida og visse orale lægemidler indeholdende multivalente kationer

Calciumtilskud, antacida samt visse orale lægemidler indeholdende multivalente kationer (som f.eks. aluminium, magnesium, jern), vil sandsynligvis påvirke absorptionen af Bonviva. Patienten bør derfor ikke indtage andre orale lægemidler i mindst 6 timer inden indtagelse af Bonviva, samt i 1 time efter indtagelsen af Bonviva.

Acetylsalicylsyre og NSAID

Idet acetylsalicylsyre, non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) og bisphosphonater er forbundet med gastrointestinal irritation, skal der udvises forsigtighed ved samtidig administration (se pkt. 4.4).

H₂-receptorantagonister eller syrepumpehæmmere

Af de mere end 1.500 patienter, som indgik i studie BM 16549, der sammenlignede månedlig behandling med ibandronsyre med daglig behandling, anvendte 14 % og 18 % H₂-receptorantagonister eller syrepumpehæmmere efter henholdsvis et og to år. Incidensen af øvre gastrointestinale hændelser

var den samme hos patienter, som blev behandlet med 150 mg Bonviva én gang om måneden, som hos patienter, som blev behandlet med 2,5 mg ibandronsyre daglig.

Hos raske mandlige forsøgspersoner og hos postmenopausale kvinder medførte intravenøs administration af ranitidin en ca. 20 % øgning i biotilgængeligheden af ibandronsyre, formentlig som et resultat af den reducerede gastriske surhedsgrad. Da øgningen ligger inden for den normale variabilitet for biotilgængeligheden af ibandronsyre, anses dosisjustering ikke for nødvendig, når Bonviva administreres sammen med H₂-antagonister eller andre aktive substanser, som øger gastrisk pH.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Bonviva er kun til brug hos postmenopausale kvinder og må ikke anvendes af fertile kvinder. Der er ikke tilstrækkelig erfaring med anvendelse af ibandronsyre til gravide. Studier med rotter har vist en vis reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Bonviva bør ikke anvendes ved graviditet.

Amning

Det vides ikke om ibandronsyre udskilles i human mælk. Studier med diegivende rotter har vist tilstedeværelse af små mængder ibandronsyre i mælken efter intravenøs administration. Bonviva bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der findes ingen humane data for effekten af ibandronsyre. I reproduktionsstudier på rotter nedsatte ibandronsyre fertiliteten efter oral indgift. I studier på rotter hvor intravenøs indgift blev anvendt, nedsatte ibandronsyre fertiliteten ved høje daglige doser (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

På baggrund af den farmakodynamiske og farmakokinetiske profil og de rapporterede bivirkninger forventes Bonviva ikke eller kun i ubetydelig grad at påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest alvorlige indberettede bivirkninger er anafylaktisk reaktion/shock, atypiske femurfrakturer, knoglenekrose i kæben, gastrointestinal irritation, inflammation i øjet, (se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" og pkt. 4.4).

De hyppigst indberettede bivirkninger er artralgi og influenzalignende symptomer. Disse symptomer ses typisk i forbindelse med den første dosis, er oftest kortvarige, lette eller moderate og forsvinder normalt under fortsat behandling uden afhjælpende foranstaltninger (se afsnittet "Influenzalignende sygdom").

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser en komplet liste over kendte bivirkninger. Sikkerheden af oral behandling med ibandronsyre 2,5 mg daglig er undersøgt hos 1.251 patienter, som indgik i 4 placebo-kontrollerede kliniske studier. Langt hovedparten af disse patienter var fra det pivotale tre-års frakturstudie (MF4411).

I et to-års studie hos postmenopausale kvinder med osteoporose (BM 16549) var sikkerheden af Bonviva 150 mg én gang om måneden den samme som for ibandronsyre 2,5 mg daglig. Andelen af patienter med bivirkninger var 22,7 % og 25,0 % for Bonviva 150 mg én gang om måneden efter henholdsvis et og to år. I de fleste tilfælde medførte bivirkningerne ikke seponering.

Bivirkninger er anført efter MedDRA systemorganklasse og frekvenser. Frekvenserne er defineret på følgende måde: meget almindelig ($> 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). De alvorligste bivirkninger er nævnt først inden for hver gruppe.

Tabel 1: Bivirkninger hos postmenopausale kvinder, som fik Bonviva 150 mg én gang månedlig eller ibandronsyre 2,5 mg daglig i fase III studierne BM16549 og MF4411, samt bivirkninger set efter markedsføring.

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Immunsystemet		Astma eksacerbation	Overfølsomhedsreaktioner	Anafylaktisk reaktion/shock*†
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed		
Metabolisme og ernæring		Hypokalcæmi†		
Øjne			Inflammation i øjet*†	
Mave-tarm-kanalen	Øsofagitis, gastritis, gastro-øsofageal reflukssygdom, dyspepsi, diarré, mavesmerter, kvalme	Øsofagitis inklusive øsofageale ulcerationer eller strikturer og dysfagi, opkastning, flatulens	Duodenitis	
Hud og subkutane væv	Udslæt		Angioødem, ansigtsødem, urticaria	Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitis†
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi, myalgi, muskuloskeletale smerter, muskelkramper, muskuloskeletal stivhed	Rygsmarter	Atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer †	Knoglenekrose i kæben*† Knoglenekrose i den ydre øregang (klasseeffekt for biphosphonat)† Ikke kendt Atypiske frakturer på lange knogler udover lårbensknoglen
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Influenzalignende sygdom*	Træthed		

* Se yderligere information nedenfor

† Identificeret ved erfaring efter markedsføring

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger

Patienter med tidligere forekomst af gastrointestinale sygdomme, inklusive patienter med mavesår uden nylig blødning eller indlæggelse, og patienter med dyspepsi eller medicinsk behandlet refluks,

var inkluderet i studiet, med behandling én gang om måneden. For disse patienter var der ingen forskel i incidensen af øvre gastrointestinale bivirkninger, uanset om de fik 150 mg én gang om måneden eller 2,5 mg daglig.

Influenzalignende sygdom

Influenzalignende sygdom inkluderer hændelser rapporteret som akut fasereaktion eller symptomer inkluderende myalgi, artralgi, feber, kulderystelser, træthed, kvalme, appetitløshed eller knoglesmerter.

Knoglenekrose i kæben

Tilfælde af knoglenekrose i kæben er blevet rapporteret, overvejende hos kræftpatienter i behandling med lægemidler, der hæmmer knogleresorption, såsom ibandronsyre (se pkt. 4.4). Tilfælde af knoglenekrose i kæben er blevet rapporteret efter markedsføring hos patienter i behandling med ibandronsyre.

Atypiske subtrokantære og diafysære femurfrakturer

Selvom patofysiologien er usikker, tyder evidens fra epidemiologiske studier på en øget risiko for atypiske subtrokantære og diafysære femurfrakturer ved langvarig bisfosfonatbehandling af postmenopausal osteoporose, især efter tre til fem års anvendelse. Den absolutte risiko for atypiske subtrokantære og diafysære frakturer på de lange knogler (bisfosfonat-bivirkning) er fortsat meget lav.

Inflammation i øjet

Okulær inflammation, såsom uveitis, episcleritis og scleritis er blevet rapporteret ved brug af ibandronsyre. I nogle tilfælde ophørte disse hændelser ikke før ibandronsyre blev seponeret.

Anafylaktisk reaktion/shock

Der er rapporteret om tilfælde af anafylaktisk reaktion/shock, inklusive dødelige tilfælde, hos patienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).*

4.9 Overdosering

Der er ingen tilgængelig specifik information vedrørende behandling af overdosering med Bonviva. Baseret på erfaringer fra lignende præparater inden for samme klasse vides det dog, at overdosering kan forårsage øvre gastrointestinale bivirkninger (som f.eks. mavebesvær, dyspepsi, oesophagitis, gastritis eller mavesår) eller hypokalcæmi. Der bør indtages mælk eller antacida med henblik på at binde Bonviva, og bivirkninger behandles symptomatisk. På grund af risikoen for øsofageal irritation, bør opkastning ikke induceres, og patienten skal forblive i oprejst stilling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler til behandling af knoglesygdomme, bisphosphonater, ATC-kode: M05BA06

Virkningsmekanisme

Ibandronsyre er et højpotent bisphosphonat, tilhørende gruppen af nitrogen-holdige bisphosphonater, som virker selektivt på knoglevæv og specifikt hæmmer osteoklast-aktiviteten uden direkte påvirkning af knogleopbygningen. Ibandronsyre påvirker ikke osteoklast rekrutteringen. Ibandronsyre medfører hos postmenopausale kvinder en tiltagende forøgelse af knoglemassen og en nedsat frakturhyppighed ved en reduktion af den øgede knogleomsætning henimod et præmenopausalt niveau.

Farmakodynamisk virkning

Den farmakodynamiske virkning af ibandronsyre er hæmning af knogleresorptionen. Ibandronsyre forhindrer *in-vivo* eksperimentelt fremkaldt knogledestruktion forårsaget af ophørt gonadefunktion, retinoider, tumorer eller tumorekstrakter. Den endogene knogleresorption er også hæmmet hos unge (hurtigvoksende) rotter, hvilket medfører en øget normal knoglemasse sammenlignet med ubehandlede dyr.

Dyremodeller bekræfter, at ibandronsyre er en højpotent hæmmer af osteoklastaktiviteten. I studier med rotter i vækst, fandtes der ikke tegn på nedsat mineralisering, selv ved doser som var 5.000 gange højere end dosis til osteoporosebehandling.

Både daglig og intermitterende langtidsadministration (med forlængede dosisfri intervaller) til rotter, hunde og aber resulterede i dannelse af ny knogle med normal kvalitet og bevaret eller øget mekanisk styrke, selv ved toksiske doser. Hos mennesker blev effekten af både daglig og intermitterende administration af ibandronsyre med et dosisfrit interval på 9-10 uger bekræftet i et klinisk studie (MF 4411). I dette studie viste ibandronsyre antifraktur-effekt.

I dyrestudier resulterede ibandronsyre i biokemiske ændringer, som indikerer en dosisafhængig hæmning af knogleresorptionen, herunder suppression af biokemiske urinmarkører for nedbrydning af knoglekollagen (som f.eks. deoxypyridinolin og kollagen type 1 krydsbundne N-telopeptider (NTX)).

I et fase I bioækvivalens-studie hos 72 postmenopausale kvinder, som fik 150 mg oralt hver 28. dag, i alt 4 doser, blev der set hæmning af serum-CTX efter første dosis allerede 24 timer efter indtagelsen (median hæmning 28 %) med median maksimal hæmning (69 %) 6 dage senere. Efter tredje og fjerde dosis var den mediane maksimale hæmning 6 dage efter indtagelsen 74 % med et fald til en median hæmning på 56 % 28 dage efter indtagelsen af fjerde dosis. Efter ingen yderligere behandling er der et tab af suppression af de biokemiske markører for knogleresorption.

Klinisk virkning

For at identificere kvinder med øget risiko for osteoporotiske frakturer bør uafhængige risikofaktorer overvejes. Disse er for eksempel lav BMD, alder, eksistens af tidligere frakturer, familiær tendens til frakturer, høj knogleomsætning og lavt body mass index.

Bonviva 150 mg én gang om måneden

Knoglemineraltæthed (BMD)

I et to-års, dobbeltblindt multicenterstudie (BM 16549) var Bonviva 150 mg én gang om måneden mindst ligeså effektivt som ibandronsyre 2,5 mg daglig til at øge BMD hos postmenopausale kvinder med osteoporose (lumbal BMD T score under -2,5 SD ved *baseline*). Dette blev vist ved både den primære analyse efter et år og i den bekræftende analyse efter to års endpoint (tabel 2).

Tabel 2: Den gennemsnitlige relative ændring fra *baseline* for lumbal-, hofte-, lårbenshals- og trochanter BMD efter et-års (primær analyse) og to-års behandling (per-protokol population) i studie BM 16549

	Et-års data fra studie BM 16549		To-års data fra studie BM 16549	
Gennemsnitlige relative ændringer fra <i>baseline</i> % [95 % konfidens-interval]	ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=318)	Bonviva 150 mg én gang om måneden (N=320)	ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=294)	Bonviva 150 mg én gang om måneden (N=291)
Lumbal L2-L4 BMD	3,9 [3,4; 4,3]	4,9 [4,4; 5,3]	5,0 [4,4; 5,5]	6,6 [6,0; 7,1]
Hofte BMD	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]
Lårbenshals BMD	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
Trochanter BMD	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

Desuden blev det i en prospektiv planlagt analyse vist, at Bonviva 150 mg én gang om måneden var bedre end ibandronsyre 2,5 mg daglig mht. stigning i lumbal BMD efter et år $p=0,002$ og efter to år $p<0,001$.

Efter et år (primær analyse) havde 91,3 % ($p=0,005$) af de patienter, som fik Bonviva 150 mg én gang om måneden, en stigning i lumbal BMD over eller lig *baseline* (BMD-responder), sammenlignet med 84,0 % af de patienter, som fik ibandronsyre 2,5 mg daglig. Efter to år var 93,5 % ($p=0,004$) og 86,4 % af de patienter, som fik henholdsvis Bonviva 150 mg én gang om måneden eller ibandronsyre 2,5 mg daglig, responder.

For hofte BMD havde 90,0 % ($p<0,001$) af de patienter, som fik 150 mg én gang om måneden og 76,7 % af patienterne, som fik ibandronsyre 2,5 mg daglig, stigninger i hofte BMD over eller lig *baseline* efter et år. Efter to år havde 93,4 % ($p<0,001$) af patienterne, som fik henholdsvis Bonviva 150 mg én gang om måneden og 78,4 % af patienterne, som fik ibandronsyre 2,5 mg daglig, stigninger i hofte BMD over eller lig *baseline*.

Hvis der blev anvendt et mere stringent kriterie, ved kombination af lumbal BMD og hofte BMD, var 83,9 % ($p<0,001$) og 65,7 % af patienterne, som henholdsvis fik Bonviva 150 mg én gang om måneden eller ibandronsyre 2,5 mg daglig, responder efter et år. Efter to år mødte 87,1 % ($p<0,001$) og 70,5 % af patienterne dette kriterie i armene for henholdsvis 150 mg én gang om måneden og 2,5 mg daglig.

Biokemiske markører for knogleomsætning

Der blev set klinisk betydende reduktioner i serum-CTX-koncentrationerne på alle målte tidspunkter, dvs. efter 3, 6, 12 og 24 måneder. Efter et år (primær analyse) var de mediane, relative ændringer fra *baseline* -76 % for gruppen, som fik Bonviva 150 mg én gang om måneden og -67 % for gruppen, som fik ibandronsyre 2,5 mg daglig. Efter to år var de mediane, relative ændringer -68 % og -62 % i armene for henholdsvis 150 mg én gang om måneden og 2,5 mg daglig.

Efter et år var 83,5 % ($p=0,006$) af patienterne, som fik Bonviva 150 mg én gang om måneden og 73,9 % af patienterne, som fik ibandronsyre 2,5 mg daglig, identificeret som responder (defineret som et fald ≥ 50 % fra *baseline*). Efter to år var 78,7 % ($p=0,002$) og 65,6 % af patienterne identificeret som responder i armene med henholdsvis 150 mg én gang om måneden og 2,5 mg daglig.

På grundlag af resultaterne fra studie BM 16549 forventes Bonviva 150 mg én gang om måneden at være mindst ligeså effektivt med hensyn til at forebygge frakturer som ibandronsyre 2,5 mg daglig.

Ibandronsyre 2,5 mg daglig

I det første tre-års randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede frakturstudie (MF 4411) påvistes et statistisk signifikant og medicinsk relevant fald i hyppigheden af nye røntgen-morfometriske og kliniske vertebrale frakturer (tabel 3). I denne undersøgelse blev ibandronsyre undersøgt ved doser på 2,5 mg daglig og 20 mg intermitterende som et eksploratorisk regime. Ibandronsyre blev indtaget 60 minutter før første indtagelse af mad eller drikkevarer (post-dosis fasteperiode). Undersøgelsen omfattede kvinder i alderen 55 til 80 år, som var mindst 5 år postmenopausale, havde et lumbal BMD på 2 til 5 SD under den præmenopausale middelværdi (T-score) i mindst én ryghvirvel [L1-L4], og som havde haft 1-4 tidligere vertebrale frakturer. Alle patienter fik dagligt 500 mg calcium og 400 IE vitamin D. Effekten evalueredes hos 2.928 patienter. Ibandronsyre 2,5 mg administreret dagligt resulterede i en statistisk signifikant og medicinsk relevant reduktion i forekomsten af nye vertebrale frakturer. Dette regime reducerede forekomsten af nye røntgenverificerede vertebrale frakturer med 62 % ($p=0,0001$) gennem den 3-årige undersøgelsesperiode. En relativ risikoreduktion på 61 % blev observeret efter 2 år ($p=0,0006$). Ingen statistisk signifikant forskel blev opnået efter 1 års behandling ($p=0,056$). Antifraktur-effekten var konsistent gennem hele undersøgelsen. Der var ingen tegn på aftagende effekt over tid.

Hyppigheden af kliniske vertebrale frakturer blev desuden signifikant reduceret med 49 % ($p=0,011$). Den udtalte effekt på vertebrale frakturer viste sig desuden ved en statistisk signifikant reduktion i højdetab sammenlignet med placebo ($p<0,0001$).

Tabel 3: Resultater fra 3-års frakturstudiet MF 4411 (% , 95 % konfidensinterval)

	Placebo (N=974)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=977)
Relativ risikoreduktion Nye morfometriske vertebrale frakturer		62 % (40,9; 75,1)
Hyppighed af nye morfometriske vertebrale frakturer	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Relativ risikoreduktion af kliniske vertebrale frakturer		49 % (14,03; 69,49)
Hyppighed af kliniske vertebrale frakturer	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD – gennemsnitlig ændring i forhold til <i>baseline</i> - lumbal columna - efter 3 år	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD – gennemsnitlig ændring i forhold til <i>baseline</i> - total hofte - efter 3 år	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Effekten af behandlingen med ibandronsyre blev yderligere vurderet i en analyse af subpopulationen af patienter, som ved *baseline* havde en lumbal columna BMD T-score under -2,5. Den vertebrale risikoreduktion var meget lig den, der blev set for den samlede population.

Tabel 4: Resultater fra 3-års frakturstudiet MF 4411 (% , 95 % konfidensinterval) for patienter med lumbal columna BMD T-score under -2,5 ved *baseline*

	Placebo (N=587)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=575)
Relativ risikoreduktion Nye morfometriske vertebrale frakturer		59 % (34,5; 74,3)
Hyppighed af nye morfometriske vertebrale frakturer	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Relativ risikoreduktion af kliniske vertebrale frakturer		50 % (9,49; 71,91)
Hyppighed af kliniske vertebrale frakturer	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
BMD – gennemsnitlig ændring i forhold til <i>baseline</i> - lumbal columna - efter 3 år	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD – gennemsnitlig ændring i forhold til <i>baseline</i> -total hofte- efter 3 år	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

I den samlede patientpopulation i studie MF4411 sås ingen reduktion af non-vertebrale frakturer, selvom dagligt indtag af ibandronsyre tilsyneladende havde effekt i en højrisiko-undergruppe (lårbenshals-BMD-T-score < -3,0), hvor en risikoreduktion på 69 % blev observeret.

Daglig behandling med 2,5 mg Bonviva resulterede i en tiltagende øgning af BMD både vertebrale og non-vertebrale.

Der fandtes efter 3 år en lumbal BMD stigning på 5,3 % i forhold til placebo og på 6,5 % i forhold til *baseline*. Stigningen i hofte BMD i forhold til *baseline* var 2,8 % i lårbenshalsen, 3,4 % i hele hoften og 5,5 % i trochanter.

Biokemiske markører for knogleomsætning (som f.eks. urin-CTX og serum-osteocalcin) viste det forventede suppressionsmønster til præmenopausale værdier og maksimal suppression opnåedes indenfor 3-6 måneder.

En klinisk relevant reduktion på 50 % i biokemiske markører for knogleresorption blev observeret allerede en måned efter start på behandling med ibandronsyre 2,5 mg.

Ved postmenopausal osteoporose ses der ved behandlingsophør en tilbagevenden af knogleresorption svarende til niveauet før behandling.

Efter 2 og 3 års behandling af postmenopausale kvinder, viste histologiske analyser af knoglebiopsier, knogler af normal kvalitet og ingen tegn på mineraliseringsdefekter.

Pædiatrisk population (se pkt. 4.2 og 5.2)

Bonviva er ikke undersøgt i den pædiatriske population. Der foreligger derfor ingen data om sikkerhed og virkning hos denne patientgruppe.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den primære farmakologiske effekt af ibandronsyre på knogler er ikke direkte relateret til de aktuelle plasmakoncentrationer, hvilket er påvist i flere studier på dyr og mennesker.

Absorption

Absorptionen af ibandronsyre i den øvre mavetarmkanal er hurtig efter oral administration og plasmakoncentrationen øges dosisafhængigt op til 50 mg oral indtagelse, mens der ses større end dosis-proportionale stigninger over denne dosis. Maksimal plasmakoncentration opnås i løbet af 0,5 til 2 timer (median 1 time) i fastetilstand, og den absolutte biotilgængelighed er ca. 0,6 %. Absorptionen nedsættes ved samtidig indtagelse af føde eller drikkevarer (andet end vand). Biotilgængeligheden reduceres med ca. 90 %, når ibandronsyre indtages sammen med et almindeligt morgenmåltid i forhold til biotilgængeligheden hos personer i fastetilstand. Der er ingen relevant nedsættelse af biotilgængeligheden, når Bonviva indtages 60 minutter før dagens første måltid. Både biotilgængelighed og BMD stigninger reduceres, når føde eller drikkevarer indtages mindre end 60 minutter efter indtagelse af ibandronsyre.

Fordeling

Efter initial systemisk eksponering, bindes ibandronsyre hurtigt til knogler eller udskilles med urinen. Hos mennesker er det tilsyneladende terminale fordelingsvolumen mindst 90 liter og det estimeres, at 40-50 % af den cirkulerende dosis bindes til knoglerne. Proteinbindingen i humant plasma er ca. 85-87 % (bestemt *in vitro* ved terapeutiske koncentrationer). Sandsynligheden for interaktioner med andre lægemidler på grund af placering er derfor ringe.

Biotransformation

Der er ikke tegn på, at ibandronsyre metaboliseres i dyr eller mennesker.

Elimination

Den absorberede del af ibandronsyre elimineres fra cirkulationen via knogleabsorption (estimeret til 40-50 % hos postmenopausale kvinder), og den resterende del udskilles uændret via nyrerne. Den ikke-absorberede del af ibandronsyre udskilles i uændret form via fæces.

Måleområdet for de tilsyneladende halveringstider er bredt. Den tilsyneladende terminale halveringstid er generelt i området 10-72 timer. Da de beregnede værdier for en stor dels vedkommende er en funktion af studiets varighed, den anvendte dosis og analysens følsomhed, er den sande terminale halveringstid sandsynligvis væsentlig længere, ligesom hos andre bisphosphonater.

De tidlige plasmaværdier falder hurtigt, og når 10 % af peakværdien indenfor 3 og 8 timer efter henholdsvis intravenøs og oral administration.

Den totale clearance af ibandronsyre er lav med middelværdier i området 84-160 ml/min. Den renale clearance (ca. 60 ml/min hos raske postmenopausale kvinder) udgør 50-60 % af den totale clearance og er relateret til kreatininclearance. Forskellen mellem den tilsyneladende totale og renale clearance afspejler formentlig optagelsen i knoglerne.

Eliminationsvejen ser ikke ud til at omfatte kendte syre- eller basetransport-systemer, som anvendes i forbindelse med udskillelsen af andre aktive substanser. Derudover hæmmer ibandronsyre ikke de vigtigste humane CYP-isoenzymer og inducerer ikke CYP-systemet hos rotter.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Køn

Biotilgængeligheden og farmakokinetikken for ibandronsyre er ens hos mænd og kvinder.

Race

Der er ikke noget, der tyder på en klinisk relevant inter-etnisk forskel i tilstedeværelsen af ibandronsyre mellem asiater og kaukasere. Der er kun få tilgængelige data vedrørende patienter af afrikansk oprindelse.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Den renale clearance for ibandronsyre hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion er lineært relateret til kreatininclearance (CL_{cr}).

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med mild eller moderat nyrefunktionsnedsættelse (CL_{cr} ≥ 30 ml/min), som vist i studie BM 16459, hvor de fleste patienter havde mild til moderat nyrefunktionsnedsættelse.

Patienter med svært nedsat nyrefunktion (CL_{cr} < 30 ml/min), som fik 10 mg oral ibandronsyre dagligt i 21 dage, havde 2-3 gange højere plasmakoncentrationer end personer med normal nyrefunktion og den totale ibandronsyre clearance var 44 ml/min. Efter intravenøs administration af 0,5 mg ibandronsyre faldt den totale, renale og ikke-renale clearance hos patienter med svær nyrefunktionsnedsættelse, med henholdsvis 67 %, 77 % og 50 %, men der fandtes ikke nedsat tolerabilitet i forbindelse med den øgede eksponering. På grund af begrænsede erfaringer, kan Bonviva ikke anbefales til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4). Farmakokinetikken for ibandronsyre blev ikke undersøgt hos patienter med terminal nyresygdom behandlet med andet end hæmodialyse. Farmakokinetikken for ibandronsyre er ukendt for disse patienter, og ibandronsyre bør ikke anvendes under disse omstændigheder.

Patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2)

Der er ingen farmakokinetiske data for ibandronsyre hos patienter med nedsat leverfunktion. Leveren spiller ikke nogen væsentlig rolle ved udskillelsen af ibandronsyre, som ikke metaboliseres, men udskilles via nyrerne, samt optages i knoglerne. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

Ældre population (se pkt. 4.2)

I en multivariant analyse kunne alder ikke påvises som en uafhængig faktor for nogen af de undersøgte farmakokinetiske parametre. Da nyrefunktionen falder med alderen, er dette den eneste faktor, som bør overvejes (se afsnittet vedrørende nedsat nyrefunktion).

Pædiatrisk population (se pkt. 4.2 og 5.1)

Der foreligger ingen data vedrørende brugen af Bonviva til disse aldersgrupper.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Hos hunde blev der kun iagttaget toksiske virkninger, f.eks. tegn på nyreskade, ved eksponeringer, som anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Mutagenicitet/karcinogenicitet:

Der fandtes ingen tegn på karcinogen effekt. Studier for genotoksicitet viste ingen tegn på genetisk aktivitet af ibandronsyre.

Reproduktionstoksicitet:

Der fandtes ikke tegn på direkte føtal toksisk eller teratogen effekt af ibandronsyre hos oralt behandlede rotter og kaniner, og der var ikke uønskede hændelser på F₁ afkommet hos rotter ved en ekstrapoleret eksponering, som var mindst 35 gange over den humane eksponering. I reproduktionsstudier hos rotter var effekten på fertiliteten øget præimplantationstab ved orale doser på 1 mg/kg/døgn og derover. I reproduktionsstudier hos rotter nedsatte ibandronsyre sædkvaliteten ved intravenøs indgift af 0,3 og 1 mg/kg/døgn og fertiliteten hos hanner ved 1 mg/kg/døgn og hos hunner ved 1,2 mg/kg/døgn. Bivirkningerne af ibandronsyre hos rotter i reproduktionstoksicitets-studierne var de samme som for øvrige biphosphonater. De omfatter en nedsættelse af implantationssteder, forstyrrelser af den normale fødsel (dystocia), og en øgning af viscerale forandringer (renal pelvis ureter syndrom).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Lactosemonohydrat

Povidon

Mikrokrystallinsk cellulose

Crospovidon

Stearinsyre

Silica, kolloid vandfri

Tabletovertræk

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Talcum

Makrogol 6000

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Bonviva 150 mg filmovertukne tabletter leveres i blisterpakninger (PVC/PVDC, forseglet med aluminiumsfolie) indeholdende 1 eller 3 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Udledningen af lægemidler til miljøet bør minimeres.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. februar 2004
Dato for seneste fornyelse: 18. December 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Bonviva findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bonviva 3 mg injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En fyldt injektionssprøjte med 3 ml opløsning, indeholder 3 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

Koncentrationen af ibandronsyre i injektionsvæske, opløsning er 1 mg pr. ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder, med øget risiko for frakturer (se pkt. 5.1). Der er vist en reduktion af risikoen for vertebrale frakturer. Effekten på frakturer af lårbenshalsen er ikke fastslået.

4.2 Dosering og administration

Indlægsseddel og huskekort bør udleveres til patienter i behandling med Bonviva.

Dosering

Den anbefalede dosis af ibandronsyre er 3 mg hver 3. måned, administreret som en intravenøs injektion over 15-30 sekunder.

Patienten skal have et calcium- og vitamin D-tilskud (se pkt. 4.4 og 4.5).

Hvis en dosis glemmes, skal injektionen gives så snart som muligt. Injektionerne skal derefter gives hver tredje måned regnet fra datoen for sidste injektion.

Den optimale varighed af biphosphonatbehandling af osteoporose er ikke fastlagt. Behovet for fortsat behandling skal revurderes regelmæssigt, baseret på fordele og mulige risici af Bonviva for den enkelte patient, især efter anvendelse i 5 år eller mere.

Specielle populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

På grund af manglende klinisk erfaring kan Bonviva injektion ikke anbefales til patienter med serumkreatinin over 200 µmol/l (2,3 mg/dl) eller med kreatininclearance (målt eller estimeret) under 30 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nyreinsufficiens, hvor serumkreatinin er lig med eller mindre end 200 µmol/l (2,3 mg/dl) eller hvor kreatininclearance (målt eller estimeret) er lig med eller over 30 ml/min.

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Ældre population (>65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Anvendelse af Bonviva er ikke relevant hos børn under 18 år, og der er ingen erfaring med behandling af denne population (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration

Til intravenøs anvendelse over 15-30 sekunder hver tredje måned.

Proceduren for intravenøs administration skal nøje overholdes (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for ibandronsyre eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Hypokalcæmi.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Administrationsfejl

Der skal udvises forsigtighed for ikke at give Bonviva-injektionerne intraarterielt eller paravenøst, da det kan medføre vævsskader.

Hypokalcæmi

Bonviva kan, ligesom andre intravenøst administrerede bisphosphonater, forårsage et forbigående fald i værdierne for serum-calcium.

Eksisterende hypokalcæmi skal behandles, før i.v. behandling med Bonviva initieres. Andre forstyrrelser i knogle- og mineralmetabolismen skal ligeledes behandles effektivt, før behandlingen med Bonviva-injektioner påbegyndes.

Alle patienter skal have et tilstrækkeligt tilskud af calcium og vitamin D.

Anafylaktisk reaktion/shock

Der er rapporteret anafylaktisk reaktion/shock, inklusive dødelige tilfælde, hos patienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Passende nødhjælpsforanstaltninger skal være let tilgængelige, når intravenøs injektion med Bonviva administreres. Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller andre svære overfølsomheds-/allergiske reaktioner, skal injektionen øjeblikkelig afbrydes og passende behandling initieres.

Nedsat nyrefunktion

I henhold til god klinisk praksis, bør patienter med sygdomme eller patienter som tager anden medicin, der kan påvirke nyrefunktionen, regelmæssigt kontrolleres under behandlingen.

På grund af begrænset klinisk erfaring kan i.v. behandling med Bonviva ikke anbefales til patienter med serumkreatinin højere end 200 µmol/l (2,3 mg/dl) eller med en kreatininclearance mindre end 30 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med nedsat hjertefunktion

Overhydrering skal undgås hos patienter med risiko for hjertesvigt.

Knoglernekrose i kæben

Knoglenekrose i kæben er blevet rapporteret meget sjældent efter markedsføring hos patienter ved behandling med Bonviva for osteoporose (se pkt. 4.8).

Start af behandling eller opstart af et nyt behandlingsforløb bør udskydes hos patienter der har uhelede, åbne og sår i mundens bløde væv.

En tandundersøgelse med forebyggende tandlægearbejde samt en individuel risikovurdering, anbefales før behandling med Bonviva hos patienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer bør overvejes ved vurdering af en patients risiko for at udvikle knoglenekrose i kæben:

- styrken af lægemidlet, der hæmmer knogleresorption (højere risiko for højpotente stoffer), administrationsvej (højere risiko for parenteral administration) og kumulativ dosis af knogleresorption behandling
- kræft, komorbide tilstande (f.eks. anæmi, koagulationsforstyrrelser, infektion), rygning
- samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogenesehæmmere, strålebehandling af hovede og hals
- dårlig mundhygiejne, paradentose, dårligt passende tandproteser, tidligere tandsygdomme, invasive tandbehandlinger f.eks. tandudtrækning

Alle patienter bør opfordres til at opretholde en god mundhygiejne, gennemgå rutinemæssige tandundersøgelser og straks rapportere eventuelle symptomer, såsom løse tænder, smerter eller hævelser samt sår der væsker og/eller ikke heler under behandling med Bonviva. Invasive tandbehandlinger bør kun udføres efter nøje vurdering under behandling med Bonviva. De bør undgås helt, tæt på administrationsdagen for Bonviva.

De patienter, som udvikler knoglenekrose i kæben, bør have en plan for det videre behandlingsforløb, aftalt i samarbejde mellem den behandlende læge og tandlæge, evt. kæbekirurg med speciale i knoglenekrose i kæben. Hvis det er muligt, bør det overvejes at seponere behandlingen med Bonviva midlertidigt, indtil tilstanden forbedres og risikofaktorerne for knoglenekrose i kæben er reduceret.

Knoglenekrose i den ydre øregang

Knoglenekrose i den ydre øregang er blevet rapporteret ved behandling med bisphosphonat, primært i forbindelse med en langtidsbehandling. Mulige risikofaktorer for knoglenekrose i den ydre øregang omfatter brug af steroider og kemoterapi og/eller lokale risikofaktorer såsom infektion eller traumer. Muligheden for knoglenekrose i den ydre øregang bør overvejes hos patienter, der er i behandling med bisphosphonat, og som fremstår med øresymptomer, herunder kroniske øreinfektioner.

Atypiske frakturer på femur

Der er rapporteret om atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer ved bisphosphonatbehandling, primært hos patienter i langtidsbehandling af osteoporose. Disse transverse eller korte oblique frakturer kan forekomme hvor som helst på femur, fra lige under trochanter minor til lige over det suprakondylære svaj. Disse frakturer forekommer efter minimalt eller intet traume, men nogle patienter får lår- eller lyskesmerter, ofte med tilhørende billedmæssige karakteristika af stressfrakturer, uger til måneder før den komplette femurfraktur viser sig. Frakturerne er ofte bilaterale. Derfor bør den kontralaterale femur undersøges hos patienter, som behandles med bisphosphonater, og som har pådraget sig en fraktur af lårbensskafte. Dårlig heling af disse frakturer er også blevet rapporteret. Det bør overvejes at seponere bisphosphonat hos patienter med mistanke om atypisk femurfraktur, indtil der foreligger en evaluering af patienten, baseret på en individuel benefit/risk-vurdering.

Patienten skal informeres om at rapportere enhver lår-, hofte- eller lyskesmerte under bisphosphonatbehandlingen, og alle patienter, som fremviser disse symptomer, skal evalueres for en ufuldstændig femurfraktur. (Se pkt. 4.8)

Atypiske frakturer på andre lange knogler

Atypiske frakturer på andre lange knogler, såsom ulna og tibia, er også blevet rapporteret hos patienter i langtidsbehandling. Ligesom ved atypiske femurfrakturer opstår disse frakturer efter minimale eller ingen traumer, og nogle patienter oplever prodromale smerter, før der viser sig en komplet fraktur. I tilfælde af ulna-fraktur kan dette være forbundet med gentagen stressbelastning i forbindelse med langvarig brug af ganghjælpemidler (se pkt. 4.8).

Bonviva er stort set uden natrium.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Metaboliske interaktioner anses ikke for sandsynlige, da ibandronsyre ikke hæmmer de primære humane CYP-isoenzymmer og er vist ikke at inducere CYP-systemet hos rotter (se pkt. 5.2). Ibandronsyre elimineres udelukkende ved renal ekskretion og gennemgår ikke biotransformation.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Bonviva er kun til brug hos postmenopausale kvinder og må ikke anvendes af fertile kvinder. Der er ikke tilstrækkelig erfaring med anvendelse af ibandronsyre til gravide. Studier med rotter har vist en vis reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Bonviva bør ikke anvendes ved graviditet.

Amning

Det vides ikke om ibandronsyre udskilles i human mælk. Studier med diegivende rotter har vist tilstedeværelse af små mængder ibandronsyre i mælken efter intravenøs administration. Bonviva bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der findes ingen humane data for effekten af ibandronsyre. I reproduktionsstudier på rotter nedsatte ibandronsyre fertiliteten efter oral indgift. I studier på rotter hvor intravenøs indgift blev anvendt, nedsatte ibandronsyre fertiliteten ved høje daglige doser (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

På baggrund af den farmakodynamiske og farmakokinetiske profil og de rapporterede bivirkninger forventes Bonviva ikke eller kun i ubetydelig grad at påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest alvorlige indberettede bivirkninger er anafylaktisk reaktion/shock, atypiske femurfrakturer, knoglenekrose i kæben og inflammation i øjet (se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" og pkt. 4.4).

De oftest indberettede bivirkninger er artralgi og influenzalignende symptomer. Disse symptomer ses typisk i forbindelse med den første dosis, er almindeligvis kortvarige, er af let eller moderat intensitet og forsvinder normalt under fortsat behandling uden afhjælpende foranstaltninger (se afsnittet "Influenzalignende sygdom").

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser en komplet liste over kendte bivirkninger.

Sikkerheden af oral behandling med ibandronsyre 2,5 mg daglig er undersøgt hos 1.251 patienter, som indgik i 4 placebo-kontrollerede kliniske studier. Langt hovedparten af disse patienter var fra det pivotale tre-års frakturstudie (MF4411).

Bonvivas sikkerhedsprofil stammer fra kontrollerede kliniske forsøg og bivirkninger set efter markedsføring. De hyppigst indberettede bivirkninger var artralgi og influenzalignende symptomer. Disse symptomer ses typisk i forbindelse med den første dosis, er oftest kortvarige, lette eller

moderate og forsvinder normalt under fortsat behandling uden anden behandling (se afsnit ”Influenzalignende sygdom”).

I det pivotale to-års studie hos postmenopausale kvinder med osteoporose (BM 16550) var sikkerheden af i.v. behandling med Bonviva 3 mg hver 3 måned og oral ibandronsyre 2,5 mg daglig den samme. Det totale antal patienter, som havde en bivirkning, var 26,0 % og 28,6 % for Bonviva 3 mg injektion hver 3. måned efter henholdsvis et og to år. De fleste tilfælde af bivirkninger førte ikke til seponering.

Bivirkninger er anført efter MedDRA systemorganklasse og frekvenser. Frekvenserne er defineret på følgende måde: meget almindelig ($> 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). De alvorligste bivirkninger er nævnt først indenfor hver gruppe.

Tabel 1: Bivirkninger hos postmenopausale kvinder, som fik Bonviva 3 mg som injektion hver 3. måned eller ibandronsyre 2,5 mg daglig i fase III studierne BM16550 og MF4411, samt bivirkninger set efter markedsføring.

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Immunsystemet		Astma eksacerbation	Overfølsomhedsreaktioner	Anafylaktisk reaktion/shock*†
Nervesystemet	Hovedpine			
Metabolisme og ernæring		Hypokalcæmi†		
Øjne			Inflammation i øjet*†	
Vaskulære sygdomme		Flebitis/tromboflebitis		
Mave-tarmkanalen	Gastritis, dyspepsi, diarré, mavesmerter, kvalme, forstoppelse			
Hud og subkutane væv	Udslæt		Angioødem, ansigtsødem/hævelse, urticaria	Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitis†
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi, myalgi, muskuloskeletale smerter, rygsmerter	Knoglesmerter	Atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer †	Knoglenekrose i kæben*† Knoglenekrose i den ydre øregang (klasseeffekt for biphosphonat)† Ikke kendt Atypiske frakturer på lange knogler udover lårbensknoglen
Almene symptomer og reaktioner på	Influenzalignende sygdom*	Reaktioner på injektionsstedet,		

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
administrationsstedet	træthed	asteni		

* Se yderligere information nedenfor

† Identificeret ved erfaring efter markedsføring

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Influenzalignende sygdom

Influenzalignende sygdom omfatter hændelser, der blev beskrevet som akut fasereaktion eller symptomer, inklusive myalgi, artralgi, feber, kulderystelser, træthed, kvalme, appetitløshed og knoglesmerter.

Knoglenekrose i kæben

Tilfælde af knoglenekrose i kæben er blevet rapporteret, overvejende hos kræftpatienter i behandling med lægemidler, der hæmmer knogleresorption, såsom ibandronsyre (se pkt. 4.4). Tilfælde af knoglenekrose i kæben er blevet rapporteret efter markedsføring hos patienter i behandling med ibandronsyre.

Atypiske subtrokantære og diafysære femurfrakturer

Selvom patofysiologien er usikker, tyder evidens fra epidemiologiske studier på en øget risiko for atypiske subtrokantære og diafysære femurfrakturer ved langvarig bisfosfonatbehandling af postmenopausal osteoporose, især efter tre til fem års anvendelse. Den absolutte risiko for atypiske subtrokantære og diafysære frakturer på de lange knogler (bisfosfonat-bivirkning) er fortsat meget lav.

Inflammation i øjet

Okulær inflammation, såsom uveitis, episcleritis og scleritis er blevet rapporteret ved brug af ibandronsyre. I nogle tilfælde ophørte disse hændelser ikke før ibandronsyre blev seponeret.

Anafylaktisk reaktion/shock

Der er rapporteret om tilfælde af anafylaktisk reaktion/shock, inklusive dødelige tilfælde, hos patienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).*

4.9 Overdosering

Der er ingen tilgængelig specifik information vedrørende behandling af overdosering med Bonviva.

Baseret på erfaringer fra lignende præparater inden for samme klasse kan intravenøs overdosering forårsage hypokalcæmi, hypophosphatæmi og hypomagnesæmi. Klinisk relevant fald i serumkoncentrationerne af calcium, phosphor og magnesium skal korrigeres med intravenøs administration af henholdsvis calciumglukonat, kalium eller natriumphosphat og magnesiumsulfat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler til behandling af knoglesygdomme, bisphosphonater, ATC-kode: M05BA06.

Virkningsmekanisme

Ibandronsyre er et højpotent bisphosphonat, tilhørende gruppen af nitrogen-holdige bisphosphonater, som virker selektivt på knoglevæv og specifikt hæmmer osteoklast-aktiviteten uden direkte påvirkning af knogleopbygningen. Ibandronsyre påvirker ikke osteoklast rekrutteringen. Ibandronsyre medfører hos postmenopausale kvinder en tiltagende forøgelse af knoglemassen og en nedsat frakturhyppighed ved en reduktion af den øgede knogleomsætning henimod et præmenopausalt niveau.

Farmakodynamisk virkning

Den farmakodynamiske virkning af ibandronsyre er hæmning af knogleresorptionen. Ibandronsyre forhindrer *in-vivo* knogledestruktion eksperimentelt fremkaldt af ophørt gonadefunktion, retinoider, tumorer eller tumorekstrakter. Den endogene knogleresorption er også hæmmet hos unge (hurtigvoksende) rotter, hvilket medfører en øget normal knoglemasse sammenlignet med ubehandlede dyr.

Dyremodeller bekræfter, at ibandronsyre er en højpotent hæmmer af osteoklastaktiviteten. I studier med rotter i vækst, fandtes der ikke tegn på nedsat mineralisering, selv ved doser som var 5.000 gange højere end dosis til osteoporosebehandling.

Både daglig og intermitterende langtidsadministration (med forlængede dosisfri intervaller) til rotter, hunde og aber resulterede i dannelse af ny knogle med normal kvalitet og bevaret eller øget mekanisk styrke, selv ved toksiske doser. Hos mennesker blev effekten af både daglig og intermitterende administration af ibandronsyre med et dosisfrit interval på 9-10 uger bekræftet i et klinisk studie (MF 4411). I dette studie viste ibandronsyre anti-fraktur-effekt.

I dyrestudier resulterede ibandronsyre i biokemiske ændringer, som indikerer en dosisafhængig hæmning af knogleresorptionen, herunder suppression af biokemiske urinmarkører for nedbrydning af knoglekollagen (som f.eks deoxypyridinolin og kollagen type 1 krydsbundne N-telopeptider (NTX)).

Både daglige og intermitterende (med et dosisfrit interval på 9-10 uger pr. kvartal) orale doser og intravenøse doser af ibandronsyre til postmenopausale kvinder medførte biokemiske ændringer, som tyder på dosisafhængig hæmning af knogleresorptionen.

Intravenøse injektioner med Bonviva nedsatte koncentrationen af serum-C-telopeptid af alfa-kæden af type I kollagen (CTX) indenfor 3-7 dage efter påbegyndelsen af behandlingen og af osteocalcin indenfor 3 måneder.

Ved postmenopausal osteoporose ses ved behandlingsophør, en tilbagevenden til de patologiske niveauer for knogleresorption, svarende til niveauet før behandling.

Den histologiske analyse af knoglebiopsier efter to- og tre-års behandling af postmenopausale kvinder med orale ibandronsyre -doser på 2,5 mg daglig og intermitterende intravenøse doser på op til 1 mg hver 3. måned, viste knogler af normal kvalitet og ingen tegn på mineraliseringsdefekt. Der blev også set et forventet fald i knogleomsætning, normal knoglekvalitet og fravær af mineraliseringsdefekt efter 2-års behandling med i.v. behandling med Bonviva 3 mg.

Klinisk virkning

For at identificere kvinder med øget risiko for osteoporotiske frakturer bør uafhængige risikofaktorer overvejes. Disse er for eksempel lav BMD, alder, eksistens af tidligere frakturer, familiær tendens til frakturer, høj knogleomsætning og lavt body mass index.

Bonviva 3 mg injektion hver 3. måned

Knoglemineraltæthed (BMD)

I et 2-års, randomiseret, dobbeltblindet, non-inferiority, multicenterstudie (BM 16550) var intravenøs injektion af Bonviva 3 mg hver 3. måned mindst ligeså effektivt som oral ibandronsyre 2,5 mg daglig hos postmenopausale kvinder (1.386 kvinder i alderen 55-80 år) med osteoporose (lumbal BMD T-score under -2,5 SD ved *baseline*). Det blev dokumenteret både i den primære analyse efter et år og i den bekræftende analyse af to års endpoint (tabel 2).

Den primære analyse af data fra studie BM 16550 efter et år og den bekræftende analyse efter 2 år dokumenterede non-inferiority af injektionsregimet med 3 mg hver 3. måned sammenlignet med 2,5 mg oralt daglig med hensyn til stigning i BMD af lumbal columna, total hofte, lårbenshals og trochanter (tabel 2).

Tabel 2: Gennemsnitlig relativ ændring i BMD fra *baseline* af lumbal columna, total hofte, lårbenshals og trochanter efter et års (primær analyse) og to års behandling (per protokol population) i studie BM 16550

	Et-års data fra studie BM 16550		To-års data fra studie BM 16550	
Gennemsnitlige relative ændringer fra baseline % [95 % konfidensinterval]	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=377)	Bonviva 3 mg injektion hver 3. måned (N=365)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=334)	Bonviva 3 mg injektion hver 3. måned (N=334)
Lumbal columna L2-L4 BMD	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
Hofte BMD	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]
Lårbenshals BMD	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
Trochanter BMD	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

Desuden blev det i en prospektiv planlagt analyse vist, at injektion med Bonviva 3 mg hver 3. måned var bedre end oral ibandronsyre 2,5 mg daglig efter et år ($p<0,001$) og efter to år ($p<0,001$).

Efter et-års behandling havde 92,1 % af patienterne, som fik en 3 mg injektion hver 3. måned øget eller fastholdt den lumbale columna BMD (dvs. de var respondenter), sammenlignet med 84,9 % af patienterne som fik 2,5 mg dagligt oralt ($p=0,002$). Efter 2-års behandling havde 92,8 % af patienterne, som fik injektion med 3 mg, og 84,7 % af patienterne, som fik oral behandling med 2,5 mg, øget eller fastholdt den lumbale BMD ($p=0,001$).

Med hensyn til hofte BMD var 82,3 % af patienterne, som fik en 3 mg injektion hver 3. måned, respondenter efter et år sammenlignet med 75,1 % af patienterne, som fik 2,5 mg dagligt oralt ($p=0,02$). Efter 2-års behandling havde 85,6 % af patienterne, som fik injektion med 3 mg og 77,0 % af patienterne, som fik 2,5 mg oralt, øget eller fastholdt hofte BMD ($p=0,004$).

Efter et år var andelen af patienter, som øgede eller fastholdt deres BMD for både lumbal og hofte, 76,2 % i behandlingsarmen med 3 mg injektion hver 3. måned og 67,2 % i armene med 2,5 mg daglig oralt ($p=0,007$). Efter to år opfyldte henholdsvis 80,1 % og 68,8 % af patienterne dette kriterium i behandlingsarmene, som fik henholdsvis injektion med 3 mg hver 3. måned og 2,5 mg daglig ($p=0,001$).

Biokemiske markører for knogleomsætning

Der blev set klinisk betydende reduktioner i serum-CTX-koncentrationer på alle målte tidspunkter. Efter 12 måneder var de mediane, relative ændringer fra *baseline* -58,6 % for regimet med intravenøs injektion af 3 mg hver 3. måned og -62,6 % for det orale regime med 2,5 mg daglig. Desuden var 64,8 % af patienterne, som fik injektion med 3 mg hver 3. måned, respondenter (defineret som et fald på ≥ 50 % fra *baseline*), sammenlignet med 64,9 % af patienterne som fik 2,5 mg daglig oralt. Reduktion i serum-CTX blev fastholdt i de 2 år, med over halvdelen af patienterne klassificeret som respondenter i begge behandlingsgrupper.

Baseret på resultaterne fra studie BM 16550 forventes intravenøs injektion med Bonviva 3 mg hver 3. måned at være mindst ligeså effektivt som ibandronsyre 2,5 mg oralt daglig med hensyn til at forebygge frakturer.

Ibandronsyre tabletter, 2,5 mg daglig

I det første tre-års, randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede frakturstudie (MF 4411) påvist et statistisk signifikant og medicinsk relevant fald i hyppigheden af nye røntgen-morfometriske og kliniske vertebrale frakturer (tabel 3). I dette studie blev ibandronsyre undersøgt ved doser på 2,5 mg daglig og 20 mg intermitterende som et eksploratorisk regime. Ibandronsyre blev indtaget 60 minutter før første indtagelse af mad eller drikkevarer (post-dosis fasteperiode). Undersøgelsen omfattede kvinder i alderen 55 til 80 år, som var mindst 5 år postmenopausale, havde lumbal BMD på -2 til -5 SD under den præmenopausale middelværdi (T-score) i mindst én ryghvirvel [L1-L4], og som havde haft 1-4 tidligere vertebrale frakturer. Alle patienter fik dagligt 500 mg calcium og 400 IE vitamin D. Effekten evalueredes hos 2.928 patienter. Ibandronsyre 2,5 mg administreret dagligt resulterede i en statistisk signifikant og medicinsk relevant reduktion i forekomsten af nye vertebrale frakturer. Dette regime reducerede forekomsten af nye røntgenverificerede vertebrale frakturer med 62 % ($p=0,0001$) gennem den 3-årige undersøgelsesperiode. En relativ risikoreduktion på 61 % blev observeret efter 2 år ($p=0,0006$). Ingen statistisk signifikant forskel blev opnået efter 1 års behandling ($p=0,056$). Antifraktur-effekten var konsistent gennem hele undersøgelsen. Der var ingen tegn på aftagende effekt over tid.

Hyppigheden af kliniske vertebrale frakturer blev desuden signifikant reduceret med 49 % ($p=0,011$). Den udtalte effekt på vertebrale frakturer viste sig desuden ved en statistisk signifikant reduktion i højdetab sammenlignet med placebo ($p<0,0001$).

Tabel 3: Resultater fra 3-års frakturstudiet MF 4411 (% , 95 % konfidensinterval)

	Placebo (N=974)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=977)
Relativ risikoreduktion Nye morfometriske vertebrale frakturer		62 % (40,9; 75,1)
Hyppighed af nye morfometriske vertebrale frakturer	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Relativ risikoreduktion af kliniske vertebrale frakturer		49 % (14,03; 69,49)
Hyppighed af kliniske vertebrale frakturer	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD – gennemsnitlig ændring i forhold til <i>baseline</i> – lumbal columna - efter 3 år	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD – gennemsnitlig ændring i forhold til <i>baseline</i> - total hofte - efter 3 år	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Effekten af behandlingen med ibandronsyre blev yderligere vurderet i en analyse af subpopulationen af patienter, som ved *baseline* havde en lumbal BMD T-score under -2,5 (tabel 4). Den vertebrale risikoreduktion var meget lig den, der blev set for den samlede population.

Tabel 4: Resultater fra 3-års frakturstudiet MF 4411 (% , 95 % konfidensinterval) for patienter med lumbal BMD T-score under -2,5 ved *baseline*.

	Placebo (N=587)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=575)
Relativ risikoreduktion Nye morfometriske vertebrale frakturer		59 % (34,5; 74,3)
Hyppeghed af nye morfometriske vertebrale frakturer	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Relativ risikoreduktion af kliniske vertebrale frakturer		50 % (9,49; 71,91)
Hyppeghed af kliniske vertebrale frakturer	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
BMD – gennemsnitlig ændring i forhold til <i>baseline</i> - lumbal columna - efter 3 år	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD – gennemsnitlig ændring i forhold til <i>baseline</i> – total hofte - efter 3 år	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

I den samlede patientpopulation i studie MF4411 sås ingen reduktion af non-vertebrale frakturer, selvom dagligt indtag af ibandronsyre tilsyneladende havde effekt i en højrisiko-undergruppe (lårbenshals-BMD-T-score < -3,0), hvor en risikoreduktion på 69 % blev observeret.

Daglig oral behandling med 2,5 mg ibandronsyre-tabletter resulterede i en tiltagende øgning af BMD både vertebralt og non-vertebralt.

Der fandtes efter 3 år en lumbal BMD stigning på 5,3 % i forhold til placebo og på 6,5 % i forhold til *baseline*. Stigningen i hofte BMD i forhold til *baseline* var 2,8 % i lårbenshalsen, 3,4 % i hele hoften og 5,5 % i trochanter.

Biokemiske markører for knogleomsætning (som f.eks urin-CTX og serum-osteocalcin) viste det forventede suppressionsmønster til præmenopausale værdier og maksimal suppression opnåedes indenfor 3-6 måneder ved anvendelse af 2,5 mg ibandronsyre daglig.

En klinisk relevant reduktion på 50 % i biokemiske markører for knogleresorption blev observeret allerede en måned efter start på behandling med ibandronsyre 2,5 mg.

Pædiatrisk population (se pkt. 4.2 og 5.2)

Bonviva er ikke undersøgt i den pædiatriske population. Der foreligger derfor ingen data om sikkerhed og virkning hos denne patientgruppe.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den primære farmakologiske effekt af ibandronsyre på knogler er ikke direkte relateret til de aktuelle plasmakoncentrationer, hvilket er påvist i flere studier på dyr og mennesker.

Plasmakoncentrationen af ibandronsyre øges dosisproportionalt efter intravenøs administration af 0,5-6 mg.

Absorption

Ikke relevant

Fordeling

Efter initial systemisk eksponering, bindes ibandronsyre hurtigt til knogler eller udskilles med urinen. Hos mennesker er det tilsyneladende terminale fordelingsvolumen mindst 90 liter og det estimeres, at 40-50 % af den cirkulerende dosis bindes til knoglerne. Proteinbindingen i humant plasma er ca. 85-87 % (bestemt *in vitro* ved terapeutiske ibandronsyrekoncentrationer). Sandsynligheden for interaktioner med andre lægemidler på grund af displacering er derfor ringe.

Biotransformation

Der er ikke tegn på, at ibandronsyre metaboliseres i dyr eller mennesker.

Elimination

Ibandronsyre fjernes fra cirkulationen via knogleabsorption (estimeret til 40-50 % hos postmenopausale kvinder), og resten udskilles uændret gennem nyrerne.

Måleområdet for de tilsyneladende halveringstider er bredt. Den tilsyneladende terminale halveringstid er generelt i området 10-72 timer. Da de beregnede værdier for en stor dels vedkommende er en funktion af studiets varighed, den anvendte dosis og analysens følsomhed, er den sande terminale halveringstid sandsynligvis væsentlig længere, som for andre bisphosphonater. De tidlige plasmaværdier falder hurtigt, og når 10 % af peakværdien indenfor 3 og 8 timer efter henholdsvis intravenøs og oral administration.

Den totale clearance af ibandronsyre er lav med middelværdier i området 84-160 ml/min. Den renale clearance (ca. 60 ml/min hos raske postmenopausale kvinder) udgør 50-60 % af den totale clearance og er relateret til kreatininclearance. Forskellen mellem den tilsyneladende totale og renale clearance afspejler formentlig optagelsen i knoglerne.

Eliminationsvejen ser ikke ud til at omfatte kendte syre- eller basetransport-systemer, som anvendes i forbindelse med udskillelsen af andre aktive substanser (se pkt. 4.5). Derudover hæmmer ibandronsyre ikke de vigtigste humane CYP-isoenzymer og inducerer ikke CYP-systemet hos rotter.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Køn

Farmakokinetikken for ibandronsyre er ens hos mænd og kvinder.

Race

Der er ikke noget, der tyder på en klinisk relevant inter-etnisk forskel i tilstedeværelsen af ibandronsyre mellem asiater og kaukasere. Der er kun begrænsede tilgængelige data vedrørende patienter af afrikansk oprindelse.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Den renale clearance for ibandronsyre hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion er lineært relateret til kreatininclearance (CL_{Cr}).

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med mild eller moderat nyrefunktionsnedsættelse (CL_{Cr} ≥ 30 ml/min).

Patienter med svært nedsat nyrefunktion (CL_{Cr} < 30 ml/min), som fik 10 mg oral ibandronsyre dagligt i 21 dage, havde 2-3 gange højere plasmakoncentrationer end personer med normal nyrefunktion og den totale ibandronsyre clearance var 44 ml/min. Efter intravenøs administration af 0,5 mg ibandronsyre faldt den totale, renale og ikke-renale clearance hos patienter med svær nyrefunktionsnedsættelse, med henholdsvis 67 %, 77 % og 50 %, men der fandtes ikke nedsat tolerabilitet i forbindelse med den øgede eksponering. På grund af begrænsede erfaringer, kan Bonviva ikke anbefales til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Farmakokinetikken for ibandronsyre hos patienter med terminal nyresygdom blev kun vurderet hos en lille gruppe patienter behandlet med hæmodialyse, og derfor er farmakokinetikken hos patienter, som ikke får hæmodialyse

ukendt. På grund af den begrænsede kliniske erfaring, bør ibandronsyre ikke anvendes til alle patienter med terminal nyresygdom.

Patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2)

Der er ingen farmakokinetiske data for ibandronsyre hos patienter med nedsat leverfunktion. Leveren spiller ikke nogen væsentlig rolle ved udskillelsen af ibandronsyre, som ikke metaboliseres, men udskilles via nyrerne, samt optages i knoglerne. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

Ældre population (se pkt. 4.2)

I en multivariant analyse kunne alder ikke påvises som en uafhængig faktor for nogen af de undersøgte farmakokinetiske parametre. Da nyrefunktionen falder med alderen, er nyrefunktionen den eneste faktor, som bør overvejes (se punktet vedrørende nedsat nyrefunktion).

Pædiatrisk population (se pkt. 4.2 og 5.1)

Der foreligger ingen data vedrørende brugen af Bonviva til disse aldersgrupper.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Hos hunde blev der kun iagttaget toksiske virkninger, f.eks. tegn på nyreskade, ved eksponeringer, som anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Mutagenicitet/karcinogenicitet:

Der fandtes ingen tegn på karcinogen effekt. Studier for genotoksicitet viste ingen tegn på genetisk aktivitet af ibandronsyre.

Reproduktionstoksicitet:

Der er ikke udført specifikke studier for 3-måneders regimet. I studier med daglig intravenøs administration fandtes der ikke tegn på direkte føtal toksisk eller teratogen effekt af ibandronsyre hos rotter og kaniner. Legemsvægten var reduceret hos F₁-afkommet hos rotter. I reproduktionsstudier hos rotter var effekten på fertiliteten øget præimplantationstab ved orale doser på 1 mg/kg/døgn og derover. I reproduktionsstudier hos rotter nedsatte ibandronsyre sædkvaliteten ved intravenøs indgift af 0,3 og 1 mg/kg/døgn og fertiliteten hos hanner ved 1 mg/kg/døgn og hos hunner ved 1,2 mg/kg/døgn. Andre bivirkninger af ibandronsyre hos rotter i reproduktionstoksicitets-studierne var de samme som for øvrige biphosphonater. De omfatter en nedsættelse af implantationssteder, forstyrrelser af den normale fødsel (dystocia), og en øgning af viscerale forandringer (renal pelvis ureter syndrom).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Iseddikesyre
Natriumacetattrihydrat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Bonviva-injektionsvæske, opløsning må ikke blandes med calciumholdige opløsninger eller andre intravenøst administrerede lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Forfyldte injektionssprøjter (5 ml) lavet af farveløst type I glas, den grå gummistempelstopper og gummiproppen er lavet af fluoresinlamineret butylgummi, indeholder 3 ml opløsning til injektion. Pakninger indeholdende 1 forfyldt sprøjte og 1 injektionskanyler eller 4 forfyldte sprøjter og 4 injektionskanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Hvis præparatet administreres i en eksisterende intravenøs infusionslange, skal infusionsvæsken begrænses til enten isotonisk saltvand eller 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning. Det gælder også for opløsninger, som anvendes til at skylle venflonet og andet udstyr.

Ubrugt injektionsvæske, opløsning, sprøjter og injektionskanyler skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Udledningen af lægemidler til miljøet bør minimeres.

Følgende punkter omhandlende brug og destruktion af sprøjter og medicinske nåle skal følges nøje:

- Kanyler og sprøjter må aldrig genbruges
- Læg alle brugte kanyler og sprøjter i en kanyleboks (brudsikker engangsbeholder)
- Opbevar kanyleboksen utilgængeligt for børn
- Undgå at sætte den brugte kanyleboks sammen med husholdningsaffaldet
- Destruer den fyldte kanyleboks i henhold til lokale retningslinjer eller i følge vejledning fra din sundhedsperson.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. februar 2004
Dato for seneste fornyelse: 18. december 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Bonviva findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Filmovertrukne 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

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte:

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af det pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EC og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre at patient huskekort vedrørende knoglenekrose i kæben er implementeret..

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bonviva 150 mg filmovertukne tabletter
Ibandronsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Tabletterne indeholder også lactose. Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukne tabletter
1 filmovertrukken tablet
3 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Tabletterne må ikke suttes, tygges eller knuses.
Læs indlægssedlen inden brug
Én tablet om måneden
Oral anvendelse

Måned 1 _/_/_ 3 filmovertukne tabletter
Måned 2 _/_/_ 3 filmovertukne tabletter
Måned 3 _/_/_ 3 filmovertukne tabletter

Skriv datoen for indtagelsen af tabletten ned

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/03/265/003 1 filmoverttrukken tablet
EU/1/03/265/004 3 filmoverttrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Bonviva 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERFOLIE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bonviva 150 mg filmovertrukne tabletter
Ibandronsyre

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bonviva 3 mg injektionsvæske, opløsning
Ibandronsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En fyldt injektionssprøjte, med 3 ml opløsning, indeholder 3 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumchlorid, iseddikesyre, natriumacetattrihydrat, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte + 1 kanyle
4 fyldte injektionssprøjter + 4 kanyler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug
Kun til intravenøs brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/03/265/005 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/03/265/006 4 fyldte injektionssprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Bonviva 3 mg injektionsvæske, opløsning
Ibandronsyre
Kun til i.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

3 mg/3 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Bonviva

150 mg filmovertrukne tabletter

Ibandronsyre

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Bonviva til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Bonviva
3. Sådan skal du tage Bonviva
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Bonviva tilhører en medicingruppe, som kaldes bisphosphonater. Det aktive indholdsstof er ibandronsyre.

Bonviva kan ophæve knogletab ved at forhindre yderligere tab af knoglevæv og ved at øge knoglemassen hos kvinder, som tager det, selvom de ikke vil kunne se eller føle en forskel. Bonviva kan formindske risikoen for knoglebrud (frakturer). Reduktionen i knoglebrud er vist for brud i rygsøjlen, men ikke for hoftebrud.

Bonviva er ordineret til dig til behandling af osteoporose (knogleskørhed) efter menopausen (overgangsalderen), fordi du har en øget risiko for knoglebrud. Osteoporose er en udtynding og svækkelse af knoglerne, som ofte ses hos kvinder efter menopausen. I forbindelse med menopausen ophører kvinders æggestokke med at producere det kvindelige hormon, østrogen, som hjælper med at vedligeholde knoglerne.

Jo tidligere en kvinde når menopausen, jo større er risikoen for knoglebrud ved osteoporose.

Andre forhold, som kan øge risikoen for knoglebrud er:

- for lidt kalk og vitamin D i kosten
- rygning eller for meget alkohol
- ikke nok gåture eller anden vægtbærende aktivitet
- osteoporose i familien

En sund livsstil vil desuden hjælpe dig til at få mest ud af behandlingen. Dette inkluderer:

- at spise en varieret kost med et stort indhold af kalk og vitamin D.
- at gå ture eller udøve anden vægtbærende aktivitet.
- at undgå rygning og for meget alkohol.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Bonviva

Tag ikke Bonviva:

- hvis du er allergisk over for ibandronsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i Bonviva (angivet i punkt 6).
- hvis du har visse problemer med spiserøret, såsom indsnævring eller synkebesvær.
- hvis du ikke kan stå eller sidde oprejst i mindst én time (60 minutter) ad gangen.
- **hvis du har, eller har haft et lavt indhold af kalk i blodet.** Tal med din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

En bivirkning kaldet knoglenekrose i kæben (skader på knoglen i kæben) er blevet rapporteret meget sjældent efter markedsføring hos patienter i behandling med Bonviva for osteoporose. Knoglenekrose i kæben kan også forekomme efter behandlingen med Bonviva er stoppet.

Det er vigtigt at forsøge at forhindre knoglenekrose i kæben i at udvikle sig. Det er en smertefuld tilstand, som kan være vanskelig at behandle. For at reducere risikoen for at udvikle knoglenekrose i kæben, er der nogle forholdsregler, du bør tage.

Atypiske frakturer på de lange knogler, f.eks. i underarmsknoglen (ulna) og skinnebenet (tibia), er også blevet rapporteret hos patienter i langtidsbehandling med ibandronat. Disse frakturer opstår efter minimalt eller intet traume, og nogle patienter oplever smerter i frakturområdet, før der viser sig en komplet fraktur.

Fortæl lægen/sygeplejersken før du modtager behandlingen, hvis;

- du har problemer med din mund og tænder, såsom dårlig tandsundhed, tandkødssygdomme eller en planlagt tandudtrækning
- du ikke får regelmæssig tandpleje eller ikke har været til tandeftersyn i lang tid
- du er ryger (da dette kan øge risikoen for tandproblemer)
- du tidligere har været behandlet med et bisphosphonat (anvendes i behandling eller forebyggelse af knoglelidelser)
- du tager medicin kaldet kortikosterioder (såsom prednisolon eller dexamethason)
- du har kræft.

Din læge kan bede dig om at gennemgå et tandeftersyn før behandling med Bonviva.

Mens du er i behandling med Bonviva bør du opretholde en god mundhygiejne (herunder regelmæssig tandbørstning) og få foretaget rutinemæssig tandeftersyn. Hvis du har tandproteser bør du sørge for, at disse sidder ordentligt fast. Informer din læge, hvis du er i gang med en tandbehandling eller vil få foretaget en tandoperation (f.eks. tandudtrækning), og fortæl ligeledes din tandlæge, at du er i behandling med Bonviva.

Kontakt straks din læge og tandlæge, hvis du oplever problemer med din mund eller tænder såsom løse tænder, smerter eller hævelser eller hvis dine sår væsker og/eller ikke heler, da dette kan være tegn på knoglenekrose i kæben.

Visse personer skal være særligt forsigtige, når de tager Bonviva. Kontakt lægen, før du tager Bonviva:

- hvis du har problemer med mineralmetabolismen (f.eks. vitamin D mangel).
- hvis dine nyrer ikke fungerer normalt.
- hvis du har synkebesvær eller problemer med fordøjelsen.

Der kan forekomme irritation, inflammation (betændelse) eller sårdannelse i spiserøret, ofte med symptomer som stærk smerte i brystet, stærk smerte efter at have sunket mad og/eller drikke, voldsom kvalme eller opkastning, især hvis du ikke drikker et helt glas almindeligt vand, og/eller hvis du ligger

ned inden for én time efter, du har taget Bonviva. Hvis du udvikler disse symptomer, skal du stoppe med at tage Bonviva og straks kontakte din læge (se punkt 3).

Børn og unge

Giv ikke Bonviva til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Bonviva

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Specielt:

- **Kosttilskud, som indeholder kalk, magnesium, jern eller aluminium**, idet de muligvis kan påvirke virkningen af Bonviva.
- Acetylsalicylsyre og andre nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) (inkl. ibuprofen, diclofenacnatrium og naproxen) kan virke irriterende på maven og tarmen. Bonviva kan virke på samme måde. Du skal derfor være særlig forsigtig, hvis du tager smertestillende eller antiinflammatorisk medicin samtidig med, du tager Bonviva.

Efter indtagelse af din månedlige Bonviva tablet **skal du vente 1 time, inden du tager anden medicin**, herunder tabletter eller anden form for medicin mod dårlig fordøjelse, kalktilskud eller vitaminer.

Brug af Bonviva sammen med mad og drikke

Indtag ikke Bonviva sammen med mad. Bonviva er mindre effektivt, når det indtages sammen med mad.

Du må drikke vand, men ingen andre drikkevarer

Når du har taget Bonviva, skal du vente 1 time, før du spiser dit første måltid og indtager yderligere drikkevarer. (Se punkt 3 "Sådan skal du tage Bonviva").

Graviditet og amning

Bonviva er kun til brug hos kvinder, der er kommet i overgangsalderen, og må ikke tages af kvinder, der stadig kan få børn.

Tag ikke Bonviva, hvis du er gravid eller ammer. Tal med din læge eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan køre bil og betjene maskiner, da det forventes, at Bonviva ikke eller kun i ubetydelig grad påvirker din evne til at køre bil og betjene maskiner.

Bonviva indeholder lactose.

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler eller kan fordøje visse sukkerarter (f.eks. hvis du har galaktoseintolerans, Lapp laktasemangel eller har problemer med glukose-galaktose optagelse).

3. Sådan skal du tage Bonviva

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den sædvanlige dosis Bonviva er 1 tablet én gang om måneden.

Ved indtagelsen af din månedlige tablet

Det er vigtigt at følge disse vejledninger nøje. De er lavet med henblik på, at Bonviva tabletten hurtigt når frem til maven, så der er mindst mulig sandsynlighed for at forårsage irritation.

- **Tag én Bonviva 150 mg tablet én gang om måneden.**
- **Vælg en månedsdato**, så det er let at huske. Du kan vælge enten den samme dato (som f.eks. den 1. i hver måned) eller den samme dag (som f.eks. den første søndag i hver måned) til indtagelsen af din Bonviva tablet. Vælg en dato som bedst passer til dine rutiner.
- Indtag Bonviva tabletten **mindst 6 timer efter, at du sidst har spist eller drukket**, bortset fra vand.
- Indtag Bonviva tabletten
 - **efter at du er stået op om morgenen**, og
 - **før du har fået noget at spise eller drikke** (dvs. på tom mave).
- **Synk tabletten med et helt glas vand** (mindst 180 ml).

Indtag ikke tabletten sammen med vand med et højt kalkindhold, frugtjuice eller andre drikkevarer end vand. Hvis der er usikkerhed omkring et eventuelt for højt kalkindhold i postevandet, anbefales det at bruge vand på flaske med et lavt mineralindhold.

- **Synk tabletten hel** – lad være med at tygge den, knuse den eller opløse den i munden.
- **I løbet af den følgende time (60 minutter)** efter at du har indtaget tabletten
 - **lig ikke ned**: Hvis du ikke er oprejst (stående eller siddende), kan noget af medicinen løbe tilbage i spiserøret



- **spis ikke noget**



- **drik ikke noget** (undtagen vand, hvis du har brug for det)
- **indtag ikke anden medicin**
- Efter du har ventet én time, kan du indtage dagens første måltid eller drikkevarer. Efter du har spist, er det i orden at ligge ned eller indtage anden medicin.

Fortsat indtagelse af Bonviva

Det er vigtigt, at du anvender Bonviva hver måned, så længe lægen ordinerer det. Når du har anvendt Bonviva i 5 år, skal du spørge din læge, om du fortsat skal anvende Bonviva.

Hvis du har taget for meget Bonviva

Hvis du ved en fejl har indtaget mere end én tablet, **skal du drikke et helt glas mælk og straks kontakte lægen.**

Fremkald ikke opkastning, og læg dig ikke ned – dette kan medføre, at Bonviva irriterer spiserøret.

Hvis du har glemt at tage Bonviva

- Hvis du glemmer at tage din tablet om morgenen på den valgte dag, **må du ikke tage tabletten senere på dagen.**

Kig i stedet i din kalender og find ud af, hvornår din næste planlagte dosis skal indtages.

- **Hvis du har glemt at tage din tablet på din planlagte dag og din næste planlagte dosis skal tages efter kun 1 til 7 dage.**

Tag aldrig to Bonviva tabletter inden for den samme uge. Du skal vente med at tage tabletten, indtil næste planlagte dosis, hvor du indtager tabletten som normalt. Derefter skal du fortsætte med at tage én tablet én gang om måneden på de planlagte dage, som du har markeret i din kalender.

- **Hvis du har glemt at tage din tablet på din planlagte dag og din næste planlagte dosis skal tages efter mere end 7 dage.**

Du skal tage én tablet morgenen efter, du er kommet i tanke om, at du har glemt at tage tabletten.

Derefter skal du fortsætte med at tage én tablet én gang om måneden på de planlagte dage, som du har markeret i din kalender.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal straks med sundhedspersonalet eller lægen, hvis du oplever nogle af følgende alvorlige bivirkninger – du kan have brug for akut lægehjælp:

Ikke almindelig (kan forekomme hos 1 ud af 100 behandlede):

- stærke brystsmarter, stærk smerte efter at have sunket mad eller drikke, voldsom kvalme eller opkastning, synkebevær. Du kan have en alvorlig betændelse i spiserøret, muligvis med sår, eller forsnævring i spiserøret.

Sjælden (kan forekomme hos 1 ud af 1000 behandlede):

- kløe, hævelse af ansigt, læber, tunge og hals med vejrtrækningsproblemer
- vedvarende smerte og betændelse i øjet
- ny smerte, svækkelse eller ubehag i dine lår, hofte eller lyske. Du kan have tidlige tegn på et brud på lårbensknoglen.

Meget sjælden (kan forekomme hos 1 ud af 10.000 behandlede):

- smerte eller ømhed i munden eller kæben. Det kan være tegn på skader på knoglen i kæben (knoglenekrose (dødt knoglevæv)).
- tal med din læge, hvis du har ørepine, udflåd fra øret og/eller øreinfektion. Det kan være tegn på skader på knoglerne i øret.
- alvorlig, eventuelt livstruende, allergisk reaktion
- svære hudreaktioner.

Andre bivirkninger

Almindelig (kan forekomme hos 1 ud af 10 behandlede):

- hovedpine
- halsbrand, ubehag ved synkning, mavesmerter (kan skyldes irritation/betændelse i maven), fordøjelsesbesvær, kvalme, diarré (løs mave)
- muskelkramper, stivhed i dine led og lemmer
- influenzalignende symptomer herunder feber, rysten og skælven, ubehag, knoglesmerter samt smerter i muskler og led. Tal med sundhedspersonalet eller lægen, hvis nogle af symptomerne bliver generende eller varer mere end et par dage
- udslæt.

Ikke almindelig (kan forekomme hos 1 ud af 100 behandlede):

- svimmelhed
- luft i maven (luftafgang fra tarmen, følelse af oppustethed)
- rygsmerter
- følelse af at være træt og udmattet
- astmaanfald.
- symptomer på lavt calciumindhold i blodet (hypokalcæmi), herunder muskelkramper eller spasmer og/eller prikkende fornemmelse i fingrene eller omkring munden

Sjælden (kan forekomme hos 1 og 1000 behandlede):

- Betændelse i tolvfingertarmen (den første del af tarmen), hvilket giver mavesmerter
- nældefeber.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).*

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Lægemidlet kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Bonviva indeholder:

- Det aktive stof er ibandronsyre. Hver tablet indeholder 150 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).
- De øvrige indholdsstoffer er:

Tabletterne: lactosemonohydrat, povidon, mikrokrySTALLinsk cellulose, crospovidon, rensset stearinsyre, silica, kolloid vandfri

Tabletovertræk: hypromellose, titandioxid (E171), talcum, makrogol 6000

Udseende og pakningsstørrelser

Bonviva tabletter er hvide til råhvide, aflange og mærket med "BNVA" på den ene side og "150" på den anden side. Tabletter findes i blisterpakninger indeholdende 1 og 3 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danmark

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>

PLANLÆGNING AF HVORNÅR BONVIVA SKAL INDtages

Doseringen af Bonviva er én tablet om måneden. Vælg en månedsdato, der er let at huske:

- enten den samme dato (som f.eks. den 1. i hver måned)
- eller den samme dag (som f.eks. den første søndag i hver måned).

Det er vigtigt at tage Bonviva hver måned.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Bonviva 3 mg injektionsvæske, opløsning ibandronsyre

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Bonviva
3. Sådan får du Bonviva
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Bonviva injektion tilhører en medicingruppe, som kaldes bisphosphonater. Det aktive indholdsstof er ibandronsyre.

Bonviva kan ophæve knogletab ved at forhindre yderligere tab af knoglevæv og ved at øge knoglemassen hos kvinder, som tager det, selvom de ikke vil kunne se eller føle en forskel. Bonviva kan formindske risikoen for knoglebrud (frakturer). Reduktionen i knoglebrud er vist for brud i rygsøjlen, men ikke for hoftebrud.

Bonviva er ordineret til dig til behandling af osteoporose (knogleskørhed) efter menopausen (overgangsalderen), fordi du har en øget risiko for knoglebrud. Osteoporose er en udtynding og svækkelse af knoglerne, som ofte ses hos kvinder efter menopausen. I forbindelse med menopausen ophører kvinders æggestokke med at producere det kvindelige hormon, østrogen, som hjælper med at vedligeholde knoglerne. Jo tidligere en kvinde når menopausen, jo større er risikoen for knoglebrud ved osteoporose.

Andre forhold, som kan øge risikoen for knoglebrud, er:

- for lidt kalk og vitamin D i kosten
- cigaretrykning eller for meget alkohol
- ikke nok gåture eller anden vægtbærende aktivitet
- osteoporose i familien.

En sund livsstil vil desuden hjælpe dig til at få mest ud af behandlingen. Dette inkluderer:

- at spise en varieret kost med et stort indhold af kalk og vitamin D
- at gå ture eller udøve anden vægtbærende aktivitet
- at undgå rygning og for meget alkohol.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Bonviva

Du må ikke få Bonviva:

- **hvis du har, eller har haft et lavt indhold af kalk i blodet.** Tal med din læge.
- hvis du er allergisk over for ibandronsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i Bonviva (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

En bivirkning kaldet knoglenekrose i kæben (skader på knoglen i kæben) er blevet rapporteret meget sjældent efter markedsføring hos patienter i behandling med Bonviva for osteoporose. Knoglenekrose i kæben kan også forekomme efter behandlingen med Bonviva er stoppet.

Det er vigtigt at forsøge at forhindre knoglenekrose i kæben i at udvikle sig. Det er en smertefuld tilstand, som kan være vanskelig at behandle. For at reducere risikoen for at udvikle knoglenekrose i kæben, er der nogle forholdsregler, du bør tage.

Atypiske frakturer på de lange knogler, f.eks. i underarmsknoglen (ulna) og skinnebenet (tibia), er også blevet rapporteret hos patienter i langtidsbehandling med ibandronat. Disse frakturer opstår efter minimalt eller intet traume, og nogle patienter oplever smerter i frakturområdet, før der viser sig en komplet fraktur.

Fortæl lægen/sygeplejersken før du modtager behandlingen, hvis;

- du har problemer med din mund og tænder, såsom dårlig tandsundhed, tandkødssygdomme eller en planlagt tandudtrækning
- du ikke får regelmæssig tandpleje eller ikke har været til tandeftersyn i lang tid
- du er ryger (da dette kan øge risikoen for tandproblemer)
- du tidligere har været behandlet med et bisphosphonat (anvendes i behandling eller forebyggelse af knoglelidelser)
- du tager medicin kaldet kortikosterioder (såsom prednisolon eller dexamethason)
- du har kræft.

Din læge kan bede dig om at gennemgå et tandeftersyn før behandling med Bonviva.

Mens du er i behandling med Bonviva bør du opretholde en god mundhygiejne (herunder regelmæssig tandbørstning) og få foretaget rutinemæssig tandeftersyn. Hvis du har tandproteser bør du sørge for, at disse sidder ordentligt fast. Informer din læge, hvis du er i gang med en tandbehandling eller vil få foretaget en tandoperation (f.eks. tandudtrækning), og fortæl ligeledes din tandlæge, at du er i behandling med Bonviva.

Kontakt straks din læge og tandlæge, hvis du oplever problemer med din mund eller tænder såsom løse tænder, smerter eller hævelser eller hvis dine sår væsker og/eller ikke heler, da dette kan være tegn på knoglenekrose i kæben.

Visse personer skal være særligt forsigtige, når de får Bonviva. Kontakt lægen, før du tager Bonviva:

- hvis du har eller har haft problemer med nyrerne, nyresvigt eller haft behov for dialyse, eller hvis du har andre sygdomme, som kan påvirke dine nyrer
- hvis du har problemer med mineralmetabolismen (f.eks. vitamin D mangel)
- Du skal tage et tilskud af kalk og vitamin D, mens du får Bonviva. Hvis du ikke kan det, skal du kontakte din læge
- Hvis du har problemer med hjerte, og din læge anbefaler, at du begrænser din daglige væskeindtagelse.

Der er rapporteret om tilfælde af alvorlige, nogle gange dødelige, allergiske reaktioner hos patienter, der har fået ibandronsyre intravenøst. Du skal omgående kontakte læge eller sundhedspersonale, hvis du oplever et af følgende symptomer: Åndenød/vejtrækningsbesvær, følelse af at halsen snører sig sammen, hævelse af tungen, svimmelhed, følelse af at miste bevidstheden, rødme eller hævelse af ansigtet, hududslæt, kvalme og opkastning (se punkt 4).

Børn og unge

Giv ikke Bonviva til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Bonviva

Fortæl altid lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Bonviva er kun til brug hos kvinder, der er kommet i overgangsalderen, og må ikke tages af kvinder, der stadig kan få børn.

Tag ikke Bonviva, hvis du er gravid eller ammer.

Tal med din læge eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan køre bil og betjene maskiner, da det forventes, at Bonviva ikke eller kun i ubetydelig grad påvirker din evne til at køre bil og betjene maskiner.

Bonviva indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis (3 ml), dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan får du Bonviva

Den anbefalede dosis af Bonviva til intravenøs injektion er 3 mg (1 fyldt injektionssprøjte) én gang hver 3. måned.

Injektionen skal gives i en vene af en læge eller en kvalificeret sundhedsperson.
Du må ikke selv foretage injektionen.

Opløsningen til injektionen må kun gives i en blodåre og ikke andre steder i kroppen.

Når du fortsat får Bonviva

For at få det bedste udbytte af behandlingen er det vigtigt, at du fortsætter med at få injektionerne hver 3. måned, så længe lægen ordinerer det. Bonviva kan kun behandle osteoporose så længe du fortsætter med behandlingen, også selv om du ikke kan se eller mærke forskel. Når du har fået Bonviva i 5 år, skal du spørge din læge, om du fortsat skal have Bonviva.

Du skal også tage tilskud af kalk og vitamin D efter din læges anvisning.

Hvis der gives for meget Bonviva

Du kan få lave koncentrationer af kalk, fosfor eller magnesium i blodet. Din læge vil måske træffe nogle forholdsregler for at korrigere ændringerne og måske give dig en injektion, som indeholder disse mineraler.

Hvis en dosis af Bonviva glemmes

Du skal træffe aftale om at få den næste injektion så hurtigt som muligt. Derefter skal du fortsætte med at få injektionerne hver 3. måned regnet fra datoen for den sidste injektion.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal straks med sundhedspersonalet eller lægen, hvis du oplever nogle af følgende alvorlige bivirkninger – du kan have brug for akut lægehjælp:

Sjælden (kan forekomme hos 1 ud af 1000 behandlede):

- kløe, hævelse af ansigt, læber, tunge og hals, med vejrtrækningsproblemer
- vedvarende smerte og en betændelseslignende reaktion (inflammation) i øjet (hvis langvarig)
- ny smerte, svækkelse eller ubehag i dine lår, hofte eller lyske.

Du kan have tidlige tegn på et brud på lårbensknoglen.

Meget sjælden (kan forekomme hos 1 ud af 10.000 behandlede):

- smerte eller ømhed i munden eller kæben. Det kan være tegn på skader på knoglen i kæben (knoglenekrose (dødt knoglevæv))
- tal med din læge, hvis du har ørepine, udflåd fra øret og/eller øreinfektion. Det kan være tegn på skader på knoglerne i øret
- alvorlig, eventuelt livstruende, allergisk reaktion (se punkt 2)
- svære hudreaktioner.

Andre bivirkninger

Almindelig (kan forekomme hos mellem 1 ud af 10 behandlede):

- hovedpine
- mavesmerter (såsom mavekatar), fordøjelsesbesvær, kvalme, diarré (løs mave) eller forstoppelse
- smerter i muskler, led eller ryg
- følelse af at være træt og udmattet
- influenzalignende symptomer herunder feber, rysten og skælven, ubehag, knoglesmerter samt smerter i muskler og led. Tal med sundhedspersonalet eller lægen, hvis nogle af symptomerne bliver generende eller varer mere end et par dage
- udslæt.

Ikke almindelig (kan forekomme hos 1 ud af 100 behandlede):

- betændelse i en blodåre
- smerte eller skade på injektionsstedet
- knoglesmerter
- svaghedsfølelse
- astmaanfald.
- symptomer på lavt calciumindhold i blodet (hypokalcæmi), herunder muskelkramper eller spasmer og/eller prikkende fornemmelse i fingrene eller omkring munden

Sjælden (kan forekomme hos 1 og 1000 behandlede):

- nældefeber.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).*

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Lægemidlet kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, som er angivet på den ydre pakning og på injektionssprøjten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Personen, som indgiver injektionen, skal smide al ubrugt medicin ud og bortskaffe brugte sprøjter og injektionskanyler i en egnet affaldscontainer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Bonviva indeholder:

- Det aktive stof er ibandronsyre. En fyldt injektionssprøjte indeholder 3 mg ibandronsyre i 3 ml opløsning (som natriummonohydrat).
- De øvrige indholdsstoffer er natriumchlorid, eddikesyre, natriumacetattrihydrat og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Bonviva 3 mg injektionsvæske, opløsning i fyldte injektionssprøjter er en klar, farveløs opløsning. Hver injektionssprøjte indeholder 3 ml opløsning. Bonviva kan fås i pakninger indeholdende 1 fyldt injektionssprøjte og 1 injektionskanyler eller 4 fyldte injektionssprøjter og 4 injektionskanyler. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

INFORMATION TIL SUNDHEDSPERSONALET

Se produktresuméet vedrørende yderligere oplysninger.

Administration af Bonviva 3 mg injektionsvæske i fyldte injektionssprøjter:

Bonviva 3 mg injektionsvæske i fyldte injektionssprøjter skal injiceres intravenøst over 15-30 sekunder.

Opløsningen kan give anledning til irritation. Det er derfor vigtigt nøje at overholde proceduren for intravenøs administration. Hvis du ved et uheld kommer til at injicere i vævet omkring venen, kan patienterne få lokal irritation, smerte og inflammation på injektionsstedet.

Bonviva 3 mg injektionsvæske i fyldte injektionssprøjter **må ikke** blandes med opløsninger som indeholder calcium (som f.eks. Ringer-Laktat opløsning, calcium heparin) eller andre intravenøst administrerede lægemidler. Hvis Bonviva administreres via en eksisterende intravenøs infusionsslange skal infusionsvæsken begrænses til enten isotonisk saltvand eller 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning.

Glemte doser:

Hvis en dosis glemmes skal injektionen gives så hurtigt som muligt. Injektionerne skal derefter gives hver 3. måned regnet fra datoen for den sidste injektion.

Overdosis:

Der foreligger ingen særlige informationer om behandlingen af overdosering med Bonviva.

Baseret på kendskabet til denne lægemiddelklasse kan overdosering medføre hypokalcæmi, hypophosphatæmi og hypomagnesæmi, som kan forårsage paræstesier. I svære tilfælde kan det blive nødvendigt med intravenøs infusion af passende doser calciumglukonat, kalium eller natriumphosphat og magnesiumsulfat.

Generelle råd:

Bonviva 3 mg injektionsvæske i fyldte injektionssprøjter kan, som andre intravenøst administrerede biphosphonater, forårsage forbigående fald i værdierne for serum-calcium.

Hypokalcæmi og andre forstyrrelser af knogle- og mineralmetabolismen skal vurderes og behandles effektivt før behandlingen med Bonviva-injektioner påbegyndes. Adækvat indtagelse af calcium og vitamin D er vigtigt til alle patienter. Alle patienter skal have tilskud af calcium og vitamin D.

Patienter med samtidige sygdomme eller samtidig medicin, som kan skade nyrerne, skal kontrolleres regelmæssigt under behandlingen i henhold til god medicinsk praksis.

Ubrugt injektionsopløsning, injektionssprøjte og injektionskanyler skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændringen af vilkårene for
markedsføringstilladelsen(-erne)

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR(erne) for ibandronsyre, natriumibandronat, er de videnskabelige konklusioner fra CHMP som følger:

I lyset af tilgængelige data om hypocalcæmi fra spontane rapporter, herunder i nogle tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng, en *positiv de-challenge* og det faktum, at hypocalcæmi er en identificeret risiko for ibandronsyre, mener PRAC, at en årsagssammenhæng mellem ibandronsyre og hypocalcæmi er påvist. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter indeholdende ibandronsyre (osteoporotisk indikation (Bonviva)) bør ændres i overensstemmelse hermed.

Opdatering af pkt. 4.8 i produktresuméet for at tilføje bivirkningen hypocalcæmi med en frekvens, der er ikke almindelig. Indlægssedlen er opdateret i overensstemmelse hermed.

CHMP er enig i PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelse for ændringen af vilkårene for markedsføringstilladelsen(-erne)

På grundlag af de videnskabelige konklusioner for ibandronsyre, natriumibandronat er CHMP af den opfattelse, at fordele-risk-balancen for lægemidlet/-produkterne, der indeholder ibandronsyre, natriumibandronat er uændret med forbehold af de foreslåede ændringer af produktinformationen

CHMP anbefaler, at vilkårene for markedsføringstilladelsen(-erne) ændres.