

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bondronat 2 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med 2 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 2 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Bondronat er indiceret til voksne til:

- forebyggelse af knoglerelaterede hændelser (patologiske frakturer, knoglekomplikationer, som kræver strålebehandling eller operation) hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser
- behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi med eller uden metastaser

### 4.2 Dosering og administration

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

Behandling med Bondronat bør kun initieres af læger med erfaring med behandling af kræft.

#### Dosering

#### Forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser

Den anbefalede dosis ved forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser er 6 mg intravenøs injektion hver 3-4 uge. Dosis skal infunderes over mindst 15 minutter.

En kortere infusionstid (dvs. 15 minutter) bør kun overvejes for patienter med normal eller let nedsat nyrefunktion. Der er ingen tilgængelige data for kortere infusionstid hos patienter med kreatininclearance under 50 ml/min. Behandlende læger henvises til afsnittet ”Patienter med nedsat nyrefunktion” (se pkt. 4.2) for anbefaling af dosering og administration i denne patientgruppe.

#### Behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi

Forud for behandling med Bondronat bør patienten være tilfredsstillende hydreret med 9 mg/ml (0,9 %) NaCl injektionsvæske. Der skal tages hensyn til hvor alvorlig hyperkalcæmien er samt til tumortype. Generelt kræver patienter med osteolytiske knoglemetastaser lavere doser end patienter med humoral type hyperkalcæmi. Hos de fleste patienter med svær hyperkalcæmi (albuminkorrigeret serum-calcium\*  $\geq 3$  mmol/l eller  $\geq 12$  mg/dl) vil 4 mg være en passende enkelt-dosis. Hos patienter med moderat hyperkalcæmi (albuminkorrigeret serum-calcium  $< 3$  mmol/l eller  $< 12$  mg/dl) er 2 mg

en effektiv dosis. Den højeste dosis, anvendt i kliniske studier er 6 mg, men den dosis øger ikke virkningen.

\* Bemærk at albumin-korrigerede serum-calciumkoncentrationer beregnes på følgende måde:

$$\text{Albuminkorrigeret serum-calcium (mmol/l)} = \text{Serum-calcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

**Eller**

$$\text{Albuminkorrigeret serum-calcium (mg/dl)} = \text{Serum-calcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

Man konverterer albuminkorrigeret serum-calcium fra mmol/l til mg/dl ved at multiplicere med 4.

I de fleste tilfælde kan en forhøjet serum-calcium værdi reduceres til normal værdi i løbet af 7 dage. Mediantiden for tilbagefald (stigning af serum albuminkorrigeret serum-calcium til over 3 mmol/l) var 18-19 dage for doserne 2 mg og 4 mg. Mediantiden for tilbagefald var 26 dage med en dosis på 6 mg.

Et begrænset antal patienter (50 patienter) har fået to infusioner mod hyperkalcæmi. Gentagen behandling kan overvejes i tilfælde med gentagen hyperkalcæmi eller utilstrækkelig behandlingseffekt.

Bondronat koncentrat til infusionsvæske skal administreres som intravenøs infusion over 2 timer.

#### Særlige populationer

##### *Patienter med nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke påkrævet (se pkt. 5.2).

##### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

For patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 50$  og  $< 80$  ml/min) kræves ingen dosisjustering. For patienter med brystkræft og knoglemetastaser med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min), som behandles for at forebygge knoglerelaterede hændelser, skal følgende dosisrekommendationer følges (se pkt. 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dosis	Infusionsvolumen <sup>1</sup> og infusionstid <sup>2</sup>
$\geq 50$ CLcr $< 80$	6 mg (6 ml koncentrat til infusionsvæske)	100 ml over 15 minutter
$\geq 30$ CLcr $< 50$	4 mg (4 ml koncentrat til infusionsvæske)	500 ml over 1 time
$< 30$	2 mg (2 ml koncentrat til infusionsvæske)	500 ml over 1 time

<sup>1</sup> 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionsvæske

<sup>2</sup> Administration hver 3. til 4. uge

Der er ikke foretaget studier med en infusionstid på 15 minutter hos kræftpatienter med kreatininclearance  $< 50$  ml/min.

##### *Ældre population (> 65 år)*

Dosisjustering er ikke påkrævet (se pkt. 5.2).

##### *Pædiatrisk population*

Bondronats sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1 og 5.2).

## Administration

Til intravenøs administration.

Hætteglassets indhold skal bruges på følgende måde:

- Forebyggelse af knoglerelaterede hændelser – tilsættes til 100 ml isotonisk natriumchlorid-infusionsvæske eller 100 ml 5 % glucoseinfusionsvæske og infunderes over mindst 15 minutter. Se også afsnittet ovenfor om patienter med nedsat nyrefunktion
- Behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi – tilsættes til 500 ml isotonisk natriumchloridinfusionsvæske eller 500 ml 5 % glucoseinfusionsvæske og infunderes over 2 timer

Kun til engangsbrug. Der må kun anvendes en klar infusionsvæske uden partikler.

Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning skal efter fortynding gives som en intravenøs infusion.

Det skal omhyggeligt sikres, at Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning ikke administreres intra-arterielt eller paravenøst, da det kan forårsage vævsskade.

### **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**

#### Patienter med forstyrrelser i knogle- og mineralmetabolisme

Hypokalcæmi og andre forstyrrelser i knogle- og mineralmetabolisme skal behandles effektivt inden påbegyndelse af Bondronat-behandling ved metastatisk knoglesygdom.

Det er vigtigt, at alle patienter indtager tilstrækkeligt calcium og vitamin D. Hvis den daglige indtagelse gennem kosten ikke er tilstrækkelig, skal patienterne have tilskud af calcium og/eller 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 Bondronat administreres. Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller andre svære overfølsomheds-/allergiske reaktioner, skal injektionen øjeblikkeligt afbrydes og passende behandling initieres.

Knoglenekrose i kæbenKnoglenekrose i kæben er blevet rapporteret meget sjældent efter markedsføring hos patienter ved behandling med Bondronat 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 Bondronat 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 Bondronat. Invasive tandbehandlinger bør kun udføres efter nøje vurdering under behandling med Bondronat. De bør undgås helt, tæt på administrationsdagen for Bondronat.

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 Bondronat 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 lårbensskaffet. 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).

#### Patienter med nedsat nyrefunktion

Kliniske studier har ikke vist tegn på forringelse af nyrefunktionen ved længerevarende Bondronat-behandling. I overensstemmelse med god klinisk praksis anbefales det dog alligevel at kontrollere nyrefunktionen, serum-calcium, phosphat og magnesium på den enkelte patient i Bondronat-behandling (se pkt. 4.2).

#### Patienter med nedsat leverfunktion

Da kliniske data ikke findes, kan dosis-rekommandation ikke gives for patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2).

#### Patienter med nedsat hjertefunktion

Overhydrering skal undgås ved patienter med risiko for hjertheinsufficiens.

#### Patienter med kendt overfølsomhed over for andre bisphosphonater

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med kendt overfølsomhed over for andre bisphosphonater.

#### Hjælpemidler, som behandleren skal være opmærksom på

Bondronat 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-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. Forsigtighed tilrådes, når der gives bisphosphonater sammen med aminoglykosider, da begge lægemidler kan nedsætte serum-calcium i længere perioder. Man skal også være opmærksom på den mulige samtidige tilstedeværelse af hypomagnesæmi.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af ibandronsyre til gravide kvinder. Rottestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke. Bondronat bør ikke anvendes under graviditet.

#### Amning

Det vides ikke om ibandronsyre udskilles i human mælk. Studier med diende rotter har vist tilstedeværelse af små mængder ibandronsyre i mælken efter intravenøs administration. Bondronat bør ikke anvendes i ammeperioden.

#### Fertilitet

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

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

De alvorligste rapporterede bivirkninger er anafylaktisk reaktion/shock, atypiske femurfrakturer, knoglenekrose i kæben og inflammation i øjet. Se under "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" og pkt. 4.4.

Behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi er hyppigst forbundet med en stigning i kropstemperatur. Mindre hyppigt er der rapporteret et fald i serum-calcium til under normalområdet (hypokalcæmi). I de fleste tilfælde kræves ingen specifik behandling, og symptomerne forsvinder sig efter et par timer/dage.

Som forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser er behandlingen oftest forbundet med asteni efterfulgt af stigning i kropstemperatur og hovedpine.

### Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser bivirkningerne i de pivotale fase III-studier (Behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi: 311 patienter behandlet med Bondronat 2 mg eller 4 mg; Forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser: 152 patienter behandlet med Bondronat 6 mg) samt bivirkninger set efter markedsføring.

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 som er rapporteret efter intravenøst administreret Bondronat**

<b>System-organklasse</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Sjælden</b>	<b>Meget sjælden</b>	<b>Ikke kendt</b>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	Infektion	Cystitis, vaginitis, oral candidiasis			
<b>Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)</b>		Benign neoplasma i huden			
<b>Blod- og lymfesystem</b>		Anæmi, bloddyskrasi			
<b>Immunsystemet</b>				Overfølsomhed†, -bronkospasme †, angioødem†, anafylaktisk reaktion/shock †**	astma-eksacerbation †
<b>Det endokrine system</b>	Parathyroidea-sygdomme				
<b>Metabolisme og ernæring</b>	Hypo-kalcæmi**	Hypofosfatæmi i			
<b>Psykiske forstyrrelser</b>		Søvn-forstyrrelser, angst, affektlabilitet			
<b>Nerve-systemet</b>	Hovedpine, svimmelhed, smagsforstyrrelser	Cerebro-vaskulære forstyrrelser, nerverodslæsioner, amnesi, migræne, neuralgi, hypertoni, hyperæstesi, paræstesi omkring munden,			

System- organklasse	Almindelig	Ikke almin- delig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
		parosmi			
<b>Øjne</b>	Katarakt		Inflammation i øjet †**		
<b>Øre og labyrinth</b>		Døvhed			
<b>Hjerte</b>	Grenblok	Myokardiel iskæmi, kardio- vaskulære forstyrrelser, palpitationer			
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Pharyngitis	Lungeødem, stridor			
<b>Mave-tarm- kanalen</b>	Diarré, opkastning, dyspepsi, gastro- intestinale smerter, tandsygdomme	Gastroenteritis, gastritis, sår i munden, dysfagi, cheilitis			
<b>Lever og galdeveje</b>		Cholelithiasis			
<b>Hud og subkutane væv</b>	Hudlidelser, ekchymose	Udslæt, alopeci		Stevens- Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitis†	
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Osteoarthritis, myalgi, artralgi, ledsygdomme, knoglesmerter		Atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer	Knoglenekrose i kæben†** Knoglenekrose i den ydre øregang (klasseeffekt for bispfosfonat )†	Atypiske frakturer på lange knogler udover lårbens- knoglen
<b>Nyrer og urinveje</b>		Urinretention, nyrecyste			
<b>Det reproduktive system og mammar</b>		Pelvismerter			
<b>Almene symptomer og reaktioner på administratio- ns-stedet</b>	Pyreksi, influenza- lignende sygdom** perifere ødemer, asteni, tørst	Hypotermi			
<b>Under- søgelser</b>	Forhøjet gamma-GT, forhøjet	Forhøjet basisk fosfatase i blodet, væggtab			



System-organklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
	kreatinin				
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>		Skader, smerter på injektionsstedet			

\*\* Se yderligere information nedenfor

† Identificeret efter markedsføring.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Hypokalcæmi*

Nedsat renal calcium-udskillelse kan efterfølges af et fald i serum-phosphat, men dette kræver ikke terapeutiske forholdsregler. Serum-calcium kan falde til hypokalcæmiske værdier.

#### *Influenzalignende sygdom*

En influenzalignende tilstand med feber, kuldegysninger, knogle og/eller muskelsmerter er set. I de fleste tilfælde krævedes ingen specifik behandling, og symptomerne forsvandt efter et par timer/dage.

#### *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*

Inflammation i øjet 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**

Erfaring savnes vedrørende akut forgiftning ved brug af Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Eftersom både nyrer og lever i prækliniske studier er vist at være de organer, der udsættes for toksicitet ved høje doser, bør nyre- og leverfunktionen overvåges. Klinisk relevant hypokalcæmi bør korrigeres ved intravenøs administration af calciumglukonat.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Ibandronsyre hører til bisphosphonatgruppen af forbindelser, som virker specifikt på knoglerne. Den selektive virkning på knoglevævet er baseret på bisphosphonaters høje affinitet til knogleminerale. Bisphosphonater virker ved at hæmme osteoklast-aktiviteten. Virkningsmekanismen er endnu ikke klarlagt.

*In vivo* forhindrer ibandronsyre eksperimentelt-induceret knogleødelæggelse forårsaget af ophøret af den gonadale funktion, retinoider, tumorer eller tumorekstrakter. Hæmning af endogen knogleresorption er dokumenteret ved <sup>45</sup>Ca kinetikstudier og ved frigivelse af radioaktivt tetracyklin, indbygget i skelettet.

Ved doser som var betydeligt større end de farmakologisk effektive doser, havde ibandronsyre ingen effekt på mineraliseringen af knoglerne.

Knogleresorptionen ved malign sygdom karakteriseres ved en udtalt knogleresorption som ikke modsvares af en tilsvarende knogleformation. Ibandronsyre hæmmer selektivt osteoklastaktiviteten, reducerer knogleresorptionen og mindsker herved skeletkomplikationerne ved den maligne sygdom.

#### Kliniske studier ved behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi

Kliniske studier ved malign hyperkalcæmi har vist, at ibandronsyres hæmmende virkning på tumorinduceret osteolyse og specifikt på tumorinduceret hyperkalcæmi er karakteriseret ved nedsættelse af serum-calcium og urin-calcium udskillelsen.

Inden for det anbefalede dosisinterval har kliniske studier vist responsrater som anført i figuren med respektive konfidensintervaller for patienter, som har en udgangsværdi for albuminkorrigeret serum-calcium  $\geq 3,0$  mmol/l efter nødvendig rehydrering.

Ibandronsyre dosis	% af patienter med respons	90 % konfidens-interval
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Mediantiden for opnåelse af normokalcæmi var 4-7 dage for disse patienter og disse doser. Mediantiden for tilbagefald (tilbagevenden af albumin-korrigeret serum-calcium til mere end 3 mmol/l) var 18-26 dage.

#### Kliniske studier ved forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser

Kliniske studier hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser har vist, at der er en dosisafhængig hæmmende effekt på knogleosteolysen, udtrykt ved markører for knogleresorption, og en dosisafhængig effekt på de skeletale hændelser.

Behandlingen med Bondronat 6 mg administreret intravenøst ved forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser blev vurderet i et randomiseret, placebokontrolleret fase III-studie, som varede i 96 uger. Kvindelige patienter med brystkræft og radiologisk verificerede knoglemetastaser blev randomiseret til placebo (158 patienter) eller 6 mg Bondronat (154 patienter). Resultaterne fra dette studie er beskrevet i det følgende.

#### *Primære effektparametre*

Det primære endepunkt i studiet var skeletal morbidity period rate (SMPR). Dette var et sammensat endepunkt, som havde følgende skeletrelaterede hændelser (SREs) inkluderet:

- knoglestrålebehandling for behandling af frakturer/truende frakturer
- knoglekirurgi for behandling af frakturer
- vertebrale frakturer
- non-vertebrale frakturer

Analysen af SMPR var tidsjusteret og tog højde for at en eller flere hændelser opstået i en enkelt 12 ugers periode, kunne være potentielt relateret. Multiple hændelser blev derfor kun talt én gang for analyseformålet. Resultaterne fra dette studie viste en signifikant fordel for intravenøs Bondronat 6 mg frem for placebo, ved reduktion af SREs målt ved den tidsjusterede SMPR ( $p=0,004$ ). Antallet af SREs var desuden signifikant reduceret ved Bondronat 6 mg ligesom der var en 40 % reduktion i risiko for en SRE i forhold til placebo (relativ risiko 0,6,  $p=0,003$ ). Effekresultaterne fremgår af tabel 2.

**Tabel 2 Effekresultater (brystkræftpatienter med metastaserende knoglesygdom)**

	Alle skeletrelaterede hændelser (SREs)		
	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-værdi
SMPR (per patientår)	1,48	1,19	$p=0,004$
Antal hændelser (per patient)	3,64	2,65	$p=0,025$
SRE relativ risiko	-	0,60	$p=0,003$

#### *Sekundære effektparametre*

Intravenøs Bondronat 6 mg viste i sammenligning med placebo en statistisk signifikant forbedring i knoglesmertescore. Smerteniveauet var permanent under *baseline* gennem hele studiet og blev ledsaget af et signifikant reduceret forbrug af analgetika. Forringelsen i livskvalitet var signifikant mindre for Bondronat-behandlede patienter i forhold til placebo. En oversigt over de sekundære effekresultater fremgår af tabel 3.

**Tabel 3 Sekundære effekresultater (brystkræftpatienter med metastaserende knoglesygdom)**

	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-værdi
Knoglesmerte*	0,21	-0,28	$P<0,001$
Analgetika forbrug*	0,90	0,51	$p=0,083$
Livskvalitet*	-45,4	-10,3	$p=0,004$

\* Middelændring fra *baseline* til sidste evaluering

Der påvist en tydelig nedsættelse af urinmarkørerne for knogleresorption (pyridinolin og deoxypyridinolin) hos patienterne behandlet med Bondronat, hvilket var statistisk signifikant i forhold til placebo.

I et klinisk studie med 130 patienter med metastatisk brystkræft blev sikkerheden af Bondronat sammenlignet ved infusion over 1 time i forhold til infusion over 15 minutter. Der blev ikke observeret nogen forskel i nyrefunktionens parametre. Den samlede bivirkningsprofil for ibandronsyre efter 15 minutters infusion svarede til den sikkerhedsprofil, der er set ved længere infusionstider. Der

blev heller ikke identificeret nogen nye sikkerhedsrisici ved anvendelsen af en 15 minutters infusionstid.

Der er ikke foretaget studier med en infusionstid på 15 minutter hos kræftpatienter med kreatininclearance på  $< 50$  ml/min.

*Pædiatrisk population (se pkt. 4.2 og 5.2)*

Sikkerheden og virkningen af Bondronat hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter 2 timers infusion med 2, 4 og 6 mg ibandronsyre ses farmakokinetiske parametre proportionale med dosis.

### *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. 87 % ved terapeutiske koncentrationer. Interaktioner med andre lægemidler på grund af placering er derfor usandsynlig.

### *Biotransformation*

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

### *Elimination*

Måleområdet for de tilsyneladende halveringstider er bredt og afhænger af dosis og målefølsomhed, men den tilsyneladende terminale halveringstid er generelt i området 10-60 timer. De tidlige plasma-værdier falder dog hurtigt og når 10 % af peakværdien indenfor 3 og 8 timer efter henholdsvis intravenøs og peroral administration. Der fandtes ingen systemisk akkumulation når ibandronsyre blev indgivet intravenøst én gang hver 4. uge i 48 uger til patienter med metastaserende knoglesygdom.

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 gennem nyrerne 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*

Eksponering af ibandronsyre hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion er relateret til kreatininclearance (CL<sub>cr</sub>). Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret gennemsnits CL<sub>cr</sub> = 21,2 ml/min) var dosisjusteret gennemsnits-AUC<sub>0-24t</sub> forøget med 110 % sammenlignet med raske frivillige. Det kliniske farmakologiske studie WP18551 viste følgende: Efter administration af en enkelt intravenøs dosis på 6 mg (15 minutters infusion) steg gennemsnits-AUC<sub>0-24</sub> med henholdsvis 14

% og 86 % hos patienter med let (estimeret gennemsnits-CLCr = 68,1 ml/min) og moderat (estimeret gennemsnits-CLCr = 41,2 ml/min) nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske frivillige (estimeret gennemsnits-CLCr = 120 ml/min). Gennemsnits- $C_{\max}$  var ikke øget hos patienter med let nedsat nyrefunktion, og den var øget med 12 % hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med let nedsat nyrefunktion (CLCr  $\geq$  50 og  $<$  80 ml/min) er justering af dosis ikke nødvendig. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CLCr  $\geq$  30 og  $<$  50 ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (CLCr  $<$  30 ml/min), som behandles for at forebygge knoglerelaterede hændelser i forbindelse med brystkræft og knoglemetastaser, anbefales dosisjustering (se pkt. 4.2).

#### *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 gennem nyrerne, samt ved optagelse i knoglerne. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion. Da proteinbindingen for ibandronsyre desuden er ca. 87 % ved terapeutiske koncentrationer, er det ikke sandsynligt at hypoproteinæmi ved svær leversygdom medfører væsentlig øgning af frie plasmakoncentrationer.

#### *Ældre population (se pkt. 4.2)*

I en multivariat 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 Bondronat til patienter under 18 år.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I de prækliniske studier blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug. Som for andre bisphosphonater, blev nyrerne identificeret som det primære målorgan for den systemiske toksicitet.

#### *Mutagenicitet/karcinogenicitet:*

Der fandtes ingen tegn på karcinogenicitet. 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 intravenøst behandlede rotter og kaniner. 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 forventet for bisphosphonatklassen. De omfatter en nedsættelse af antallet af implantationssteder, forstyrrelser af den normale fødsel (dystocia), en øgning af viscerale variationer (nyre pelvis ureter syndrom) og tandabnormaliteter på F<sub>1</sub> afkommet hos rotter.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumchlorid  
Eddikesyre (99 %)  
Natriumacetat  
Vand til injektionsvæsker

## **6.2 Uforligeligheder**

For at undgå potentielle uforligeligheder bør Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning kun fortyndes med isotonisk natriumchlorid-infusionsvæske eller 5 % glucose-infusionsvæske.

Bondronat må ikke blandes med væsker indeholdende calcium.

## **6.3 Opbevaringstid**

5 år

Efter rekonstituering: 24 timer

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Lægemidlet kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser inden rekonstitution.

Efter rekonstituering: Opbevares ved 2 °C - 8 °C (i køleskab).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og betingelserne for opbevaring før anvendelsen brugerens ansvar, og opbevaringstiden må normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C - 8 °C, medmindre rekonstitueringen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Bondronat leveres i pakninger med 1 hætteglas (2 ml hætteglas af type I glas med en brombutylgummiprop).

## **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/1/96/012/004

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. juni 1996

Dato for seneste fornyelse: 25. juni 2006

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bondronat 50 mg filmovertukne tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertukne tablet indeholder 50 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

1 tablet indeholder 88,1 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukne tabletter.

Hvide til råhvide filmovertukne, aflange tabletter mærket "L2" på den ene side og "IT" på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Bondronat er indiceret til voksne til forebyggelse af knoglerelaterede hændelser (patologiske frakturer, knoglekomplikationer, som kræver strålebehandling eller operation) hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med Bondronat bør kun initieres af læger med erfaring med behandling af kræft.

#### Dosering

Den anbefalede dosis er én 50 mg filmovertukne tablet dagligt.

#### Særlige populationer

##### *Patienter med nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke påkrævet (se pkt. 5.2).

##### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Dosisreduktion er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 50$  og  $< 80$  ml/min).

For patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/min) anbefales en dosisjustering til én 50 mg filmovertukne tablet hver anden dag (se pkt. 5.2).

For patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) er den anbefalede dosis én 50 mg filmovertukne tablet én gang ugentligt. Se doseringsvejledning ovenfor.

##### *Ældre population (> 65 år)*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

##### *Pædiatrisk population*

Bondronats sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1 og 5.2).



### Administration

Til oral anvendelse.

Bondronat tabletter skal indtages efter faste om natten (mindst 6 timer) og før indtagelse af dagens første mad- og drikkevarer. Medicin og kosttilskud (herunder calcium) skal ligeledes undgås inden indtagelse af Bondronat-tabletter. Fasten skal fortsættes mindst 30 minutter efter tabletindtagelsen. Vand kan indtages på ethvert tidspunkt under Bondronat-behandlingen (se pkt. 4.5). 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.

- Tabletterne skal synkes hele med et helt glas vand (180 til 240 ml), mens patienten står op eller sidder i oprejst stilling.
- Patienterne må ikke lægge sig ned før 60 minutter efter indtagelse af Bondronat.
- Patienterne må ikke tygge, sutte eller knuse tabletterne på grund af risiko for orofaryngeal ulceration.
- Bondronat må kun indtages sammen med vand.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

#### Patienter med forstyrrelser i knogle- og mineralmetabolisme

Hypokalcæmi og andre forstyrrelser i knogle- og mineralmetabolisme skal behandles effektivt før behandling med Bondronat initieres. Det er vigtigt, at alle patienter indtager tilstrækkeligt calcium og vitamin D. Hvis den daglige indtagelse gennem kosten ikke er tilstrækkelig, skal patienterne have tilskud af calcium og/eller 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 Bondronat 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 Bondronat-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.

#### Acetylsalicylsyre og NSAID-præparater

Da acetylsalicylsyre, NSAID-præparater og bisphosphonater er forbundet med gastrointestinal irritation, bør der udvises forsigtighed, hvis acetylsalicylsyre eller et NSAID-præparat administreres sammen med Bondronat.

#### Knoglenekrose i kæben

Knoglenekrose i kæben er blevet rapporteret meget sjældent efter markedsføring hos patienter ved behandling med Bondronat 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 Bondronat 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 Bondronat. Invasive tandbehandlinger bør kun udføres efter nøje vurdering under behandling med Bondronat. De bør undgås helt, tæt på administrationsdagen for Bondronat.

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 Bondronat 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).

#### Nyrefunktion

Kliniske studier har ikke vist tegn på forringelse af nyrefunktionen ved længerevarende Bondronat-behandling. I overensstemmelse med individuel klinisk vurdering anbefales det dog alligevel at kontrollere nyrefunktionen, serum-calcium, fosfat og magnesium hos patienter i Bondronat-behandling.

#### Sjældne arvelige sygdomme

Bondronat-tabletter indeholder lactose og bør ikke administreres til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

#### Patienter med kendt overfølsomhed over for andre bisphosphonater

Forsigtighed skal udvises hos patienter med kendt overfølsomhed over for andre bisphosphonater.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

#### Lægemiddel-fødevarerinteraktion

Produkter indeholdende calcium og andre multivalente kationer (som f.eks. aluminium, magnesium, jern), herunder mælk og føde, vil sandsynligvis påvirke absorptionen af Bondronat-tabletter. Indtagelse af sådanne produkter, herunder føde, må derfor først påbegyndes mindst 30 minutter efter peroral Bondronat indtagelse.

Biotilgængeligheden blev reduceret med ca. 75 % når Bondronat-tabletter blev indtaget 2 timer efter et standardmåltid. Det anbefales derfor at tabletterne indtages efter natlig faste (mindst 6 timer) og at fasten fortsættes mindst 30 minutter efter tabletindtagelsen (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.

#### H<sub>2</sub>-antagonister og andre lægemidler, der øger gastrisk pH.

Hos raske, mandlige forsøgspersoner og hos postmenopausale kvinder, bevirkede intravenøs ranitidin en ca. 20 % øgning i biotilgængeligheden af ibandronsyre (som ligger inden for den normale variabilitet for biotilgængeligheden af ibandronsyre), formentlig som et resultat af den reducerede gastriske surhedsgrad. Dosisjustering er ikke nødvendig, når Bondronat administreres sammen med H<sub>2</sub>-antagonister eller lægemidler, som øger gastrisk pH.

#### Acetylsalicylsyre og NSAID-præparater

Da acetylsalicylsyre, NSAID-præparater og bisphosphonater er forbundet med gastrointestinal irritation, bør der udvises forsigtighed, hvis acetylsalicylsyre eller et NSAID-præparat administreres sammen med Bondronat (se pkt. 4.4).

#### Aminoglykosider

Forsigtighed tilrådes, når bisphosphonater gives samtidigt med aminoglykosider, da begge lægemidler kan nedsætte serum-calcium i længere perioder. Man skal også være opmærksom på den mulige samtidige tilstedeværelse af hypomagnesiæmi.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Der er utilstrækkelig data fra anvendelse af ibandronsyre til gravide kvinder. Rottestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke, hvorfor Bondronat bør ikke anvendes under graviditet.

#### Amning

Det vides ikke om ibandronsyre udskilles i human mælk. Studier på diende rotter har vist tilstedeværelse af små mængder ibandronsyre i mælken efter intravenøs administration. Bondronat bør ikke anvendes i ammeperioden.

#### Fertilitet

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

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

De alvorligste bivirkninger indrapporteret er anafylaktisk reaktion/shock, atypiske femurfrakturer, knoglenekrose i kæben, gastrointestinal irritation og inflammation i øjet (se afsnit "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" og pkt. 4.4). Behandlingen var hyppigst forbundet med et fald i serum-calcium til under normalområdet (hypokalcæmi), derefter kom dyspepsi.

#### Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser bivirkningerne i 2 pivotale fase III-studier (forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser: 286 patienter behandlet med 50 mg oralt administreret Bondronat) samt bivirkninger set efter markedsføring.

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 som er rapporteret efter intravenøst administreret Bondronat**

<b>System- organklasse</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almin- delig</b>	<b>Sjælden</b>	<b>Meget sjælden</b>	<b>Ikke kendt</b>
<b>Blod- og lymfesystem</b>		Anæmi			
<b>Immun- systemet</b>				Overfølsom- hed†, -bronko- spasme†, angioødem †, anafylaktisk reaktion/shock †**	Astma- eksacerbation †
<b>Metabolisme og ernæring</b>	Hypo- kalcæmi**				
<b>Nerve- systemet</b>		Paræstesi, smags- forstyrrelser			
<b>Øjne</b>			Inflammation i øjet †**		
<b>Mave-tarm- kanalen</b>	Øsofagitis, abdominal- smerter, dyspepsi, kvalme	Hæmoragi, ulcus duodeni, gastritis, dysfagi, mundtørhed			
<b>Hud og subkutane væv</b>		Kløe		Stevens- Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitis†	
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			Atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer	Knoglenekrose i kæben†** Knoglenekrose i den ydre øregang (klasseeffekt for bisphosphonat )†	Atypiske frakturer på lange knogler udover lårbens- knoglen
<b>Nyrer og urinveje</b>		Azotæmi (uræmi)			
<b>Almene symptomer og reaktioner på administratio- ns-stedet</b>	Asteni	Brystsmerter, influenza- lignende sygdom, utilpashed, smerter			
<b>Under- søgelser</b>		Forhøjet parathyroidea- hormon i blodet			

\*\* Se yderligere information nedenfor

† Identificeret efter markedsføring.

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Hypokalcæmi

Nedsat renal calcium-udskillelse kan efterfølges af et fald i serum-phosphat, men dette kræver ikke terapeutiske forholdsregler. Serum-calcium kan falde til hypokalcæmiske værdier.

### 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

Inflammation i øjet, 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 Bondronat. Overdosering kan dog forårsage øvre gastrointestinale bivirkninger som f.eks. mavebesvær, halsbrand, øsofagitis, gastritis eller mavesår. Der bør indtages mælk eller antacida med henblik på at binde Bondronat. På grund af risikoen for øsofageal irritation bør opkastning ikke induceres, og patienten bør forblive i oprejst stilling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Ibandronsyre hører til bisphosphonatgruppen af forbindelser, som virker specifikt på knoglerne. Den selektive virkning på knoglevævet er baseret på bisphosphonaters høje affinitet til knogleminerale. Bisphosphonater virker ved at hæmme osteoklast-aktiviteten. Virkningsmekanismen er endnu ikke klarlagt.

*In vivo* forhindrer ibandronsyre eksperimentelt-induceret knogleødelæggelse forårsaget af ophøret af den gonadale funktion, retinoider, tumorer eller tumorekstrakter. Hæmning af endogen knogleresorption er dokumenteret ved <sup>45</sup>Ca kinetikstudier og ved frigivelse af radioaktivt tetracyklin, indbygget i skelettet.

Ved doser som var betydeligt større end de farmakologisk effektive doser, havde ibandronsyre ingen effekt på mineraliseringen af knoglerne.

Knogleresorptionen ved malign sygdom karakteriseres ved en udtalt knogleresorption, som ikke modsvares af en tilsvarende knogleformation. Ibandronsyre hæmmer selektivt osteoklastaktiviteten, reducerer knogleresorptionen og mindsker herved skeletkomplikationerne ved den maligne sygdom.

Kliniske studier hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser har vist at der er en dosisafhængig hæmmende effekt på knogleosteolysen, udtrykt ved markører for knogleresorption, og en dosisafhængig effekt på de skeletale hændelser.

Forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser med Bondronat 50 mg tabletter, blev vurderet i to randomiserede, placebokontrollerede, fase III studier, som varede i 96 uger. Kvindelige patienter med brystkræft og radiologisk verificerede knoglemetastaser blev randomiseret til placebo (277 patienter) eller 50 mg Bondronat (287 patienter). Resultaterne fra dette studie er beskrevet i det følgende.

#### *Primære effektparametre*

Det primære endepunkt i studiet var skeletal morbidity period rate (SMPR). Dette var et sammensat endepunkt, som havde følgende skeletrelaterede hændelser (SREs) inkluderet:

- knoglestrålebehandling for behandling af frakturer/truende frakturer
- knoglekirurgi for behandling af frakturer
- vertebrale frakturer
- non-vertebrale frakturer.

Analysen af SMPR var tidsjusteret og tog højde for at en eller flere hændelser opstået i en enkelt 12 ugers periode, kunne være potentielt relateret. Multiple hændelser blev derfor kun talt én gang til analyseformålet. Sammenfattende resultater fra dette studie viste en signifikant fordel for Bondronat 50 mg p.o. frem for placebo, til reduktion af SREs målt ved den tidsjusterede SMPR ( $p=0,041$ ). Der var en 38 % reduktion i risiko for udvikling af en SRE i forhold til placebo (relativ risiko 0,62,  $p=0,003$ ). Effekresultaterne fremgår af tabel 2.

**Tabel 2      Effekresultater (brystkræftpatienter med metastaserende knoglesygdom)**

	Alle knoglerelaterede hændelser (SREs)		
	Placebo n=277	Bondronat 50 mg n=287	p-værdi
SMPR (per patientår)	1,15	0,99	$p=0,041$
SRE relativ risiko	-	0,62	$p=0,003$

#### *Sekundære effektparametre*

Bondronat 50 mg viste i sammenligning med placebo en statistisk signifikant forbedring i knoglesmertescore. Smertereduktionen var permanent under *baseline* gennem hele studiet og blev ledsaget af et signifikant reduceret forbrug af analgetika. Forringelsen i livskvalitet og WHO performance status var signifikant mindre for Bondronat-behandlede patienter i forhold til placebo. Koncentrationen af urinmarkører for knogleresorption CTx (C-terminaltelo-peptid frigjort fra Type I kollagen) blev signifikant reduceret i Bondronat-gruppen i forhold til placebo. Reduktionen i urin-CTx-niveauet var signifikant korreleret med det primære endepunkt SMPR (Kendall-tau-b, ( $p<0,001$ )). En oversigt over de sekundære effekresultater fremgår af tabel 3.

**Tabel 3      Sekundære effektresultater (brystkræftpatienter med metastaserende knoglesygdom)**

	Placebo n=277	Bondronat 50 mg n=287	p-værdi
Knoglesmerte*	0,20	-0,10	P=0,001
Analgetika forbrug*	0,85	0,60	p=0,019
Livskvalitet*	-26,8	-8,3	p=0,032
WHO performance score*	0,54	0,33	p=0,008
Urin-CTx**	10,95	-77,32	p=0,001

\* Middelændring fra *baseline* til sidste evaluering

\*\* Median ændring fra *baseline* til sidste evaluering

*Pædiatrisk population (se pkt. 4.2 og 5.2)*

Sikkerheden og virkningen hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

## 5.2      Farmakokinetiske egenskaber

### *Absorption*

Absorptionen af ibandronsyre i den øvre gastrointestinalkanal er hurtig efter oral administration. Maksimal plasmakoncentration blev opnået i løbet af 0,5 til 2 timer (median 1 time) i fastetilstand, og den absolutte biotilgængelighed var 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 fastende personer. Ved indtagelse 30 minutter før et måltid er reduktionen i biotilgængelighed ca. 30 %. Der er ingen relevant nedsættelse af biotilgængeligheden, når ibandronsyre indtages 60 minutter før et måltid.

Biotilgængeligheden blev reduceret med ca. 75 %, når Bondronat-tabletter blev indtaget 2 timer efter et standardmåltid. Det anbefales derfor, at tabletterne indtages efter natlig faste (mindst 6 timer), og at fasten fortsættes mindst 30 minutter efter tabletindtagelsen (se pkt. 4.2).

### *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. 87 % ved terapeutiske koncentrationer. Interaktioner med andre lægemidler på grund af placering er derfor usandsynlig.

### *Biotransformation*

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

### *Elimination*

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

Måleområdet for de tilsyneladende halveringstider er bredt og afhænger af dosis og målefølsomhed, men den tilsyneladende terminale halveringstid er generelt i området 10-60 timer. De tidlige plasma-værdier falder dog hurtigt og når 10 % af peakværdien indenfor 3 og 8 timer efter henholdsvis intravenøs og peroral 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 gennem nyrerne 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-isoenzymmer 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*

Eksposering af ibandronsyre hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion er relateret til kreatininclearance (CL<sub>Cr</sub>). Patienter med svært nedsat nyrefunktion (CL<sub>Cr</sub> ≤ 30 ml/min), som fik 10 mg peroral ibandronsyre dagligt i 21 dage, havde 2-3 gange højere plasmakoncentrationer end personer med normal nyrefunktion (CL<sub>Cr</sub> > 80 ml/min). Den samlede ibandronsyre clearance var reduceret til 44 ml/min hos patienter med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med 129 ml/min hos patienter med normal nyrefunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (CL<sub>Cr</sub> ≥ 50 og < 80 ml/min). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CL<sub>Cr</sub> ≥ 30 og < 50 ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min) anbefales dosisjustering (se pkt. 4.2).

##### *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 gennem nyrerne, samt ved optagelse i knoglerne. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion. Da proteinbindingen for ibandronsyre desuden er ca. 87 % ved terapeutiske koncentrationer, er det ikke sandsynligt at hypoproteinæmi ved svær leversygdom medfører væsentlig øgning af frie plasmakoncentrationer.

##### *Ældre population (se pkt. 4.2)*

I en multivariat 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 Bondronat til patienter under 18 år.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I de prækliniske studier blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug. Som for andre bisphosphonater, blev nyrerne identificeret som det primære målorgan for den systemiske toksicitet.

##### *Mutagenicitet/karcinogenicitet:*

Der fandtes ingen tegn på karcinogenicitet. 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 peroralt eller intravenøst behandlede rotter og kaniner. 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 forventet for bisphosphonatklassen. De omfatter en nedsættelse i antallet af implantationssteder, forstyrrelser af den normale fødsel (dystocia), en øgning af viscerale variationer (nyre pelvis ureter syndrom) og tandabnormaliteter på F<sub>1</sub> afkommet hos rotter.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletterne:

Lactosemonohydrat

Povidon

Mikrokrystallinsk cellulose

Crospovidon

Stearinsyre

Silica, kolloid, vandfri

#### Tabletovertræk:

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Talcum

Macrogol 6000

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Bondronat 50 mg filmovertukne tabletter leveres i blisterpakninger (aluminium) indeholdende 7 tabletter i pakninger med 28 eller 84 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**

Atnaahs Pharma Netherlands B.V.

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/96/012/009  
EU/1/96/012/010

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF  
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. juni 1996

Dato for seneste fornyelse: 25. juni 2006

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bondronat 6 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med 6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 6 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.  
Klar, farveløs opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Bondronat er indiceret til voksne til:

- forebyggelse af knoglerelaterede hændelser (patologiske frakturer, knoglekomplikationer, som kræver strålebehandling eller operation) hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser.
- til behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi med eller uden metastaser.

### 4.2 Dosering og administration

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

Behandling med Bondronat bør kun initieres af læger med erfaring med behandling af kræft.

#### Dosering

##### Forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser

Den anbefalede dosis ved forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser er 6 mg intravenøs injektion hver 3-4 uge. Dosis skal infunderes over mindst 15 minutter.

En kortere infusionstid (dvs. 15 minutter) bør kun overvejes for patienter med normal eller let nedsat nyrefunktion. Der er ingen tilgængelige data for kortere infusionstid hos patienter med kreatininclearance under 50 ml/min. Behandlende læger henvises til afsnittet ”Patienter med nedsat nyrefunktion” (se pkt. 4.2) for anbefaling af dosering og administration i denne patientgruppe.

##### Behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi

Forud for behandling med Bondronat, bør patienten være tilfredsstillende hydreret med 9 mg/ml (0,9 %) NaCl injektionsvæske. Der skal tages hensyn til hvor alvorlig hyperkalcæmien er samt til tumortype. Generelt kræver patienter med osteolytiske knoglemetastaser lavere doser end patienter med humoral type hyperkalcæmi. Hos de fleste patienter med svær hyperkalcæmi (albuminkorrigeret serum-calcium\*  $\geq 3$  mmol/l eller  $\geq 12$  mg/dl) vil 4 mg være en passende enkelt dosis. Hos patienter med moderat hyperkalcæmi (albuminkorrigeret serum-calcium  $< 3$  mmol/l eller  $< 12$  mg/dl) er 2 mg en effektiv dosis. Den højeste dosis, anvendt i kliniske studier er 6 mg, men den dosis øger ikke virkningen.

\* Bemærk at albumin-korrigerede serum-calciumkoncentrationer beregnes på følgende måde:

$$\begin{aligned} \text{Albuminkorrigeret serum-calcium (mmol/l)} &= \text{Serum-calcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8 \\ \text{Eller} \\ \text{Albuminkorrigeret serum-calcium (mg/dl)} &= \text{Serum-calcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}] \end{aligned}$$

Man konverterer albuminkorrigeret serum-calcium fra mmol/l til mg/dl ved at multiplicere med 4.

I de fleste tilfælde kan en forhøjet serum-calcium værdi reduceres til normal værdi i løbet af 7 dage. Mediantiden for tilbagefald (stigning af serum albuminkorrigeret serum-calcium til over 3 mmol/l) var 18-19 dage for doserne 2 mg og 4 mg. Mediantiden for tilbagefald var 26 dage med en dosis på 6 mg.

Et begrænset antal patienter (50 patienter) har fået to infusioner mod hyperkalcæmi. Gentagen behandling kan overvejes i tilfælde med gentagen hyperkalcæmi eller utilstrækkelig behandlingseffekt.

Bondronat koncentrat til infusionsvæske skal administreres som intravenøs infusion over 2 timer.

#### *Særlige populationer*

##### *Patienter med nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke påkrævet (se pkt. 5.2).

##### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

For patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 50$  og  $< 80$  ml/min) kræves ingen dosisjustering. For patienter med brystkræft og knoglemetastaser med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min), som behandles for at forebygge knoglerelaterede hændelser, skal følgende dosisrekommendationer følges (se pkt. 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dosis	Infusionsvolumen <sup>1</sup> og infusionstid <sup>2</sup>
$\geq 50$ CLcr $< 80$	6 mg (6 ml koncentrat til infusionsvæske)	100 ml over 15 minutter
$\geq 30$ CLcr $< 50$	4 mg (4 ml koncentrat til infusionsvæske)	500 ml over 1 time
$< 30$	2 mg (2 ml koncentrat til infusionsvæske)	500 ml over 1 time

<sup>1</sup> 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionsvæske

<sup>2</sup> Administration hver 3. til 4. uge

Der er ikke foretaget studier med en infusionstid på 15 minutter hos kræftpatienter med kreatininclearance  $< 50$  ml/min.

##### *Ældre population (> 65 år)*

Dosisjustering er ikke påkrævet (se pkt. 5.2).

##### *Pædiatrisk population*

Bondronats sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1 og 5.2).

### Administration

Til intravenøs administration.

Hætteglassets indhold skal bruges på følgende måde:

- Forebyggelse af knoglerelaterede hændelser – tilsættes til 100 ml isotonisk natriumchlorid-infusionsvæske eller 100 ml 5 % glucoseinfusionsvæske og infunderes over mindst 15 minutter. Se også afsnittet ovenfor om patienter med nedsat nyrefunktion.
- Behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi – tilsættes til 500 ml isotonisk natriumchloridinfusionsvæske eller 500 ml 5 % glucoseinfusionsvæske og infunderes over 2 timer.

Kun til engangsbrug. Der må kun anvendes en klar infusionsvæske uden partikler.

Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning skal efter fortynding gives som en intravenøs infusion.

Det skal omhyggeligt sikres, at Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning ikke administreres intra-arterielt eller paravenøst, da det kan forårsage vævsskade.

### **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**

#### Patienter med forstyrrelser i knogle- og mineralmetabolisme

Hypokalcæmi og andre forstyrrelser i knogle- og mineralmetabolisme skal behandles effektivt inden påbegyndelse af Bondronat-behandling ved metastatisk knoglesygdom.

Det er vigtigt, at alle patienter indtager tilstrækkeligt calcium og vitamin D. Hvis den daglige indtagelse gennem kosten ikke er tilstrækkelig, skal patienterne have tilskud af calcium og/eller vitamin D.

#### Anafylaktisk reaktion/shock

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

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

Knoglenekrose i kæbenKnoglenekrose i kæben er blevet rapporteret meget sjældent efter markedsføring hos patienter ved behandling med Bondronat 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 Bondronat 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 Bondronat. Invasive tandbehandlinger bør kun udføres efter nøje vurdering under behandling med Bondronat. De bør undgås helt, tæt på administrationsdagen for Bondronat.

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 Bondronat 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 lårbensskaffet. 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).

#### Patienter med nedsat nyrefunktion

Kliniske studier har ikke vist tegn på forringelse af nyrefunktionen ved længerevarende Bondronat-behandling. I overensstemmelse med god klinisk praksis anbefales det dog alligevel at kontrollere nyrefunktionen, serum-calcium, phosphat og magnesium på den enkelte patient i Bondronat-behandling (se pkt. 4.2).

#### Patienter med nedsat leverfunktion

Da kliniske data ikke findes, kan dosis-rekommandation ikke gives for patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2).

#### Patienter med nedsat hjertefunktion

Overhydrering skal undgås ved patienter med risiko for herteinsufficiens.

#### Patienter med kendt overfølsomhed over for andre bisphosphonater

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med kendt overfølsomhed over for andre bisphosphonater.

#### Hjælpemidler, som behandleren skal være opmærksom på

Bondronat 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.

Forsigtighed tilrådes, når der gives bisphosphonater sammen med aminoglykosider, da begge lægemidler kan nedsætte serum-calcium i længere perioder. Man skal også være opmærksom på den mulige samtidige tilstedeværelse af hypomagnesæmi.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af ibandronsyre til gravide kvinder. Rottestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke. Bondronat bør ikke anvendes under graviditet.

#### Amning

Det vides ikke om ibandronsyre udskilles i human mælk. Studier med diende rotter har vist tilstedeværelse af små mængder ibandronsyre i mælken efter intravenøs administration. Bondronat bør ikke anvendes i ammeperioden.

#### Fertilitet

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

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

De alvorligste bivirkninger indrapporteret er anafylaktisk reaktion/shock, atypiske femurfrakturer, knoglenekrose i kæben og inflammation i øjet (se afsnit "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" og pkt. 4.4).

Behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi er hyppigst forbundet med en stigning i kropstemperatur. Mindre hyppigt er der rapporteret et fald i serum-calcium til under normalområdet (hypokalcæmi). I de fleste tilfælde krævedes ingen specifik behandling, og symptomerne fortog sig efter et par timer/dage.



Som forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser er behandlingen mest hyppigt forbundet med asteni efterfulgt af stigning i kropstemperatur og hovedpine.

#### Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser bivirkningerne i de pivotale fase III-studier (Behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi: 311 patienter behandlet med Bondronat 2 mg eller 4 mg; Forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser: 152 patienter behandlet med Bondronat 6 mg) samt bivirkninger set efter markedsføring.

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 som er rapporteret efter intravenøst administreret Bondronat**

System-organklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	Infektion	Cystitis, vaginitis, oral candidiasis			
<b>Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)</b>		Benign neoplasma i huden			
<b>Blod- og lymfesystem</b>		Anæmi, bloddyskrasi			
<b>Immunsystemet</b>				Overfølsomhed†, bronkospasme †, angioødem† anafylaktisk reaktion/shock †**	Astma-eksacerbation †
<b>Det endokrine system</b>	Parathyroidea-sygdomme				
<b>Metabolisme og ernæring</b>	Hypokalcæmi**	Hypofosfatæmi i			
<b>Psykiske forstyrrelser</b>		Søvnforstyrrelser, angst, affektlabilitet			
<b>Nervesystemet</b>	Hovedpine, svimmelhed, dysgeusi (smagsforstyrrelser)	Cerebrovaskulære forstyrrelser, nerverodslæsioner, amnesi, migræne, neuralgi, hypertoni, hyperæstesi,			

System- organklasse	Almindelig	Ikke almin- delig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
		paræstesi omkring munden, parosmi			
<b>Øjne</b>	Katarakt		Inflammation i øjet †**		
<b>Øre og labyrinth</b>		Døvhed			
<b>Hjerte</b>	Grenblok	Myokardiel iskæmi, kardio- vaskulære forstyrrelser, palpitationer			
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Pharyngitis	Lungeødem, stridor			
<b>Mave-tarm- kanalen</b>	Diarré, opkastning, dyspepsi, gastro- intestinale smerter, tandsygdomme	Gastroenteritis, gastritis, sår i munden, dysfagi, cheilitis			
<b>Lever og galdeveje</b>		Cholelithiasis			
<b>Hud og subkutane væv</b>	Hudlidelser, ekkymose	Udslæt, alopeci		Stevens- Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitis†	
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Osteoarthritis, myalgi, artralgi, ledsygdomme, knoglesmerter		Atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer	Knoglenekrose i kæben†** Knoglenekrose i den ydre øregang (klasseeffekt for bisphosphonat )†	Atypiske frakturer på lange knogler udover lårbens- knoglen
<b>Nyrer og urinveje</b>		Urinretention, nyrecyste			
<b>Det reproduktive system og mammar</b>		Pelvismerter			
<b>Almene symptomer og reaktioner på administratio- ns-stedet</b>	Pyreksi, influenza- lignende sygdom** perifere ødemer, asteni, tørst	Hypotermi			

System-organklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
<b>Under-søgelser</b>	Forhøjet gamma-GT, forhøjet kreatinin	Forhøjet basisk fosfatase i blodet, vægttab			
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>		Skader, smerter på injektionsstedet			

\*\* Se yderligere information nedenfor

† Identificeret efter markedsføring.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### *Hypokalcæmi*

Nedsat renal calcium-udskillelse kan efterfølges af et fald i serum-phosphat, men dette kræver ikke terapeutiske forholdsregler. Serum-calcium kan falde til hypokalcæmiske værdier.

##### *Influenzalignende sygdom*

En influenzalignende tilstand med feber, kuldegysninger, knogle og/eller muskelsmerter, er set. De fleste tilfælde krævedes ingen specifik behandling og symptomerne forsvandt efter et par timer/dage

##### 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 i de lange knogler (bisfosfonat-bivirkning) er fortsat meget lav.

##### Inflammation i øjet

Inflammation i øjet, 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**

Erfaring savnes vedrørende akut forgiftning ved brug af Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Eftersom både nyrer og lever i prækliniske studier er vist at være de organer, der udsættes for toksicitet ved høje doser, bør nyre- og leverfunktionen overvåges. Klinisk relevant hypokalcæmi bør korrigeres ved intravenøs administration af calciumglukonat.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Ibandronsyre hører til bisphosphonatgruppen af forbindelser, som virker specifikt på knoglerne. Den selektive virkning på knoglevævet er baseret på bisphosphonaters høje affinitet til knogleminerale. Bisphosphonater virker ved at hæmme osteoklast-aktiviteten. Virkningsmekanismen er endnu ikke klarlagt.

*In vivo* forhindrer ibandronsyre eksperimentelt-induceret knogleødelæggelse forårsaget af ophøret af den gonadale funktion, retinoider, tumorer eller tumorekstrakter. Hæmning af endogen knogleresorption er dokumenteret ved <sup>45</sup>Ca kinetikstudier og ved frigivelse af radioaktivt tetracyclin, indbygget i skelettet.

Ved doser som var betydeligt større end de farmakologisk effektive doser, havde ibandronsyre ingen effekt på mineraliseringen af knoglerne.

Knogleresorptionen ved malign sygdom karakteriseres ved en udtalt knogleresorption, som ikke modsvares af en tilsvarende knogleformation. Ibandronsyre hæmmer selektivt osteoklastaktiviteten, reducerer knogleresorptionen og mindsker herved skeletkomplikationerne ved den maligne sygdom.

#### Kliniske studier ved behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi

Kliniske studier ved malign hyperkalcæmi har vist, at ibandronsyres hæmmende virkning på tumorinduceret osteolyse og specifikt på tumorinduceret hyperkalcæmi er karakteriseret ved nedsættelse af serum-calcium og urin-calcium udskillelsen.

Inden for det anbefalede dosisinterval har kliniske studier vist responsrater, som anført i figuren med respektive konfidensintervaller for patienter, som har en udgangsværdi for albuminkorrigeret serum-calcium  $\geq 3,0$  mmol/l efter nødvendig rehydrering.

Ibandronsyre dosis	% af patienter med respons	90 % konfidens-interval
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Mediantiden for opnåelse af normokalcæmi var 4-7 dage for disse patienter og disse doser. Mediantiden for tilbagefald (tilbagevenden af albumin-korrigeret serum-calcium til mere end 3 mmol/l) var 18-26 dage.

#### Kliniske studier ved forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser

Kliniske studier hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser har vist at der er en dosisafhængig hæmmende effekt på knogleosteolysen, udtrykt ved markører for knogleresorption, og en dosisafhængig effekt på de skeletale hændelser.

Behandlingen med Bondronat 6 mg administreret intravenøst ved forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser, blev vurderet i et randomiseret, placebokontrolleret fase III-studie, som varede i 96 uger. Kvindelige patienter med brystkræft og radiologisk verificerede knoglemetastaser blev randomiseret til placebo (158 patienter) eller 6 mg Bondronat (154 patienter). Resultaterne fra dette studie er beskrevet i det følgende.

### Primære effektparametre

Det primære endepunkt i studiet var skeletal morbidity period rate (SMPR). Dette var et sammensat endepunkt, som havde følgende skeletrelaterede hændelser (SREs) inkluderet:

- knoglestrålebehandling for behandling af frakturer/truende frakturer
- knoglekirurgi for behandling af frakturer
- vertebrale frakturer
- non-vertebrale frakturer

Analysen af SMPR var tidsjusteret og tog højde for at en eller flere hændelser opstået i en enkelt 12 ugers periode, kunne være potentielt relateret. Multiple hændelser blev derfor kun talt én gang for analyseformålet. Resultaterne fra dette studie viste en signifikant fordel for intravenøs Bondronat 6 mg frem for placebo, ved reduktion af SREs målt ved den tidsjusterede SMPR ( $p=0,004$ ). Antallet af SREs var desuden signifikant reduceret ved Bondronat 6 mg ligesom der var en 40 % reduktion i risiko for en SRE i forhold til placebo (relativ risiko 0,6,  $p=0,003$ ). Effekresultaterne fremgår af tabel 2.

**Tabel 2      Effekresultater (brystkræftpatienter med metastaserende knoglesygdom)**

	Alle skeletrelaterede hændelser (SREs)		
	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-værdi
SMPR (per patientår)	1,48	1,19	$p=0,004$
Antal hændelser (per patient)	3,64	2,65	$p=0,025$
SRE relativ risiko	-	0,60	$p=0,003$

### Sekundære effektparametre

Intravenøs Bondronat 6 mg viste i sammenligning med placebo en statistisk signifikant forbedring i knoglesmertescore. Smerteniveauet var permanent under *baseline* gennem hele studiet og blev ledsaget af et signifikant reduceret forbrug af analgetika. Forringelsen i livskvalitet var signifikant mindre for Bondronat-behandlede patienter i forhold til placebo. En oversigt over de sekundære effekresultater fremgår af tabel 3.

**Tabel 3      Sekundære effekresultater (brystkræftpatienter med metastaserende knoglesygdom)**

	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-værdi
Knoglesmerte*	0,21	-0,28	$P<0,001$
Analgetika forbrug*	0,90	0,51	$p=0,083$
Livskvalitet*	-45,4	-10,3	$p=0,004$

\* Middelændring fra *baseline* til sidste evaluering

Der påvistes en tydelig nedsættelse af urinmarkørerne for knogleresorption (pyridinolin og deoxypyridinolin) hos patienterne behandlet med Bondronat, hvilket var statistisk signifikant i forhold til placebo.

I et klinisk studie med 130 patienter med metastatisk brystkræft blev sikkerheden af Bondronat sammenlignet ved infusion over 1 time i forhold til infusion over 15 minutter. Der blev ikke observeret nogen forskel i nyrefunktionens parametre. Den samlede bivirkningsprofil for ibandronsyre efter 15 minutters infusion svarede til den sikkerhedsprofil, der er set ved længere infusionstider. Der

blev heller ikke identificeret nogen nye sikkerhedsrisici ved anvendelsen af en 15 minutters infusionstid.

Der er ikke foretaget studier med en infusionstid på 15 minutter hos kræftpatienter med kreatininclearance på  $< 50$  ml/min.

*Pædiatrisk population (se pkt. 4.2 og 5.2)*

Sikkerheden og virkningen af Bondronat hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter 2 timers infusion med 2, 4 og 6 mg ibandronsyre ses farmakokinetiske parametre proportionale med dosis.

### *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. 87 % ved terapeutiske koncentrationer. Interaktioner med andre lægemidler på grund af placering er derfor usandsynlig.

### *Biotransformation*

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

### *Elimination*

Måleområdet for de tilsyneladende halveringstider er bredt og afhænger af dosis og målefølsomhed, men den tilsyneladende terminale halveringstid er generelt i området 10-60 timer. De tidlige plasma-værdier falder dog hurtigt og når 10 % af peakværdien indenfor 3 og 8 timer efter henholdsvis intravenøs og peroral administration. Der fandtes ingen systemisk akkumulation når ibandronsyre blev indgivet intravenøst én gang hver 4. uge i 48 uger til patienter med metastaserende knoglesygdom.

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 gennem nyrerne 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*

Eksponering af ibandronsyre hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion er relateret til kreatininclearance (CL<sub>cr</sub>). Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret gennemsnits CL<sub>cr</sub> = 21,2 ml/min) var dosisjusteret gennemsnits-AUC<sub>0-24t</sub> forøget med 110 % sammenlignet med raske frivillige. Det kliniske farmakologiske studie WP18551 viste følgende: Efter administration af en enkelt intravenøs dosis på 6 mg (15 minutters infusion) steg gennemsnits-AUC<sub>0-24</sub> med henholdsvis 14

% og 86 % hos patienter med let (estimeret gennemsnits-CLcr = 68,1 ml/min) og moderat (estimeret gennemsnits-CLcr = 41,2 ml/min) nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske frivillige (estimeret gennemsnits-CLcr = 120 ml/min). Gennemsnits- $C_{max}$  var ikke øget hos patienter med let nedsat nyrefunktion, og den var øget med 12 % hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med let nedsat nyrefunktion (CLcr  $\geq$  50 og  $<$  80 ml/min) er justering af dosis ikke nødvendig. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CLcr  $\geq$  30 og  $<$  50 ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (CLcr  $<$  30 ml/min), som behandles for at forebygge knoglerelaterede hændelser i forbindelse med brystkræft og knoglemetastaser, anbefales dosisjustering (se pkt. 4.2).

#### *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 gennem nyrerne, samt ved optagelse i knoglerne. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion. Da proteinbindingen for ibandronsyre desuden er ca. 87 % ved terapeutiske koncentrationer, er det ikke sandsynligt at hypoproteinæmi ved svær leversygdom medfører væsentlig øgning af frie plasmakoncentrationer.

#### *Ældre population (se pkt. 4.2)*

I en multivariat 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 findes ingen data vedrørende brugen af Bondronat til patienter under 18 år.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I de prækliniske studier blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug. Som for andre bisphosphonater, blev nyrerne identificeret som det primære målorgan for den systemiske toksicitet.

#### *Mutagenicitet/karcinogenicitet:*

Der fandtes ingen tegn på karcinogenicitet. 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 intravenøst behandlede rotter og kaniner. 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 forventet for bisphosphonatklassen. De omfatter en nedsættelse af antallet af implantationssteder, forstyrrelser af den normale fødsel (dystocia), en øgning af viscerale variationer (nyre pelvis ureter syndrom) og tandabnormaliteter på F<sub>1</sub> afkommet hos rotter.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumchlorid

Eddikesyre (99 %)

Natriumacetat

Vand til injektionsvæsker

## **6.2 Uforligeligheder**

For at undgå potentielle uforligeligheder bør Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning kun fortyndes med isotonisk natriumchlorid-infusionsvæske eller 5 % glucose-infusionsvæske.

Bondronat må ikke blandes med væsker indeholdende calcium.

## **6.3 Opbevaringstid**

5 år

Efter rekonstituering: 24 timer

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Lægemidlet kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser inden rekonstitution.

Efter rekonstituering: Opbevares ved 2 °C - 8 °C (i køleskab).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og betingelserne for opbevaring før anvendelsen brugerens ansvar, og opbevaringstiden må normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C - 8 °C, medmindre rekonstitueringen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Bondronat leveres i pakninger med 1, 5 og 10 hætteglas (6 ml hætteglas af type I glas med en brombutyl-gummiprop). 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/1/96/012/011

EU/1/96/012/012

EU/1/96/012/013

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. juni 1996

Dato for seneste fornyelse: 25. juni 2006



## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om Bondronat 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. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

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

### ***Koncentrat til infusionsvæske, opløsning***

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

Universal Farma, S.L.  
C/ El Tejido  
2 Azuqueca de Henares  
19200 Guadalajara  
Spanien

### ***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

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 må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

## **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 VEDRØRENDE 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**

Bondronat 2 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
ibandronsyre

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 2 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumacetat, natriumchlorid, eddikesyre og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Læs indlægssedlen inden brug  
Til intravenøs infusion efter fortynding

**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**

Lægemidlet kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser inden rekonstitution. Efter fortynding er infusionsopløsningen stabil i 24 timer ved 2 °C - 8 °C (i køleskab)

<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

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

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

EU/1/96/012/004

<b>13. FREMSTILLERENSBATCHNUMMER</b>
--------------------------------------

Batch

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

Receptpligtigt lægemiddel

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

Fritaget fra krav om blindskrift

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

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

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC:  
SN:  
NN:



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ**

Bondronat 2 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
ibandronsyre  
i.v. anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

2 ml

**6. ANDET**

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

Bondronat 50 mg filmovertukne tabletter  
ibandronsyre

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 50 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Tabletterne indeholder også lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertukne tabletter  
28 filmovertukne tabletter  
84 filmovertukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Tabletterne må ikke tygges, suttes eller knuses  
Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse

**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**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt

<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

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

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

EU/1/96/012/009: 28 filmovertukne tabletter  
EU/1/96/012/010: 84 filmovertukne tabletter

<b>13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER</b>
---------------------------------------

Batch

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

Receptpligtigt lægemiddel

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

bondronat 50 mg

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

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

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC:  
SN:  
NN:

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

Bondronat 50 mg filmoverttrukne tabletter  
ibandronsyre

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Man  
Tir  
Ons  
Tor  
Fre  
Lør  
Søn

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

Bondronat 6 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
ibandronsyre

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 6 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumacetat, natriumchlorid, eddikesyre og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
1 hætteglas  
5 hætteglas  
10 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Læs indlægssedlen inden brug  
Til intravenøs infusion efter fortynding

**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**

Lægemidlet kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser inden rekonstitution. Efter fortynding er infusionsopløsningen stabil i 24 timer ved 2 °C - 8 °C (i køleskab)

<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

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

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

EU/1/96/012/011: 1 hætteglas  
EU/1/96/012/012: 5 hætteglas  
EU/1/96/012/013: 10 hætteglas

<b>13. FREMSTILLERENSBATCHNUMMER</b>
--------------------------------------

Batch

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

Receptpligtigt lægemiddel

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

Fritaget fra krav om brailleskrift

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

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

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ**

Bondronat 6 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
ibandronsyre  
i.v. anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

6 ml

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Bondronat 2 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning ibandronsyre**

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få 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 Bondronat
3. Sådan får du Bondronat
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Bondronat indeholder det aktive stof ibandronsyre, som tilhører en gruppe af lægemidler kaldet bisphosphonater.

Bondronat er til voksne og bliver ordineret til dig, hvis du har brystkræft, som har spredt sig til dine knogler (kaldet knoglemetastaser).

- Det hjælper med at forebygge knoglebrud
- Det hjælper med at forebygge andre knogleproblemer, som kan kræve operation eller strålebehandling.

Bondronat kan også blive ordineret, hvis du har forhøjet indhold af kalk i blodet som følge af en svulst.

Bondronat virker ved at nedsætte den mængde kalk, som mistes fra knoglerne. Det modvirker at dine knogler bliver svagere.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at få Bondronat**

##### **Du må ikke få Bondronat:**

- hvis du er allergisk over for ibandronsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i Bondronat (angivet i punkt 6)
- hvis du har eller nogensinde har haft lavt kalkindhold i blodet.

Du må ikke få denne medicin, hvis noget af ovenstående passer på dig. Hvis du er i tvivl, så kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du får Bondronat.

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

En bivirkning kaldet knoglenekrose i kæben (skader på knoglen i kæben) er blevet rapporteret meget sjældent i post-marketing perioden hos patienter ved behandling med Bondronat for kræft-relateret forhold. Knoglenekrose i kæben kan også forekomme efter behandlingen med Bondronat er stoppet.

Det er vigtigt at forsøge at forhindre knoglenekrose i kæben i at udvikle sig, da 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.

Før du modtager behandlingen, fortæl din læge eller sygeplejerske, hvis:

- du har problemer med din mund og tænder, såsom dårlig mundhygiejne, tandkødssygdom eller en planlagt tandudtrækning
- du ikke modtager regelmæssig tandpleje eller ikke har været til kontrol i lang tid
- du er ryger (dette kan øge risikoen for tandproblemer)
- du tidligere har været i behandling med biphosphat (andvendes til at behandle eller forbygge knogtelidelser)
- du tager steroider (såsom prednisolon eller dexamethasone)
- du har kræft.

Din læge kan bede dig om at gennemgå et tandeftersyn før du starter med Bondronat-behandling.

Mens du er i behandling bør du opretholde en god mundhygiejne (herunder regelmæssig tandbørstning) og få foretaget rutinemæssig tandeftersyn. Hvis du bruger proteser bør du sørge for, at de passer ordentligt.

Informér 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 Bondronat.

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.

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.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du får Bondronat:

- hvis du er allergisk over for andre biphosphonater
- hvis du har forhøjet eller nedsat indhold af vitamin D, kalk eller andre mineraler i blodet
- hvis du har problemer med nyrerne
- 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/vejrtrækningsbesvær, følelse af at halsen snørrer 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**

Bondronat må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Bondronat**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette skyldes at Bondronat kan påvirke den måde anden medicin virker på, ligesom anden medicin kan påvirke den måde, hvorpå Bondronat virker.

**Fortæl især lægen eller apotekspersonalet**, hvis du får injektioner af en type antibiotika der kaldes 'aminoglykosider' såsom gentamicin. Aminoglykosider og Bondronat kan begge nedsætte mængden af kalk i dit blod.

### **Graviditet og amning**

Du må ikke få Bondronat, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, eller hvis du 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 Bondronat ikke eller kun i ubetydelig grad påvirker din evne til at køre bil og betjene maskiner. Tal med din læge først, hvis du vil køre bil eller arbejde med maskiner.

**Bondronat indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.**

## **3. Sådan får du Bondronat**

### **Når du får denne medicin**

- Du får som regel Bondronat af en læge eller sygeplejerske, som har erfaring med behandling af kræft
- det bliver givet som infusion i en blodåre.

Lægen kan vælge at tage regelmæssige blodprøver, mens du er i behandling med Bondronat, for at undersøge, om du får den rigtige mængde medicin.

### **Hvor meget skal der gives**

Lægen vil bedømme, hvor meget Bondronat du skal have afhængigt af din sygdom.

Hvis du lider af brystkræft, som har spredt sig til dine knogler, er den anbefalede dosis 3 hætteglas (6 mg) hver 3.-4. uge, givet som infusion i en blodåre i løbet af mindst 15 minutter.

Hvis du har forhøjet indhold af kalk i blodet som følge af en svulst, er den anbefalede dosis 1 hætteglas (2 mg) én gang eller 2 hætteglas (4 mg) én gang, afhængig af sværhedsgraden af din sygdom. Medicinen skal gives som infusion i en blodåre i løbet af 2 timer. Gentagen dosering kan overvejes, hvis der ses utilstrækkelig effekt, eller hvis din sygdom kommer igen.

Lægen kan vælge at justere din dosis og den tid, den intravenøse infusion tager, hvis du har nyreproblemer.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden 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)

- 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

- kløe, hævelse af ansigt, læber, tunge og hals med vejrtrækningsproblemer. Du kan have fået en alvorlig allergisk reaktion, som kan være livstruende (se punkt 2)
- svære hudreaktioner.

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- astmaanfald.

## **Andre bivirkninger**

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

- influenzalignende symptomer herunder feber, rysten og skælven, ubehag, træthed, knoglesmerter samt smerter i muskler og led. Disse symptomer vil oftest forsvinde i løbet af et par timer eller dage. Tal med sundhedspersonalet eller lægen, hvis en eller flere af bivirkningerne forværres eller varer mere end et par dage
- feber
- mavesmerter, fordøjelsesbesvær, kvalme, opkastning eller diarré (løs mave)
- lavt indhold af kalk eller fosfat i blodet
- ændringer i blodprøveresultater såsom gamma-glutamyltransferase eller kreatinin
- hjerteproblem kaldet grenblok
- smerter i knogler eller muskler
- hovedpine, svimmelhed eller svaghedsfølelse
- tørst, ømhed i halsen, smagsforstyrrelser
- hævede ben eller fødder
- ledsmerter, ledbetændelse eller andre ledproblemer
- problemer med biskjoldbruskkirtlen
- blå mærker
- infektioner
- øjensygdom kaldet grå stær
- hudproblemer
- tandproblemer.

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos færre end 1 ud af 100 behandlede)

- rysten eller skælven
- nedsat kropstemperatur (hypotermi)
- tilstand som påvirker blodkarrerne i din hjerne kaldet cerebrovaskulær forstyrrelse (slagtilfælde eller hjerneblødning)
- problemer med hjerte og kredsløb (inklusive hjertebanken, hjertetilfælde, forhøjet blodtryk og åreknuder)
- ændringer i blodcellerne (blodmangel)
- høj koncentration af alkalisk fosfatase i blodet
- ophobning af væske og hævelse (lymfødem)
- væske i lungerne
- maveproblemer, såsom mave-tarmkatar eller mavekatar
- galdesten
- vandladningsstop, blærebetændelse
- migræne
- nervesmerter, nerverodslæsioner
- døvhed
- øget følsomhed for lyd, berøring eller smag eller ændringer i lugtesans
- synkebesvær
- mundsår, hævede læber (læbebetændelse), trøske
- kløe eller prikken i huden omkring munden
- bækkenmerter, udflåd, kløe eller smerter i vagina
- en godartet svulst i huden

- hukommelsestab
- søvnproblemer, angst, følelsesmæssig ustabilitet eller humørsvingninger
- hudkløe
- hårtab
- skader eller smerte på injektionsstedet
- vægttab
- cyste i nyre (væskefyldte blærer i nyre).

### **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](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn
- Du må ikke få lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned
- Efter fortynding er infusionsvæsken holdbar i 24 timer ved 2 °C - 8 °C (i køleskab)
- Du må ikke få lægemidlet, hvis du bemærker, at infusionsvæsken ikke er klar, eller hvis den indeholder partikler.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Bondronat indeholder:**

- Aktivt stof: ibandronsyre. Et hætteglas med 2 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 2 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat)
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, eddikesyre, natriumacetat og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningstørrelser**

Bondronat er en farveløs, klar opløsning. Bondronat findes i pakninger indeholdende 1 hætteglas (2 ml hætteglas af glas type I med en brombutyl-gummiplap).

### **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

Eller

Universal Farma, S.L.  
C/ El Tejido  
2 Azuqueca de Henares  
19200 Guadalajara  
Spanien

**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

#### **Dosering: Forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser**

Den anbefalede dosis ved forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser er 6 mg administreret intravenøst hver 3-4. uge. Dosis skal infunderes over mindst 15 minutter.

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

For patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 50$  og  $< 80$  ml/min) kræves ingen dosisjustering. For patienter med brystkræft og knoglemetastaser med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min), som behandles for at forebygge knoglerelaterede hændelser, skal følgende dosisrekommendationer følges:

Kreatininclearance (ml/min)	Dosis	Infusionsvolumen <sup>1</sup> og infusionstid <sup>2</sup>
$\geq 50$ CLcr $< 80$	6 mg (6 ml koncentrat til infusionsvæske)	100 ml over 15 minutter
$\geq 30$ CLcr $< 50$	4 mg (4 ml koncentrat til infusionsvæske)	500 ml over 1 time
$< 30$	2 mg (2 ml koncentrat til infusionsvæske)	500 ml over 1 time

<sup>1</sup> 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionsvæske

<sup>2</sup> Administration hver 3. til 4. uge

Der er ikke foretaget studier med en infusionstid på 15 minutter hos kræftpatienter med kreatininclearance  $< 50$  ml/min.

#### **Dosering: Behandling af tumor-induceret hyperkalcæmi**

Bondronat administreres sædvanligvis på et hospital. Dosis bestemmes af lægen efter overvejelse af følgende faktorer.

Forud for behandling med Bondronat, bør patienten være tilfredsstillende hydreret med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid. Der skal tages hensyn til hvor alvorlig hyperkalcæmien er samt til tumortype. Hos de fleste patienter med alvorlig hyperkalcæmi (albuminkorrigeret serum-calcium\*  $\geq 3$  mmol/l eller  $\geq 12$  mg/dl), vil 4 mg være passende som enkelt dosis. Hos patienter med moderat hyperkalcæmi (albuminkorrigeret serum-calcium  $< 3$  mmol/l eller  $< 12$  mg/dl) er 2 mg en effektiv dosis. Den højeste dosis anvendt i kliniske studier var 6 mg, men den dosis øger ikke virkningen.

\* Bemærk at albuminkorrigerede serum-calciumkoncentrationer beregnes på følgende måde:

$$\text{Albuminkorrigeret serum-calcium (mmol/l)} = \text{Serum-calcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

**Eller**

$$\text{Albuminkorrigeret serum-calcium (mg/dl)} = \text{Serum-calcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

Man konverterer albuminkorrigeret serum-calcium fra mmol/l til mg/dl ved at multiplicere med 4.

I de fleste tilfælde kan en forhøjet serum-calcium værdi reduceres til normal værdi i løbet af 7 dage. Mediantiden for tilbagefald (tilbagevendende stigning af serum albuminkorrigeret serum-calcium til over 3 mmol/l) var 18-19 dage for doserne 2 mg og 4 mg. Mediantiden for tilbagefald var 26 dage med en dosis på 6 mg.

## **Dosering og indgivelsesmåde**

Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning skal gives som en intravenøs infusion.

Til dette formål skal hætteglassenes indhold anvendes på følgende måde:

- Forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser – tilsættes til 100 ml isotonisk natriumchlorid-infusionsvæske eller 100 ml 5 % glucoseinfusionsvæske og infunderes over mindst 15 minutter. Se også afsnittet ovenfor vedrørende dosering af patienter med nedsat nyrefunktion
- Behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi – tilsættes til 500 ml isotonisk natriumchloridinfusionsvæske eller 500 ml 5 % glucoseinfusionsvæske og infunderes over 2 timer.

### **Bemærk:**

For at undgå potentielle uforligeligheder, skal Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning kun blandes med isotonisk natriumchlorid eller med 5 % glucoseinfusionsvæske. Opløsninger indeholdende calcium må ikke blandes med Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Fortyndede opløsninger er til engangsbrug. Kun klare opløsninger uden partikler må anvendes.

Det anbefales at opløsningen anvendes straks efter fortynding (se pkt. 5 i denne indlægsseddel ”**Opbevaring**”).

Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning skal efter fortynding gives som en intravenøs infusion. Det skal omhyggeligt sikres, at Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning ikke administreres som intra-arterielt eller paravenøst, da det kan forårsage vævsskade.

## **Anvendeshyppighed**

Til behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi skal Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning generelt gives som en enkelt infusion.

Ved forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser gentages Bondronat infusionen med 3-4 ugers intervaller.

## **Behandlingsvarighed**

Et begrænset antal patienter (50 patienter) har fået to infusioner mod hyperkalcæmi. Gentagen behandling kan overvejes i tilfælde med tilbagevendende hyperkalcæmi eller utilstrækkelig behandlingseffekt.

Til patienter med brystkræft og knoglemetastaser skal Bondronat infusionen gives hver 3-4 uge. I kliniske studier har behandlingen været fortsat i op til 96 uger.

## **Overdosis**

Indtil nu foreligger der ingen erfaringer med akut forgiftning med Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Da man i studier med dyr med høje doser har konstateret, at både nyrerne og leveren er målorganer for toksiciteten, bør nyre- og leverfunktion overvåges.

Klinisk relevant hypokalcæmi (meget lav calciumkoncentration i blodet) skal korrigeres med en intravenøs administration af calciumgluconat.



## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Bondronat 50 mg fillovertrukne 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 Bondronat 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 Bondronat
3. Sådan skal du tage Bondronat
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Bondronat indeholder det aktive stof ibandronsyre, som tilhører en gruppe af lægemidler kaldet bisphosphonater.

Bondronat er til voksne og bliver ordineret til dig, hvis du har brystkræft, som har spredt sig til dine knogler (kaldet knoglemetastaser).

- Det hjælper med at forebygge knoglebrud
- Det hjælper med at forebygge andre knogleproblemer, som kan kræve operation eller strålebehandling.

Bondronat virker ved at nedsætte den mængde kalk, som mistes fra knoglerne. Det modvirker at dine knogler bliver svagere.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Bondronat**

##### **Tag ikke Bondronat**

- hvis du er allergisk over for ibandronsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i Bondronat (angivet i punkt 6)
- hvis du har 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 nogensinde har haft lavt kalkindhold i blodet.

Tag ikke denne medicin, hvis noget af ovenstående passer på dig. Hvis du er i tvivl, så kontakt lægen eller apotekspersonalet, inden du tager Bondronat.

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

En bivirkning kaldet knoglenekrose i kæben (skader på knoglen i kæben) er blevet rapporteret meget sjældent i post-marketing perioden hos patienter ved behandling med Bondronat for kræft-relateret forhold. Knoglenekrose i kæben kan også forekomme efter behandlingen med Bondronat er stoppet.

Det er vigtigt at forsøge at forhindre knoglenekrose i kæben i at udvikle sig, da 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.

Før du modtager behandlingen, fortæl din læge eller sygeplejerske, hvis:

- du har problemer med din mund og tænder, såsom dårlig mundhygiejne, tandkødssygdom eller en planlagt tandudtrækning
- du ikke modtager regelmæssig tandpleje eller ikke har været til kontrol i lang tid
- du er ryger (dette kan øge risikoen for tandproblemer)
- du tidligere har været i behandling med biphosphat (andvendes til at behandle eller forbygge knoglelidelser)
- du tager steroider (såsom prednisolon eller dexamethasone)
- du har kræft.

Din læge kan bede dig om at gennemgå et tandeftersyn før du starter med Bondronat-behandling.

Mens du er i behandling bør du opretholde en god mundhygiejne (herunder regelmæssig tandbørstning) og få foretaget rutinemæssig tandeftersyn. Hvis du bruger proteser bør du sørge for, at de passer ordentligt.

Informér 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 Bondronat.

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.

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.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Bondronat:

- hvis du er allergisk over for andre biphosphonater
- hvis du har synkebesvær eller fordøjelsesbesvær
- hvis du har forhøjet eller nedsat indhold af vitamin D eller andre mineraler i blodet
- hvis du har problemer med nyrerne.

Der kan forekomme irritation, inflammation (betændelseslignende tilstand) 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 Bondronat. Hvis du udvikler disse symptomer, skal du stoppe med at tage Bondronat og straks kontakte din læge (se punkt 3 og 4).

### **Børn og unge**

Bondronat må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Bondronat**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette skyldes at Bondronat kan påvirke den måde anden medicin virker på, ligesom anden medicin kan påvirke den måde, hvorpå Bondronat virker.

**Fortæl især din læge eller apoteketspersonalet,** hvis du tager noget af nedenstående medicin:

- kosttilskud indeholdende kalk, magnesium, jern eller aluminium
- acetylsalicylsyre, non-steroid anti-inflammatoriske stoffer kaldet NSAID'er, såsom ibuprofen eller naproxen. Det er fordi NSAID'er og Bondronat begge kan irritere din mave-tarmkanal

- injektioner af en type antibiotika der kaldes 'aminoglykosider' såsom gentamicin. Aminoglykosider og Bondronat kan begge nedsætte mængden af kalk i dit blod.

Indtagelse af medicin, som reducerer mængden af mavesyre, såsom cimetidin og ranitidin, kan give let forøget effekt af Bondronat.

### **Brug af Bondronat sammen med mad og drikke**

Tag ikke Bondronat sammen med mad eller andre drikkevarer end vand, da Bondronat virker mindre effektivt, hvis det tages sammen med mad og drikke (se punkt 3).

Indtag Bondronat mindst 6 timer efter, at du sidst har spist, drukket eller taget nogen form for anden medicin, vitaminer og mineraler eller kosttilskud (f.eks. produkter, der indeholder kalk (mælk), aluminium, magnesium og jern) andet end vand. Efter indtagelse af tabletten skal du vente mindst 30 minutter, før du indtager mad, drikke, anden medicin, vitaminer og mineraler eller kosttilskud (se punkt 3).

### **Graviditet og amning**

Du må ikke få Bondronat, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, eller hvis du ammer. Tal med din læge eller apoteketspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du kan køre bil og betjene maskiner, da det forventes at Bondronat ikke eller kun i ubetydelig grad påvirker din evne til at køre bil og betjene maskiner. Tal med din læge først, hvis du vil køre bil eller arbejde med maskiner.

### **Bondronat 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 lider af galactoseintolerans, LAPP lactasemangel eller har problemer med glucose/galaktose optagelse).

## **3. Sådan skal du tage Bondronat**

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apoteketspersonalet.

Indtag Bondronat mindst 6 timer efter, at du sidst har spist, drukket eller taget nogen form for anden medicin, vitaminer og mineraler eller kosttilskud andet end vand. Vand med et højt kalkindhold bør ikke bruges. Hvis der er usikkerhed omkring et eventuelt for højt kalkindhold i postevandet, anbefales det at bruge vand på flaske med et lavt mineralindhold.

Din læge kan vælge at tage regelmæssige blodprøver, mens du er i behandling med Bondronat. Dette er for at undersøge, om du får den rigtige mængde medicin.

### **Når du tager denne medicin**

Det er vigtigt, at du tager Bondronat på det rigtige tidspunkt og på den rigtige måde. Det er fordi, der kan forekomme irritation, betændelse eller sår dannelse i spiserøret.

Du kan mindske risikoen for at dette forekommer ved at gøre følgende:

- Tag din tablet så snart du står op om morgenen, før du spiser noget, drikker noget eller tager nogen form for medicin, vitaminer og mineraler eller kosttilskud
- Tag din tablet med et stort glas vand (ca. 200 ml). Indtag ikke tabletten med andet end almindeligt vand

- Synk tabletten hel. Lad være med at tygge, sutte eller knuse tabletten. Lad ikke tabletten opløses i munden
- Efter indtagelse af tabletten skal du vente mindst 30 minutter. Derefter kan du indtage dagens første mad og drikke samt tage medicin, vitaminer og mineraler eller kosttilskud
- Du skal indtage tabletten i oprejst stilling (siddende eller stående) og forblive oprejst i den næste time (60 minutter) efter, at du har taget din tablet. Hvis du ikke forbliver oprejst, kan noget af medicinen løbe tilbage i spiserøret.

#### **Hvor meget skal du tage**

Den sædvanlige dosis Bondronat er én tablet dagligt. Hvis du lider af nyreproblemer, kan din læge vælge at nedsætte dosis til én tablet hver anden dag (i tilfælde af moderat nyresygdom) eller til én tablet om ugen (i tilfælde af alvorlig nyresygdom).

#### **Hvis du har taget for meget Bondronat**

Tal straks med en læge eller tag på skadestuen med det samme, hvis du har indtaget for mange tabletter. Drik et helt glas mælk inden du kører. Fremkald ikke opkastning, og læg dig ikke ned.

#### **Hvis du har glemt at tage Bondronat**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis du tager én tablet hver dag, spring da den glemte tablet over og fortsæt som normalt den næste dag. Hvis du tager én tablet hver anden dag eller én gang om ugen, spørg da din læge eller apoteketspersonalet til råds.

#### **Hvis du holder op med at tage Bondronat**

Det er vigtigt, at du anvender Bondronat så længe, din læge har ordineret det. Bondronat kan kun afhjælpe din tilstand så længe, du fortsætter med at anvende det.

Spørg lægen eller på apoteketspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **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:**

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

- kvalme, halsbrand eller ubehag ved at synke (betændelse i spiserøret).

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

- stærke mavesmerter. Dette kan være tegn på, at du har et blødende sår i den første del af tarmen (tolvfingertarmen), eller at mavens slimhinde er betændt (gastritis).

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

- 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

- kløe, hævelse af ansigt, læber, tunge og hals med vejrtrækningsproblemer. Du kan have fået en alvorlig allergisk reaktion, som kan være livstruende
- svære hudreaktioner.

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- astmaanfald.

### Andre bivirkninger

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

- mavesmerter, fordøjelsesbesvær
- lavt indhold af kalk i blodet
- svaghedsfølelse.

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

- brystmerter
- kløe eller prikken i huden
- influenzalignende symptomer, følelse af utilpashed eller smerte
- mundtørhed, mærkelig smag i munden eller synkebesvær
- blodmangel
- forhøjet koncentration i blodet af urinsyre eller hormoner fra biskjoldbruskkirtlen.

### 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](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned
- Opbevar lægemidlet i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt
- 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

### Bondronat indeholder:

- Aktivt stof: ibandronsyre. Hver filmovertrukken tablet indeholder 50 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

Øvrige indholdsstoffer:

- Tabletkerne: lactosemonohydrat, povidon, mikrokrystallinsk cellulose, crospovidon, stearinsyre, silica, kolloid, vandfri
- Tabletovertræk: hypromellose, titandioxid (E171), talcum, macrogol 6.000.

### Udseende og pakningstørrelser

De filmovertrukne tabletter er aflange og hvide til råhvide mærket L2/IT. De fås i pakninger med 28 eller 84 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/>

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Bondronat 6 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning ibandronsyre**

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få 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 Bondronat
3. Sådan får du Bondronat
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Bondronat indeholder det aktive stof ibandronsyre, som tilhører en gruppe af lægemidler kaldet bisphosphonater.

Bondronat er til voksne og bliver ordineret til dig, hvis du har brystkræft, som har spredt sig til dine knogler (kaldet knoglemetastaser).

- Det hjælper med at forebygge knoglebrud
- Det hjælper med at forebygge andre knogleproblemer, som kan kræve operation eller strålebehandling.

Bondronat kan også blive ordineret, hvis du har forhøjet indhold af kalk i blodet som følge af en svulst.

Bondronat virker ved at nedsætte den mængde kalk, som mistes fra knoglerne. Det modvirker at dine knogler bliver svagere.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at få Bondronat**

##### **Du må ikke få Bondronat:**

- hvis du er allergisk over for ibandronsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i Bondronat (angivet i punkt 6)
- hvis du har eller nogensinde har haft lavt kalkindhold i blodet.

Du må ikke få denne medicin, hvis noget af ovenstående passer på dig. Hvis du er i tvivl, så kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du får Bondronat.

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

En bivirkning kaldet knoglenekrose i kæben (skader på knoglen i kæben) er blevet rapporteret meget sjældent i post-marketing perioden hos patienter ved behandling med Bondronat for kræft-relateret forhold. Knoglenekrose i kæben kan også forekomme efter behandlingen med Bondronat er stoppet.

Det er vigtigt at forsøge at forhindre knoglenekrose i kæben i at udvikle sig, da 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.

Før du modtager behandlingen, fortæl din læge eller sygeplejerske, hvis:

- du har problemer med din mund og tænder, såsom dårlig mundhygiejne, tandkødssygdom eller en planlagt tandudtrækning
- du ikke modtager regelmæssig tandpleje eller ikke har været til kontrol i lang tid
- du er ryger (dette kan øge risikoen for tandproblemer)
- du tidligere har været i behandling med biphosphat (andvendes til at behandle eller forbygge knogtelidelser)
- du tager steroider (såsom prednisolon eller dexamethasone)
- du har kræft.

Din læge kan bede dig om at gennemgå et tandeftersyn før du starter med Bondronat-behandling.

Mens du er i behandling bør du opretholde en god mundhygiejne (herunder regelmæssig tandbørstning) og få foretaget rutinemæssig tandeftersyn. Hvis du bruger proteser bør du sørge for, at de passer ordentligt.

Informér 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 Bondronat.

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.

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.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du får Bondronat:

- hvis du er allergisk over for andre biphosphonater
- hvis du har forhøjet eller nedsat indhold af vitamin D, kalk eller andre mineraler i blodet
- hvis du har problemer med nyrerne
- 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/vejrtrækningsbesvær, følelse af at halsen snørres 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**

Bondronat må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Bondronat**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette skyldes at Bondronat kan påvirke den måde anden medicin virker på, ligesom anden medicin kan påvirke den måde, hvorpå Bondronat virker.

**Fortæl især lægen eller apotekspersonalet**, hvis du får injektioner af en type antibiotika, der kaldes 'aminoglykosider' såsom gentamicin. Aminoglykosider og Bondronat kan begge nedsætte mængden af kalk i dit blod.



### **Graviditet og amning**

Du må ikke få Bondronat, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, eller hvis du 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 Bondronat ikke eller kun i ubetydelig grad påvirker din evne til at køre bil og betjene maskiner. Tal med lægen først, hvis du vil køre bil eller arbejde med maskiner.

**Bondronat indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.**

## **3. Sådan får du Bondronat**

### **Når du får denne medicin**

- Du får som regel Bondronat af en læge eller sygeplejerske, som har erfaring med behandling af kræft
- Det bliver givet som infusion i en blodåre.

Lægen kan vælge at tage regelmæssige blodprøver, mens du er i behandling med Bondronat, for at undersøge, om du får den rigtige mængde medicin.

### **Hvor meget skal der gives**

Lægen vil bedømme, hvor meget Bondronat du skal have afhængigt af din sygdom.

Hvis du lider af brystkræft, som har spredt sig til dine knogler, er den anbefalede dosis 1 hætteglas (6 mg) hver 3.-4. uge, givet som infusion i en blodåre i løbet af mindst 15 minutter.

Hvis du har forhøjet indhold af kalk i blodet som følge af en svulst, er den anbefalede dosis 2 mg én gang eller 4 mg én gang, afhængig af sværhedsgraden af din sygdom. Medicinen skal gives som infusion i en blodåre i løbet af 2 timer. Gentagen dosering kan overvejes, hvis der ses utilstrækkelig effekt, eller hvis din sygdom kommer igen.

Lægen kan vælge at justere din dosis og den tid, den intravenøse infusion tager, hvis du har nyreproblemer.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden 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)

- 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

- kløe, hævelse af ansigt, læber, tunge og hals med vejrtrækningsproblemer. Du kan have fået en alvorlig allergisk reaktion, som kan være livstruende (se punkt 2)
- svære hudreaktioner.

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- astmaanfald.

## **Andre bivirkninger**

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

- influenzalignende symptomer herunder feber, rysten og skælven, ubehag, træthed, knoglesmerter samt smerter i muskler og led. Disse symptomer vil oftest forsvinde i løbet af et par timer eller dage. Tal med sundhedspersonalet eller lægen, hvis en eller flere af bivirkningerne forværres eller varer mere end et par dage
- feber
- mavesmerter, fordøjelsesbesvær, kvalme, opkastning eller diarré (løs mave)
- lavt indhold af kalk eller fosfat i blodet
- ændringer i blodprøveresultater såsom gamma-glutamyltransferase eller kreatinin
- hjerteproblem kaldet grenblok
- smerter i knogler eller muskler
- hovedpine, svimmelhed eller svaghedsfølelse
- tørst, ømhed i halsen, smagsforstyrrelser
- hævede ben eller fødder
- ledsmerter, ledbetændelse eller andre ledproblemer
- problemer med biskjoldbruskkirtlen
- blå mærker
- infektioner
- øjensygdom kaldet grå stær
- hudproblemer
- tandproblemer.

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos færre end 1 ud af 100 behandlede):

- rysten eller skælven
- nedsat kropstemperatur (hypotermi)
- tilstand som påvirker blodkarrerne i din hjerne kaldet cerebrovaskulær forstyrrelse (slagtilfælde eller hjerneblødning)
- problemer med hjerte og kredsløb (inklusive hjertebanken, hjertetilfælde, forhøjet blodtryk og åreknuder)
- ændringer i blodcellerne (blodmangel)
- høj koncentration af alkalisk fosfatase i blodet
- ophobning af væske og hævelse (lymfødem)
- væske i lungerne
- maveproblemer, såsom mave-tarmkatar eller mavekatar
- galdesten
- vandladningsstop, blærebetændelse
- migræne
- nervesmerter, nerverodslæsioner
- døvhed
- øget følsomhed for lyd, berøring eller smag eller ændringer i lugtesans
- synkebesvær
- mundsår, hævede læber (læbebetændelse), trøske
- kløe eller prikken i huden omkring munden
- bækkenmerter, udflåd, kløe eller smerter i vagina
- en godartet svulst i huden

- hukommelsestab
- søvnproblemer, angst, følelsesmæssig ustabilitet eller humørsvingninger
- hudkløe
- hårtab
- skader eller smerte på injektionsstedet
- vægttab
- cyste i nyre (væskefyldte blærer i nyre).

### **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 \[Appendiks V\]\(#\)](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn
- Du må ikke få lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned
- Efter fortynding er infusionsvæsken holdbar i 24 timer ved 2 °C - 8 °C (i køleskab)
- Du må ikke få lægemidlet, hvis du bemærker, at opløsningen ikke er klar, eller hvis den indeholder partikler.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Bondronat indeholder:**

- Aktivt stof: ibandronsyre. Et hætteglas med 6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 6 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat)
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, eddikesyre, natriumacetat og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningstørrelser**

Bondronat er en farveløs, klar opløsning. Bondronat findes i pakninger indeholdende 1, 5 eller 10 hætteglas (6 ml hætteglas af glas type I med en brombutyl gummiprop). 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

Eller

Universal Farma, S.L.  
C/ El Tejido  
2 Azuqueca de Henares  
19200 Guadalajara  
Spanien

**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**

### **Dosering: Forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser**

Den anbefalede dosis ved forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser er 6 mg administreret intravenøst hver 3-4. uge. Dosis skal infunderes over mindst 15 minutter

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

For patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 50$  og  $< 80$  ml/min) kræves ingen dosisjustering. For patienter med brystkræft og knoglemetastaser med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min), som behandles for at forebygge knoglerelaterede hændelser, skal følgende dosisrekommendationer følges:

Kreatininclearance (ml/min)	Dosis	Infusionsvolumen <sup>1</sup> og infusionstid <sup>2</sup>
$\geq 50$ CLcr $< 80$	6 mg (6 ml koncentrat til infusionsvæske)	100 ml over 15 minutter
$\geq 30$ CLcr $< 50$	4 mg (4 ml koncentrat til infusionsvæske)	500 ml over 1 time
$< 30$	2 mg (2 ml koncentrat til infusionsvæske)	500 ml over 1 time

<sup>1</sup> 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionsvæske

<sup>2</sup> Administration hver 3. til 4. uge

Der er ikke foretaget studier med en infusionstid på 15 minutter hos kræftpatienter med kreatininclearance  $< 50$  ml/min.

### **Dosering: Behandling af tumor-induceret hyperkalcæmi**

Bondronat administreres sædvanligvis på et hospital. Dosis bestemmes af lægen efter overvejelse af følgende faktorer.

Forud for behandling med Bondronat, bør patienten være tilfredsstillende hydreret med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid. Der skal tages hensyn til hvor alvorlig hyperkalcæmien er samt til tumortype. Hos de fleste patienter med alvorlig hyperkalcæmi (albuminkorrigeret serum-calcium\*  $\geq 3$  mmol/l eller  $\geq 12$  mg/dl), vil 4 mg være passende som enkelt dosis. Hos patienter med moderat hyperkalcæmi (albuminkorrigeret serum-calcium  $< 3$  mmol/l eller  $< 12$  mg/dl) er 2 mg en effektiv dosis. Den højeste dosis anvendt i kliniske studier var 6 mg, men den dosis øger ikke virkningen.

\* Bemærk at albuminkorrigerede serum-calciumkoncentrationer beregnes på følgende måde:

Albuminkorrigeret serum-calcium = Serum-calcium (mmol/l) -  $[0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$   
(mmol/l)

**Eller**

Albuminkorrigeret serum-calcium = Serum-calcium (mg/dl) +  $0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$   
(mg/dl)

Man konverterer albuminkorrigeret serum-calcium fra mmol/l til mg/dl ved at multiplicere med 4.

I de fleste tilfælde kan en forhøjet serum-calcium værdi reduceres til normal værdi i løbet af 7 dage. Mediantiden for tilbagefald (tilbagevendende stigning af serum albuminkorrigeret serum-calcium til over 3 mmol/l) var 18-19 dage for doserne 2 mg og 4 mg. Mediantiden for tilbagefald var 26 dage med en dosis på 6 mg.

## **Dosering og indgivelsesmåde**

Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning skal gives som en intravenøs infusion.

Til dette formål skal hætteglassenes indhold anvendes på følgende måde:

- Forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser – tilsættes til 100 ml isotonisk natriumchlorid-infusionsvæske eller 100 ml 5 % glucoseinfusionsvæske og infunderes over mindst 15 minutter. Se også afsnittet ovenfor vedrørende dosering af patienter med nedsat nyrefunktion
- Behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi – tilsættes til 500 ml isotonisk natriumchloridinfusionsvæske eller 500 ml 5 % glucoseinfusionsvæske og infunderes over 2 timer.

### **Bemærk:**

For at undgå potentielle uforlideligheder, skal Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning kun blandes med isotonisk natriumchlorid eller med 5 % glucoseinfusionsvæske. Opløsninger indeholdende calcium må ikke blandes med Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Fortyndede opløsninger er til engangsbrug. Kun klare opløsninger uden partikler må anvendes.

Det anbefales at opløsningen anvendes straks efter fortynding (se pkt. 5 i denne indlægsseddel 'Opbevaring').

Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning skal efter fortynding gives som en intravenøs infusion. Det skal omhyggeligt sikres, at Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning ikke administreres som intra-arterielt eller paravenøst, da det kan forårsage vævsskade.

## **Anvendeshyppighed**

Til behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi skal Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning generelt gives som en enkelt infusion.

Ved forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser gentages Bondronat infusionen med 3-4 ugers intervaller.

## **Behandlingsvarighed**

Et begrænset antal patienter (50 patienter) har fået to infusioner mod hyperkalcæmi. Gentagen behandling kan overvejes i tilfælde med tilbagevendende hyperkalcæmi eller utilstrækkelig behandlingseffekt.

Til patienter med brystkræft og knoglemetastaser skal Bondronat infusionen gives hver 3-4 uge. I kliniske studier har behandlingen været fortsat i op til 96 uger.

## **Overdosis**

Indtil nu foreligger der ingen erfaringer med akut forgiftning med Bondronat koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Da man i studier med dyr med høje doser har konstateret, at både nyrerne og leveren er målorganer for toksiciteten, bør nyre- og leverfunktion overvåges.

Klinisk relevant hypokalcæmi (meget lav calciumkoncentration i blodet) skal korrigeres med en intravenøs administration af calciumgluconat.