

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bonviva 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg ibandroninezuur (als natriummonohydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Bevat 154,6 mg watervrij lactose (overeenkomend met 162,75 mg lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte tot gebroken witte filmomhulde tabletten met een langwerpige vorm en met op de ene kant de markering “BNVA” en op de andere kant de markering “150”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico op fracturen (zie rubriek 5.1).

Een reductie van het risico op vertebrale fracturen is aangetoond; de effectiviteit bij femurhalsfracturen is niet vastgesteld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is één 150 mg filmomhulde tablet per maand. De tablet dient bij voorkeur elke maand op dezelfde datum ingenomen te worden.

Bonviva dient ingenomen te worden na een nacht vasten (ten minste 6 uur) en 1 uur vóór het eerste voedsel of het eerste drinken (anders dan water) van de dag (zie rubriek 4.5) en voordat andere orale geneesmiddelen of supplementen (inclusief calcium) ingenomen worden:

Indien een dosis vergeten is, dient de patiënt geïnstrueerd te worden om 1 tablet Bonviva 150 mg in te nemen de ochtend nadat de vergeten dosis werd herinnerd, tenzij de periode tot de volgende geplande dosis 7 dagen of minder is.

Patiënten dienen vervolgens hun dosis eens per maand in te nemen op de oorspronkelijk geplande datum.

Indien de periode tot de volgende geplande dosis 7 dagen of minder is, dienen patiënten te wachten tot hun volgende dosis en dienen ze vanaf dan 1 tablet per maand in te nemen zoals oorspronkelijk gepland.

Patiënten mogen geen 2 tabletten in dezelfde week innemen.

Patiënten dienen aanvullend calcium en/of vitamine D te krijgen indien de opname via het dieet onvoldoende is (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

De optimale duur van de behandeling van osteoporose met een bisfosfonaat is niet vastgesteld. De noodzaak van voortgezette behandeling moet periodiek heroverwogen worden op basis van de voordelen en potentiële risico's van Bonviva voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik

of langer.

Speciale populaties

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Bonviva wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min vanwege de beperkte klinische ervaring (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie waarbij de creatinineklaring groter of gelijk is aan 30 ml/min.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Ouderen (>65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2)

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Bonviva bij kinderen onder de 18 jaar, en Bonviva is niet onderzocht in deze populatie (zie rubriek 5.1 en rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

- De tabletten dienen in hun geheel met een glas water (180 tot 240 ml) te worden ingenomen terwijl de patiënt rechtop zit of staat. Er mag geen water gebruikt worden met een hoge concentratie calcium. Als er een vermoeden is van een eventuele hoge calciumconcentratie in het leidingwater (hard water), wordt het aangeraden om gebotteld water te gebruiken met een lage concentratie mineralen.
- Na de inname van Bonviva mogen patiënten gedurende 1 uur niet gaan liggen.
- Water is de enige vloeistof waarmee Bonviva ingenomen mag worden.
- Patiënten mogen niet op de tablet kauwen of zuigen vanwege mogelijke orofaryngeale ulceratie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Hypocalciëmie
- Afwijkingen van de slokdarm die lediging van de slokdarm vertragen, zoals vernauwing of achalasie
- Onvermogen om te staan of rechtop te zitten gedurende ten minste 60 minuten

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypocalciëmie

Bestaande hypocalciëmie dient gecorrigeerd te worden vóór de aanvang van de behandeling met Bonviva. Andere stoornissen in het bot- en mineraalmetabolisme dienen ook effectief behandeld te worden. Toereikende inname van calcium en vitamine D is belangrijk bij alle patiënten.

Maagdarmstelselirritatie

Oraal toegediende bisfosfonaten kunnen lokale irritatie van de bovenste gastro-intestinale mucosa veroorzaken. Vanwege deze mogelijke irriterende effecten en het potentieel voor verslechtering van de onderliggende ziekte, dient Bonviva met voorzichtigheid toegediend te worden aan patiënten met actieve aandoeningen van de bovenste gastro-intestinale tractus (bijv. vastgestelde barrettslokdarm, dysfagie, andere aandoeningen van de slokdarm, gastritis, duodenitis of zweren).

Bijwerkingen zoals oesofagitis, zweren van de slokdarm en oesofageale erosies, die in sommige gevallen ernstig waren en leidden tot ziekenhuisopname, zelden met bloeding of gevolgd door slokdarmvernauwing of -perforatie, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met orale

bisfosfonaten. Het risico op ernstige oesofageale bijwerkingen lijkt groter te zijn bij patiënten die zich niet houden aan de doseringsinstructies en/of die orale bisfosfonaten blijven innemen na het ontwikkelen van symptomen die duiden op oesofageale irritatie. Patiënten dienen bijzondere aandacht te besteden aan de doseringsinstructies en dienen zich daaraan te kunnen houden (zie rubriek 4.2). Artsen dienen alert te zijn op verschijnselen die wijzen op een mogelijke slokdarmreactie. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om te stoppen met Bonviva en medische hulp te zoeken indien zij dysfagie, odynofagie, retrosternale pijn, of nieuw of erger wordend brandend maagzuur ontwikkelen. Hoewel er tijdens gecontroleerde klinische studies geen bewijs van een toegenomen risico werd gezien, zijn bij post-marketinggebruik van orale bisfosfonaten maag- en duodenale zweren gemeld, waarvan sommige ernstig en met complicaties.

Omdat niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) en bisfosfonaten beide geassocieerd worden met gastro-intestinale irritatie, dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij gelijktijdige toediening.

Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak (ONJ) werd zeer zelden gerapporteerd sinds het op de markt komen bij patiënten die behandeld werden met Bonviva voor osteoporose (zie rubriek 4.8).

De start van de behandeling of een nieuwe kuur moet uitgesteld worden bij patiënten met ongenezen open wonden aan het weke weefsel in de mond.

Een tandheelkundig onderzoek met preventieve tandheelkunde en een individuele risico-batenanalyse worden aanbevolen voordat de behandeling met Bonviva wordt gestart bij patiënten met bijkomende risicofactoren.

Met de volgende risicofactoren moet rekening gehouden worden wanneer het risico op het ontwikkelen van ONJ wordt geëvalueerd voor een patiënt:

- De potentie van het geneesmiddel om de botresorptie te remmen (hoger risico voor zeer krachtige middelen), de toedieningsweg (hoger risico voor parenterale toediening) en cumulatieve dosis van het middel tegen botresorptie
- Kanker, comorbiditeiten (bijv. bloedarmoede, stollingsstoornissen, infectie), roken
- Gelijktijdige behandelingen: corticosteroïden, chemotherapie, angiogeneseremmers, radiotherapie aan hoofd en nek
- Gebrekkige mondhygiëne, periodontale aandoening, slecht passend kunstgebit, geschiedenis van gebitsaandoeningen, invasieve tandheelkundige ingrepen (bijv. tandextracties).

Alle patiënten moeten aangemoedigd worden gedurende de behandeling met Bonviva een goede mondhygiëne aan te houden, routinematige gebitscontroles te ondergaan, en onmiddellijk alle orale symptomen te melden zoals loszittende tanden of kiezen, pijn of zwelling, het niet genezen van zweren of wondvocht. Tijdens de behandeling mogen invasieve tandheelkundige ingrepen enkel na zorgvuldige overweging uitgevoerd worden en dienen vermeden te worden kort voor of na de toediening van Bonviva.

Het behandelingschema voor patiënten die ONJ ontwikkelen moet opgezet worden in nauwe samenwerking tussen de behandelend arts en een tandarts of mondchirurg die ervaren is in de behandeling van ONJ. Tijdelijke onderbreking van de behandeling met Bonviva moet overwogen worden totdat de aandoening is verbeterd en bijdragende risicofactoren verminderd zijn waar mogelijk.

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang is gemeld bij gebruik van bisfosfonaten, vooral in samenhang met langdurige behandeling. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van de uitwendige gehoorgang zijn onder andere gebruik van steroïden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang bij patiënten die bisfosfonaten toegediend krijgen en bij wie oorsymptomen, waaronder chronische oorinfecties, optreden.

Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden vanaf direct onder de trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze fracturen treden op na minimaal of geen trauma. Sommige patiënten ervaren pijn in de dij of lies, weken tot maanden voor het optreden van een volledige femorale fractuur, vaak samen met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek. De fracturen zijn in veel gevallen bilateraal. Daarom moet het contralaterale femur worden onderzocht bij patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld en een femurschachtfractuur hebben opgelopen. Ook is slechte genezing van deze fracturen gemeld. Op basis van een individuele inschatting van de voor- en nadelen moet worden overwogen om de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met verdenking op een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt.

Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup of lies te melden. Elke patiënt die zich met zulke symptomen aandient, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur (zie rubriek 4.8).

Atypische fracturen van andere lange botten

Atypische fracturen van andere lange botten, zoals de ellepijp en het scheenbeen, zijn ook gemeld bij patiënten die langdurig behandeld worden. Net als bij atypische femurfracturen treden deze fracturen op na minimaal of geen trauma en sommige patiënten ervaren prodromale pijn voordat ze zich met een volledige fractuur presenteren. In gevallen van een fractuur van de ellepijp kan dit in verband worden gebracht met repetitieve belasting door langdurig gebruik van loophulpmiddelen (zie rubriek 4.8).

Verminderde nierfunctie

Vanwege de beperkte klinische ervaring wordt Bonviva niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min (zie rubriek 5.2).

Galactose-intolerantie

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactie tussen het geneesmiddel en voedsel

In het algemeen wordt de orale biologische beschikbaarheid van ibandroninezuur verlaagd in de aanwezigheid van voedsel. In het bijzonder producten die calcium, inclusief melk, of andere multivalente kationen (zoals aluminium, magnesium, ijzer) bevatten, interfereren waarschijnlijk met de absorptie van Bonviva, wat overeenkomt met de bevindingen in dierstudies. Daarom dienen patiënten 's nachts (ten minste 6 uur) te vasten vóór de inname van Bonviva en te blijven vasten gedurende 1 uur na de inname van Bonviva (zie rubriek 4.2).

Interacties met andere geneesmiddelen

Metabole interacties worden niet waarschijnlijk geacht omdat ibandroninezuur de voornaamste humane hepatische P450 iso-enzymen niet remt en het aangetoond is dat ibandroninezuur het hepatische cytochroom P450 systeem bij ratten niet induceert (zie rubriek 5.2). Ibandroninezuur wordt alleen geëlimineerd door renale uitscheiding en ondergaat geen enkele biotransformatie.

Calciumsupplementen, antacida en sommige orale geneesmiddelen die multivalente kationen bevatten

Calciumsupplementen, antacida en sommige orale geneesmiddelen die multivalente kationen (zoals aluminium, magnesium, ijzer) bevatten, interfereren waarschijnlijk met de absorptie van Bonviva. Daarom dienen patiënten geen andere orale geneesmiddelen in te nemen gedurende ten minste 6 uur voor de inname van Bonviva en gedurende 1 uur volgend op de inname van Bonviva.

Acetylsalicylzuur en NSAID's

Omdat acetylsalicylzuur, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en bisfosfonaten geassocieerd worden met gastro-intestinale irritatie, moet voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdige toediening (zie rubriek 4.4).

H2-antagonisten of protonpompremmers

Van de meer dan 1500 patiënten opgenomen in studie BM 16549 (vergelijk van het maandelijks met het dagelijkse ibandroninezuur doseerschema), gebruikten na één en na twee jaar respectievelijk 14 % en 18 % histamine-(H2-)blokkers of protonpomp-remmers. Binnen deze groep bleek de incidentie van bijwerkingen op het bovenste deel van het maagdarmkanaal gelijk bij patiënten behandeld met Bonviva 150 mg eens per maand en ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks.

Bij gezonde mannelijke vrijwilligers en postmenopauzale vrouwen veroorzaakt intraveneuze toediening van ranitidine een toename in de biologische beschikbaarheid van ibandroninezuur van ongeveer 20 %, waarschijnlijk als gevolg van een verminderde zuurgraad van de maag. Aangezien deze toename binnen de normale spreiding van de biologische beschikbaarheid van ibandroninezuur ligt, wordt een dosisaanpassing niet noodzakelijk geacht wanneer Bonviva toegediend wordt met H₂-antagonisten of andere actieve stoffen die de pH in de maag verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bonviva is enkel voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen en mag niet door vrouwen in de vruchtbare leeftijd gebruikt worden.

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van ibandroninezuur bij zwangere vrouwen. Studies bij ratten hebben enige reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend.

Bonviva mag tijdens de zwangerschap niet gebruikt worden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ibandroninezuur wordt uitgescheiden in moedermelk. Studies bij zogende ratten hebben de aanwezigheid van lage hoeveelheden ibandroninezuur in de melk aangetoond na intraveneuze toediening.

Bonviva mag niet gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van ibandroninezuur bij de mens. In reproductiestudies bij ratten waar oraal werd toegediend, verminderde ibandroninezuur de vruchtbaarheid. In studies bij ratten waar intraveneus werd toegediend, verminderde ibandroninezuur de vruchtbaarheid bij hoge dagelijkse doses (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van het farmacodynamische en farmacokinetische profiel en de gemelde bijwerkingen is het te verwachten dat Bonviva geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest ernstige bijwerkingen die zijn gemeld zijn anafylactische reactie/shock, atypische femurfracturen, osteonecrose van de kaak, gastro-intestinale irritatie en oogontsteking (zie paragraaf "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen" en rubriek 4.4).

De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn artralgie en griepachtige verschijnselen. Deze verschijnselen zijn normaal gerelateerd aan de eerste dosis, in het algemeen van korte duur, licht tot matig van ernst en verdwijnen doorgaans tijdens de behandeling, zonder dat daarvoor een medische behandeling nodig is (zie paragraaf "Griepachtige ziekteverschijnselen").

Tabel met bijwerkingen

In tabel 1 wordt een complete lijst van de bijwerkingen die bekend zijn weergegeven. De veiligheid van orale therapie met ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks werd geëvalueerd bij 1251 patiënten behandeld in 4 placebogecontroleerde klinische studies; de grote meerderheid van deze patiënten kwam uit de driejarige registratiestudie naar fracturen (MF 4411).

Tijdens een 2 jaar durende studie bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose (BM 16549) bleken de veiligheidsprofielen van Bonviva 150 mg eens per maand en ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks overeen te komen. Het aantal patiënten dat een bijwerking ondervond was 22,7 % en 25,0 % voor Bonviva 150 mg eens per maand respectievelijk na één en twee jaar. In de meeste gevallen werd de therapie niet beëindigd.

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentie categorie. Frequentie categorieën zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen die voorkwamen bij postmenopauzale vrouwen die behandeld werden met Bonviva 150 mg eens per maand of ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks in de fase III studies BM16549 en MF4411 en bij postmarketing ervaringen.

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	
Immuunsysteemaandoeningen		Astma exacerbatie	Overgevoelighedsreactie	Anafylactische reactie/shock*†	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		hypocalciëmie†			
Oogaandoeningen			Oogontstekingen*†		
Maagdarmsstelselaandoeningen*	Oesofagitis, Gastritis, Gastro-oesofageale refluxziekte, Dyspepsie, Diarree, Buikpijn, Misselijkheid	Oesofagitis inclusief slokdarm-ulceraties of stricturen en dysfagie, Braken, Flatulentie	Duodenitis		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag		Angioedeem, Gezichts-oedeem, Urticaria	Stevens-johnsonsyndroom†, Erythema multiforme†, Bulleuze dermatitis†	
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Artralgie, Myalgie, Pijn aan de skeletspieren, Spierkramp, Stijfheid	Rugpijn	Atypische subtrochantere en femur-schacht-	Osteonecrose van de kaak*†, Osteonecr	Atypische fracturen van andere lange botten dan het

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	
	van de skeletspieren		fracturen†	osteose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse)†	dijbeen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Griepachtige ziekteverschijnselen*	Vermoeidheid			

* Zie hieronder voor nadere informatie

† Waargenomen bij postmarketing ervaringen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bijwerkingen van het maagdarmsstelsel

In de ‘eens per maand-dosering’ studie waren patiënten opgenomen met gastro-intestinale aandoeningen in de anamnese, inclusief patiënten met ulcera peptica zonder recente bloedingen of ziekenhuisopname en patiënten met behandelde dyspepsie of reflux. De incidentie van bijwerkingen op het bovenste deel van het maagdarmkanaal verschilde bij de met 150 mg eens per maand behandelde patiënten niet vergeleken met de met 2,5 mg dagelijks behandelde patiënten.

Griepachtige ziekteverschijnselen

Griepachtige ziekteverschijnselen omvatten gemelde bijwerkingen als acute fase reactie of symptomen als myalgie, artralgie, koorts, rillingen, vermoeidheid, misselijkheid, verminderde eetlust of botpijn.

Osteonecrose van de kaak

Gevallen van ONJ zijn gemeld, voornamelijk bij kankerpatiënten die werden behandeld met geneesmiddelen die de botresorptie remmen, zoals ibandroninezuur (zie rubriek 4.4). Gevallen van ONJ zijn gemeld sinds het op de markt komen van ibandroninezuur.

Atypische subtrochantere en diafysaire femurfracturen

Ook al is de pathofysiologie onzeker, bewijs uit epidemiologische studies suggereert een verhoogd risico op atypische subtrochantere en diafysaire femurfracturen bij langdurige bisfosfonaattherapie voor postmenopauzale osteoporose, vooral na drie tot vijf jaar gebruik. Het absolute risico op atypische subtrochantere en diafysaire lange botfracturen (bijwerking uit de bisfosfonaatklasse) blijft zeer laag.

Oogontstekingen

Oogontstekingen zoals uveïtis, episcleritis en scleritis zijn gemeld bij ibandroninezuur. In sommige gevallen verdwenen de bijwerkingen niet totdat ibandroninezuur gestaakt was.

Anafylactische reactie/shock

Gevallen van anafylactische reactie/shock, waaronder fatale gevallen, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met intraveneus ibandroninezuur.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)*.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met Bonviva. Echter gebaseerd op de kennis van de klasse van stoffen, kan orale overdosering resulteren in bijwerkingen op het bovenste deel van het maagdarmkanaal (zoals maagklachten, dyspepsie, oesophagitis, gastritis of ulceraties) of hypocalciëmie. Om Bonviva te binden, dienen melk of antacida gegeven te worden en bijwerkingen moeten symptomatisch behandeld worden. Vanwege het risico van slokdarmirritaties mag braken niet opgewekt worden en de patiënt dient volledig rechtop te blijven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor de behandeling van botziekten, bisfosfonaten, ATC-code: M05BA06

Werkingsmechanisme

Ibandroninezuur is een zeer krachtig bisfosfonaat, behorend tot de stikstof-bevattende groep bisfosfonaten, die selectief werken op botweefsel en specifiek de osteoclastactiviteit remmen zonder direct de botvorming te beïnvloeden. Het interfereert niet met de osteoclast aanmaak. Ibandroninezuur resulteert in een progressieve netto verhoging van de botmassa en een verminderde incidentie van fracturen door middel van het verminderen van toegenomen botturnover tot premenopauzale waarden bij postmenopauzale vrouwen.

Farmacodynamische effecten

De farmacodynamische werking van ibandroninezuur is remming van de botresorptie. In vivo voorkomt ibandroninezuur experimenteel geïnduceerde botafbraak veroorzaakt door het stilleggen van gonadefunctie, retinoïden, tumoren of tumorextracten. Bij jonge (snel groeiende) ratten, wordt de endogene botresorptie ook geremd, wat leidt tot toegenomen normale botmassa in vergelijking met onbehandelde dieren. Diermodellen bevestigen dat ibandroninezuur een zeer krachtige remmer is van de osteoclastactiviteit. Bij groeiende ratten was er geen bewijs voor verstoorde mineralisatie, zelfs niet bij doses meer dan 5000 maal de dosis vereist voor osteoporose behandeling.

Zowel dagelijkse als intermitterende (met verlengde dosisvrije intervallen) langdurige toediening bij ratten, honden en apen werd in verband gebracht met de vorming van nieuw bot van normale kwaliteit en gelijkblijvende of toegenomen mechanische sterkte zelfs bij doses in het toxische gebied. Bij mensen werd de effectiviteit van zowel dagelijkse als intermitterende toediening (dosisvrij interval van 9-10 weken) van ibandroninezuur vastgesteld in een klinische studie (MF 4411), waarin de ibandroninezuur anti-fractureffectiviteit werd aangetoond.

In diermodellen geeft ibandroninezuur biochemische veranderingen die een aanwijzing zijn voor dosis-afhankelijke remming van botresorptie, inclusief suppressie van urine biochemische markers van bot collageenafbraak (zoals deoxypyridinoline en cross-linked N-telopeptiden van type I collageen (NTX)).

In een fase 1 bio-equivalentiestudie, uitgevoerd met 72 postmenopauzale vrouwen die in totaal 4 doses 150 mg oraal om de 28 dagen toegediend kregen, werd inhibitie van serum CTX al 24 uur na de eerste dosis gezien (mediane inhibitie 28 %), met een mediane maximale inhibitie (69 %) 6 dagen later. Na de derde en vierde dosis was 6 dagen na inname de mediane maximale inhibitie 74 %, met verlaging tot een mediane inhibitie van 56 % 28 dagen na de vierde dosis. Indien niet verder gedoseerd wordt, vermindert de suppressie van biochemische markers van botresorptie.

Klinische werkzaamheid

Onafhankelijke risicofactoren, bijvoorbeeld lage BMD, leeftijd, het voorkomen van eerder opgelopen fracturen, een familiehistorie van fracturen en hoge botturnover, dienen beoordeeld te worden, met als doel vrouwen te identificeren met een verhoogd risico op osteoporotische fracturen.

Bonviva 150 mg eens per maand

Botmineraaldichtheid (BMD)

Bonviva 150 mg eens per maand bleek minstens even effectief in het verhogen van de BMD als ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks, in een 2 jaar durende, dubbelblinde, multicenter studie (BM 16549) bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose (lumbale wervelkolom BMD T-score lager dan -2,5 SD bij aanvang). Dit werd aangetoond in zowel de primaire analyse 1 jaar na aanvang en in de bevestigende eindpuntanalyse twee jaar na aanvang (zie Tabel 2).

Tabel 2: Gemiddelde relatieve verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van lumbale wervelkolom, totale heup, femurhals en trochanter BMD één jaar na aanvang (primaire analyse) en twee jaar na aanvang van de behandeling (Per-Protocol Populatie) in studie BM 16549

	Gegevens 1 jaar na aanvang uit studie BM 16549		Gegevens 2 jaar na aanvang uit studie BM 16549	
Gemiddelde relatieve verandering ten opzichte van uitgangswaarde % [95 % BI]	ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks (N=318)	Bonviva 150 mg eens per maand (N=320)	ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks (N=294)	Bonviva 150 mg eens per maand (N=291)
Lumbale wervelkolom L2-L4 BMD	3,9 [3,4 - 4,3]	4,9 [4,4 - 5,3]	5,0 [4,4 - 5,5]	6,6 [6,0 - 7,1]
Totale heup BMD	2,0 [1,7 - 2,3]	3,1 [2,8 - 3,4]	2,5 [2,1 - 2,9]	4,2 [3,8 - 4,5]
Femurhals BMD	1,7 [1,3 - 2,1]	2,2 [1,9 - 2,6]	1,9 [1,4 - 2,4]	3,1 [2,7 - 3,6]
Trochanter BMD	3,2 [2,8 - 3,7]	4,6 [4,2 - 5,1]	4,0 [3,5 - 4,5]	6,2 [5,7 - 6,7]

Verder bleek Bonviva 150 mg eens per maand voor toename in lumbale wervelkolom BMD superieur te zijn aan ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks, in een prospectief geplande analyse één jaar na aanvang, $p=0,002$, en twee jaar na aanvang, $p<0,001$.

Eén jaar na aanvang (primaire analyse) bleek 91,3 % ($p=0,005$) van de patiënten die Bonviva 150 mg eens per maand ontvingen, een lumbale wervelkolom BMD toename te hebben boven of gelijk aan de uitgangswaarde (BMD responders), vergeleken met 84,0 % van de patiënten die ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks ontvingen. Twee jaar na aanvang bleek 93,5 % ($p=0,004$) en 86,4 % van de patiënten die respectievelijk Bonviva 150 mg eens per maand of ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks ontvingen, responder te zijn.

Voor totale heup BMD, had een jaar na aanvang 90,0 % ($p<0,001$) van de patiënten die Bonviva 150 mg eens per maand ontvingen en 76,7 % van de patiënten die ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks ontvingen een totale heup BMD toenamen boven of gelijk aan de uitgangswaarde. Twee jaar na aanvang had 93,4 % ($p<0,001$) van de patiënten die Bonviva 150 mg eens per maand ontvingen en 78,4 % van de patiënten die ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks ontvingen totale heup BMD toenamen boven of gelijk aan de uitgangswaarde.

Indien een stringenter criterium wordt gehanteerd, waarbij lumbale wervelkolom en totale heup BMD gecombineerd worden, bleek een jaar na aanvang 83,9 % ($p<0,001$) en 65,7 % van de patiënten die respectievelijk Bonviva 150 mg eens per maand of ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks ontvingen, responder te zijn. Twee jaar na aanvang voldeden 87,1 % ($p<0,001$) en 70,5 % van de respectievelijk 150 mg eens per maand en 2,5 mg dagelijks groep aan dit criterium.

Biochemische markers van botturnover

Een klinisch significante reductie van de serum CTX-waarden werd gezien op alle meetmomenten, dat wil zeggen na 3, 6, 12 en 24 maanden. Een jaar na aanvang (primaire analyse) waren de mediane relatieve veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde - 76 % voor de Bonviva 150 mg eens per maand dosering en - 67 % voor de ibandroninezuur 2,5 mg dagelijkse dosering. Twee jaar na aanvang

was de mediane relatieve verandering - 68 % en - 62 % voor respectievelijk de 150 mg maandelijkse dosering en de 2,5 mg dagelijkse dosering.

Een jaar na aanvang werden 83,5 % ($p=0,006$) van de patiënten die Bonviva 150 mg eens per maand ontvingen en 73,9 % van de patiënten die ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks ontvingen, geïdentificeerd als responders (gedefinieerd als een vermindering ≥ 50 % ten opzichte van de uitgangswaarde). Twee jaar na aanvang werden 78,7 % ($p=0,002$) en 65,6 % van de patiënten geïdentificeerd als responders in respectievelijk de 150 mg maandelijkse dosering en de 2,5 mg dagelijkse dosering groepen.

Gebaseerd op de resultaten van studie BM 16549 wordt verwacht dat Bonviva 150 mg eens per maand minstens even effectief is bij het voorkomen van fracturen als ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks.

Ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks

In de initiële 3 jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, fractuurstudie (MF 4411), werd een statistisch significante en medisch relevante afname in de incidentie van nieuwe röntgenologische morfometrische en klinische vertebrale fracturen aangetoond (tabel 3). In deze studie werd ibandroninezuur geëvalueerd bij orale doses van 2,5 mg dagelijks en 20 mg intermitterend als een experimenteel doseerregime. Ibandroninezuur werd 60 minuten voor de eerste vloeistof- of voedselinname van de dag (post-dosis nuchtere periode) ingenomen. Aan de studie namen vrouwen deel in de leeftijd van 55 tot 80 jaar, die ten minste 5 jaar postmenopauzaal waren en waarvan de BMD van de lumbale wervelkolom 2 tot 5 SD onder het premenopauzale gemiddelde (T-score) lag bij ten minste één wervel [L1-L4], en die één tot vier prevalentie vertebrale fracturen hadden. Alle patiënten kregen 500 mg calcium en 400 IE vitamine D dagelijks. De werkzaamheid werd geëvalueerd bij 2928 patiënten. Ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks toegediend toonde een statistisch significante en medisch relevante reductie in de incidentie van nieuwe vertebrale fracturen. Dit regime verminderde het ontstaan van nieuwe röntgenologische wervelfracturen met 62 % ($p=0,0001$) tijdens de drie jaar van de studie. Een relatieve risicovermindering van 61 % werd waargenomen na 2 jaar ($p=0,0006$). Er werd geen statistisch significant verschil bereikt na 1 jaar van behandeling ($p=0,056$). Het anti-fractureffect was consistent tijdens de duur van de studie. Er waren geen aanwijzingen voor het vervagen van het effect over de tijd.

De incidentie van klinische vertebrale fracturen was ook significant afgenomen met 49 % ($p=0,011$). Het sterke effect op vertebrale fracturen kwam bovendien tot uitdrukking door een statistisch significante reductie van lengteverlies in vergelijking met placebo ($p<0,0001$).

Tabel 3: Resultaten uit 3 jaar durende fractuurstudie MF 4411 (% , 95 % BI)

	Placebo (N=974)	ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks (N=977)
Relatieve Risico Afname Nieuwe morfometrische vertebrale fracturen		62 % (40,9; 75,1)
Incidentie van nieuwe morfometrische vertebrale fracturen	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Relatieve risico afname van klinische vertebrale fracturen		49 % (14,03; 69,49)
Incidentie van klinische vertebrale fracturen	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD – gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde wervelkolom na 3 jaar	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD – gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde totaal heup na 3 jaar.	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Het effect van de behandeling met ibandroninezuur werd verder beoordeeld in een analyse van de subpopulatie van patiënten die een uitgangswaarde lumbale wervelkolom BMD T-score hadden lager

dan -2,5 (tabel 4). De vermindering van het risico op vertebrale fracturen was zeer consistent met wat gezien werd in de gehele populatie.

Tabel 4: Resultaten uit 3 jaars fractuurstudie MF 4411 (% , 95 % BI) voor patiënten met een wervelkolom BMD T-score lager dan -2,5 als uitgangswaarde

	Placebo (N=587)	ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks (N=575)
Relatieve Risico Afname Nieuwe morfometrische vertebrale fracturen		59 % (34,5; 74,3)
Incidentie van nieuwe morfometrische vertebrale fracturen	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Relatieve risico afname van klinische vertebrale fracturen		50 % (9,49; 71,91)
Incidentie van klinische vertebrale fracturen	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
BMD – gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde wervelkolom na 3 jaar	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD – gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde totaal heup na 3 jaar.	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

Voor non-vertebrale fracturen werd binnen de gehele patiëntenpopulatie van studie MF441 geen reductie waargenomen, echter dagelijkse inname van ibandronaat bleek effectief te zijn in een hoog-risico subpopulatie (femurhals BMD T-score < -3,0), waar een non-vertebrale risicoreductie van 69% werd gezien.

Dagelijkse behandeling met 2,5 mg resulteerde in toenemende verhoging van BMD op vertebrale en non-vertebrale plaatsen van het skelet

Drie-jaars wervelkolom BMD toename in vergelijking met placebo was 5,3 % en 6,5 % in vergelijking met de uitgangswaarde. Toenames bij de heup ten opzichte van de uitgangswaarde waren 2,8 % bij de femurhals, 3,4 % bij de totale heup en 5,5 % bij de trochanter.

Biochemische markers van de botturnover (zoals urinair CTX en serumosteocalcine) vertoonden het verwachte patroon van suppressie tot pre-menopauzale spiegels en bereikten maximale suppressie binnen een periode van 3 tot 6 maanden.

Een klinische betekenisvolle afname van 50 % van de biochemische markers van botresorptie werd al na 1 maand na de start van de behandeling met ibandroninezuur 2,5 mg waargenomen.

Volgend op het stoppen van de behandeling, is er een terugkeer tot de pathologische snelheid van verhoogde botresorptie geassocieerd met postmenopauzale osteoporose van voor de behandeling. De histologische analyse van botbiopsies na twee en drie jaar van behandeling van post-menopauzale vrouwen vertoonden bot van normale kwaliteit en geen indicatie van een mineralisatie defect.

Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 52)

Er zijn geen studies uitgevoerd met Bonviva in pediatrische patiënten, daarom zijn er geen gegevens beschikbaar over effectiviteit of veiligheid voor deze patiëntenpopulatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De primaire farmacologische effecten van ibandroninezuur op het bot zijn niet direct gerelateerd aan de werkelijke plasmaconcentraties, zoals aangetoond in verscheidene studies bij dieren en bij mensen.

Absorptie

De absorptie van ibandroninezuur in het bovenste deel van het maag-darmstelsel treedt snel op na orale toediening en plasmaconcentraties nemen op een dosis-proportionele wijze toe tot 50 mg orale inname; boven deze dosis werden meer dan dosis-proportionele toenames waargenomen. Maximale

waargenomen plasmaconcentraties werden bereikt binnen 0,5 tot 2 uur (mediaan 1 uur) in nuchtere toestand en de absolute biologische beschikbaarheid was ongeveer 0,6 %. De mate van absorptie is verstoord wanneer het samen met voedsel of dranken (anders dan water) ingenomen wordt. De biologische beschikbaarheid neemt met ongeveer 90 % af wanneer ibandroninezuur wordt toegediend met een standaard ontbijt in vergelijking met de biologische beschikbaarheid die gezien wordt bij nuchtere personen. Er is geen betekenisvolle afname in biologische beschikbaarheid op voorwaarde dat ibandroninezuur ingenomen wordt 60 minuten voor het eerste voedsel van de dag. Zowel de biologische beschikbaarheid als de BMD toenames zijn geringer wanneer voedsel of dranken binnen 60 minuten na inname van ibandroninezuur ingenomen worden.

Distributie

Na de initiële systemische blootstelling bindt ibandroninezuur snel aan het bot of wordt uitgescheiden in de urine. Bij mensen is het klaarblijkelijke eliminatie distributievolume ten minste 90 L en de dosishoeveelheid die het bot bereikt, wordt geschat op 40-50 % van de circulerende dosis. Eiwitbinding in humaan plasma is ongeveer 85 %-87 % (in vitro bepaald bij therapeutische geneesmiddel-concentraties), en er is dus een lage potentie voor interactie met andere geneesmiddelen als gevolg van verdringing.

Biotransformatie

Er zijn geen aanwijzingen dat ibandroninezuur gemetaboliseerd wordt bij dieren of mensen.

Eliminatie

Het geabsorbeerde deel van ibandroninezuur wordt verwijderd uit de circulatie via botabsorptie (naar schatting 40-50 % bij postmenopauzale vrouwen) en het overblijfsel wordt onveranderd uitgescheiden via de nier. Het niet geabsorbeerde deel van ibandroninezuur wordt onveranderd uitgescheiden via de faeces.

De spreiding van de waargenomen klaarblijkelijke halfwaardetijden is breed, maar de klaarblijkelijke eliminatie halfwaardetijd ligt in het algemeen tussen de 10-72 uur. Aangezien de berekende waarden voornamelijk afhankelijk zijn van de duur van de studie, de gebruikte dosis en gevoeligheid van de analysemethode, is de werkelijke eliminatie halfwaardetijd waarschijnlijk substantieel langer, overeenkomend met andere bisfosfonaten. Vroege plasmaspiegels dalen snel; 10 % van de piekwaarde wordt binnen 3 en 8 uur na respectievelijk intraveneuze of orale toediening bereikt.

Totale klaring van ibandroninezuur is laag met gemiddelde waarden tussen 84 – 160 ml/min. Nierklaring (ongeveer 60 ml/min bij gezonde postmenopauzale vrouwen) neemt 50-60 % van de totale klaring voor zijn rekening en is gerelateerd aan de creatinineklaring. Het verschil tussen de klaarblijkelijke totale en nierklaring wordt verondersteld de opname in het bot weer te geven.

De uitscheidingsroute lijkt geen bekende zure of basische transportsystemen te bevatten, die betrokken zijn bij de uitscheiding van andere werkzame stoffen. Daarnaast remt ibandroninezuur niet de voornaamste humane hepatische P450-isoenzymen en induceert het niet het hepatische cytochroom P450-systeem bij ratten.

Farmacokinetiek in bijzondere klinische situaties

Geslacht

Biologische beschikbaarheid en farmacokinetiek van ibandroninezuur zijn vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Ras

Er is geen bewijs voor enige klinisch relevante inter-etnische verschillen tussen Aziaten en Kaukasiërs qua ibandroninezuur dispositie. Er zijn enkele gegevens beschikbaar bij patiënten van Afrikaanse herkomst.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Nierklaring van ibandroninezuur bij patiënten met verschillende maten van verminderde nierfunctie is lineair gerelateerd aan creatinineklaring.

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring gelijk of groter dan 30 ml/min), zoals aangetoond in studie BM 16549, waar de meerderheid van de patiënten een licht tot matig verminderde nierfunctie had.

Personen met ernstig nierfalen (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) die dagelijks orale toediening van 10 mg ibandroninezuur gedurende 21 dagen kregen, hadden 2- tot 3-voudige hogere plasmaconcentraties dan personen met normale nierfunctie en de totale klaring van ibandroninezuur was 44 ml/min. Na intraveneuze toediening van 0,5 mg, namen totaal, renaal en niet-renale klaringen respectievelijk af met 67 %, 77 % en 50 % bij personen met ernstig nierfalen, maar er was geen afname in de tolerantie geassocieerd met de toename in de blootstelling. Vanwege de beperkte klinische ervaring bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie, wordt Bonviva bij deze groep patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4). De farmacokinetiek van ibandroninezuur werd niet beoordeeld bij patiënten met eindstadium nierziekte die onder controle gehouden wordt op een andere manier dan door hemodialyse. De farmacokinetiek van ibandroninezuur bij deze patiënten is onbekend en ibandroninezuur dient onder deze omstandigheden niet gebruikt te worden.

Patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2)

Er zijn geen farmacokinetische gegevens voor ibandroninezuur bij patiënten die een verminderde leverfunctie hebben. De lever speelt geen significante rol in de klaring van ibandroninezuur dat niet gemetaboliseerd wordt maar geklaard door renale uitscheiding en door opname in het bot. Dosisaanpassing is daarom niet noodzakelijk bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Ouderen (zie rubriek 4.2)

In een multivariatieanalyse werd gevonden dat leeftijd geen onafhankelijke factor was van de bestudeerde farmacokinetische parameters. Aangezien de nierfunctie afneemt met de leeftijd is dit de enige factor die in overweging dient te worden genomen (zie paragraaf verminderde nierfunctie).

Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.1)

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Bonviva bij deze leeftijdsgroepen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxische effecten bij dieren, bijv. tekenen van nierbeschadiging, werden uitsluitend waargenomen bij honden bij blootstellingen die geacht werden voldoende hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn bij klinisch gebruik.

Mutageniteit / Carcinogeniteit:

Er zijn geen aanwijzingen voor mogelijke carcinogeniteit waargenomen. Testen voor genotoxiciteit leverden geen bewijs van genetische activiteit van ibandroninezuur.

Reproductietoxiciteit:

Er was geen bewijs voor een direct foetaal toxisch of teratogeen effect van ibandroninezuur bij oraal behandelde ratten en konijnen en er waren geen bijwerkingen op de ontwikkeling van F₁ nakomelingen bij ratten bij een geëxtrapoleerde blootstelling van ten minste 35 maal boven de humane blootstelling. In reproductiestudies bij ratten waar oraal werd toegediend bestonden de effecten op de vruchtbaarheid uit toename van pre-implantatieverlies bij doseringen van 1 mg/kg/dag en hoger. In reproductiestudies bij ratten waar intraveneus werd toegediend, verminderde ibandroninezuur het aantal spermatozoiden bij doseringen van 0,3 en 1 mg/kg/dag, verminderde vruchtbaarheid bij mannetjes bij 1 mg/kg/dag en bij vrouwtjes bij 1,2 mg/kg/dag. Bijwerkingen van ibandroninezuur in reproductietoxiciteitsstudies in de rat waren die bijwerkingen die waargenomen worden bij bisfosfonaten als klasse. Ze omvatten een verminderd aantal innestelingplaatsen, abnormaal baringsproces (dystokie) en een verhoging van viscerale variaties (nierbekken ureter syndroom)

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat

Povidon

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Stearinezuur

Colloïdaal anhydraat silica

Tabletomhulsel

Hypromellose

Titaniumdioxide (E 171)

Talk

Macrogol 6000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bonviva 150 mg filmomhulde tabletten worden geleverd in doordrukstrips (PVC/PVDC, verzegeld met aluminiumfolie) met 1 of 3 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

In het milieu terechtkomen van geneesmiddelen moet worden geminimaliseerd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Copenhagen Towers,

Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 København S

Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/265/003

EU/1/03/265/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 februari 2004

Datum van laatste verlenging: 18 december 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bonviva 3 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén voorgevulde spuit met 3 ml oplossing bevat 3 mg ibandroninezuur (als natriummonohydraat). De concentratie ibandroninezuur in de oplossing voor injectie is 1 mg per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico op fracturen (zie rubriek 5.1).

Een reductie van het risico op vertebrale fracturen is aangetoond; de effectiviteit bij femurhalsfracturen is niet vastgesteld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Patiënten die behandeld worden met Bonviva moeten de patiëntenbijsluiters en de patiëntenherinneringskaart ontvangen.

Dosering

De aanbevolen dosis van ibandroninezuur is 3 mg, toegediend als een intraveneuze injectie in 15-30 seconden, elke 3 maanden.

Patiënten dienen aanvullend calcium en vitamine D te krijgen (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

Indien een dosis gemist wordt, dient de injectie zodra het past, toegediend te worden. Vervolgens dienen de injecties elke 3 maanden vanaf de datum van de laatste injectie toegediend te worden.

De optimale duur van de behandeling van osteoporose met een bisfosfonaat is niet vastgesteld. De noodzaak van voortgezette behandeling moet periodiek heroverwogen worden op basis van de voordelen en potentiële risico's van Bonviva voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

Speciale populaties

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Bonviva injectie wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een serumcreatinine hoger dan 200 µmol/l (2,3 mg/dl) of met een creatinineklaring (gemeten of geschat) lager dan 30 ml/min, vanwege de beperkte klinische gegevens uit studies met zulke patiënten (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie waarbij het serumcreatinine lager is dan of gelijk is aan 200 µmol/l (2,3 mg/dl) of waarbij de creatinineklaring (gemeten of geschat) groter is dan of gelijk is aan 30 ml/min.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Ouderen (>65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Bonviva bij kinderen onder de 18 jaar, en Bonviva is niet onderzocht in deze populatie (zie rubriek 5.1 en rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik in 15-30 seconden, elke 3 maanden.

Het is vereist dat alleen intraveneus wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Hypocalciëmie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Toedieningsfouten

Er dient voor gezorgd te worden dat Bonviva injectie niet intra-arterieel of paraveneus wordt toegediend, aangezien dit weefselbeschadiging kan veroorzaken.

Hypocalciëmie

Bonviva kan, zoals andere intraveneus toegediende bisfosfonaten, een tijdelijke afname van de serumcalciumwaarden veroorzaken.

Bestaande hypocalciëmie dient gecorrigeerd te worden vóór aanvang van de behandeling met Bonviva injectie. Andere stoornissen in het bot- en mineraalmetabolisme dienen ook effectief behandeld te worden voor met de behandeling met Bonviva injectie gestart wordt.

Alle patiënten dienen een adequate aanvullende hoeveelheid calcium en vitamine D te krijgen.

Anafylactische reactie/shock

Gevalen van anafylactische reactie/shock, waaronder fatale gevallen, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met intraveneus ibandroninezuur.

Adequate medische ondersteuning en controlemaatregelen moeten direct beschikbaar zijn wanneer Bonviva intraveneus wordt toegediend. Wanneer een anafylactische of andere ernstige overgevoeligheids-/allergische reactie plaatsvindt, stop dan onmiddellijk met de injectie en start een geschikte behandeling.

Verminderde nierfunctie

Patiënten met andere aandoeningen of die geneesmiddelen gebruiken welke mogelijk bijwerkingen met betrekking tot de nieren veroorzaken, dienen regelmatig, in lijn met goed medisch handelen, gecontroleerd te worden tijdens de behandeling.

Vanwege de beperkte klinische ervaring, wordt Bonviva injectie niet aanbevolen bij patiënten met een serumcreatinine hoger dan 200 µmol/l (2,3 mg/dl) of met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2).

Patiënten met hartaandoeningen

Overhydratatie moet worden vermeden bij patiënten die een risico lopen op hartfalen.

Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak (ONJ) werd zeer zelden gerapporteerd sinds het op de markt komen bij patiënten die behandeld werden met Bonviva voor osteoporose (zie rubriek 4.8).

De start van de behandeling of een nieuwe kuur moet uitgesteld worden bij patiënten met ongenezen open wonden aan het weke weefsel in de mond.

Een tandheelkundig onderzoek met preventieve tandheelkunde en een individuele risico-batenanalyse worden aanbevolen voordat de behandeling met Bonviva wordt gestart bij patiënten met bijkomende risicofactoren.

Met de volgende risicofactoren moet rekening gehouden worden wanneer het risico op het ontwikkelen van ONJ wordt geëvalueerd voor een patiënt:

- De potentie van het geneesmiddel om de botresorptie te remmen (hoger risico voor zeer krachtige middelen), de toedieningsweg (hoger risico voor parenterale toediening) en cumulatieve dosis van het middel tegen botresorptie
- Kanker, comorbiditeiten (bijv. bloedarmoede, stollingsstoornissen, infectie), roken
- Gelijktijdige behandelingen: corticosteroïden, chemotherapie, angiogeneseremmers, radiotherapie aan hoofd en nek
- Gebrekkige mondhygiëne, periodontale aandoening, slecht passend kunstgebit, geschiedenis van gebitsaandoeningen, invasieve tandheelkundige ingrepen (bijv. tandextracties).

Alle patiënten moeten aangemoedigd worden gedurende de behandeling met Bonviva een goede mondhygiëne aan te houden, routinematige gebitscontroles te ondergaan, en onmiddellijk alle orale symptomen te melden zoals loszittende tanden of kiezen, pijn of zwelling, het niet genezen van zweren of wondvocht. Tijdens de behandeling mogen invasieve tandheelkundige ingrepen enkel na zorgvuldige overweging uitgevoerd worden en dienen vermeden te worden kort voor of na de toediening van Bonviva.

Het behandelingschema voor patiënten die ONJ ontwikkelen moet opgezet worden in nauwe samenwerking tussen de behandelend arts en een tandarts of mondchirurg die ervaren is in de behandeling van ONJ. Tijdelijke onderbreking van de behandeling met Bonviva moet overwogen worden totdat de aandoening is verbeterd en bijdragende risicofactoren verminderd zijn waar mogelijk.

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang is gemeld bij gebruik van bisfosfonaten, vooral in samenhang met langdurige behandeling. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van de uitwendige gehoorgang zijn onder andere gebruik van steroïden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang bij patiënten die bisfosfonaten toegediend krijgen en bij wie oorsymptomen, waaronder chronische oorinfecties, optreden.

Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden vanaf direct onder de trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze fracturen treden op na minimaal of geen trauma. Sommige patiënten ervaren pijn in de dij of lies, weken tot maanden voor het optreden van een volledige femorale fractuur, vaak samen met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek. De fracturen zijn in veel gevallen bilateraal. Daarom moet het contralaterale femur worden onderzocht bij patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld en een femurschachtfractuur hebben opgelopen. Ook is slechte genezing van deze fracturen gemeld. Op basis van een individuele inschatting van de voor- en nadelen, moet worden overwogen om de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met verdenking op een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt.

Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup of lies te melden. Elke patiënt die zich met zulke symptomen aandient, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur (zie rubriek 4.8).

Atypische fracturen van andere lange botten

Atypische fracturen van andere lange botten, zoals de ellepijp en het scheenbeen, zijn ook gemeld bij patiënten die langdurig behandeld worden. Net als bij atypische femurfracturen treden deze fracturen op na minimaal of geen trauma en sommige patiënten ervaren prodromale pijn voordat ze zich met een volledige fractuur presenteren. In gevallen van een fractuur van de ellepijp kan dit in verband worden gebracht met repetitieve belasting door langdurig gebruik van loophulpmiddelen (zie rubriek 4.8).

Bonviva is in wezen ‘natrium-vrij’.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Metabole interacties worden niet waarschijnlijk geacht omdat ibandroninezuur de voornaamste humane hepatische P450 iso-enzymen niet remt en het aangetoond is dat ibandroninezuur het hepatische cytochroom P450 systeem bij ratten niet induceert (zie rubriek 5.2). Ibandroninezuur wordt alleen geëlimineerd door renale uitscheiding en ondergaat geen enkele biotransformatie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bonviva is enkel voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen en mag niet door vrouwen in de vruchtbare leeftijd gebruikt worden.

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van ibandroninezuur bij zwangere vrouwen.

Studies bij ratten hebben enige reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Bonviva mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ibandroninezuur wordt uitgescheiden in moedermelk. Studies bij zogende ratten hebben de aanwezigheid van lage hoeveelheden ibandroninezuur in de melk aangetoond na intraveneuze toediening. Bonviva mag niet gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van ibandroninezuur bij de mens. In reproductiestudies bij ratten waar oraal werd toegediend, verminderde ibandroninezuur de vruchtbaarheid. In studies bij ratten waar intraveneus werd toegediend, verminderde ibandroninezuur de vruchtbaarheid bij hoge dagelijkse doses (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van het farmacodynamische en farmacokinetische profiel en de gemelde bijwerkingen is het te verwachten dat Bonviva geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest ernstige bijwerkingen die zijn gemeld zijn anafylactische reactie/shock, atypische femurfracturen, osteonecrose van de kaak en oogontsteking (zie paragraaf “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen” en rubriek 4.4).

De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn artralgie en griepachtige verschijnselen. Deze verschijnselen zijn normaal gerelateerd aan de eerste dosis, in het algemeen van korte duur, licht tot matig van ernst en verdwijnen doorgaans tijdens de behandeling, zonder dat daarvoor een medische behandeling nodig is (zie paragraaf “Griepachtige ziekteverschijnselen”).

Tabel met bijwerkingen

In tabel 1 wordt een complete lijst van de bijwerkingen die bekend zijn weergegeven.

De veiligheid van een orale behandeling met ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks werd geëvalueerd bij 1251 patiënten, behandeld in 4 placebogecontroleerde klinische studies; de grote meerderheid van deze patiënten kwam uit de driejarige registratiestudie naar fractures (MF4411).

Tijdens de 2 jaar durende registratiestudie bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose (BM16550) bleken de totale veiligheidsprofielen van de via intraveneuze injectie toegediende Bonviva 3 mg, 3-maandelijkse toediening en de dagelijkse dosis oraal toegediende ibandroninezuur 2,5 mg vergelijkbaar. Het aantal patiënten dat een bijwerking ondervond was 26,0 % en 28,6 % voor de eens per 3 maanden toegediende Bonviva 3 mg injectie na respectievelijk één en twee jaar. In de meeste gevallen hadden de bijwerkingen niet tot gevolg dat de therapie werd beëindigd.

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentie categorie.

Frequentie categorieën zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen die voorkwamen bij postmenopauzale vrouwen die behandeld werden met Bonviva 3 mg injectie eens per 3 maanden of ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks in de fase III studies BM16550 en MF4411 en bij postmarketing ervaringen.

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	
Immuunsysteemaandoeningen		Astma exacerbatie	Overgevoelighedsreactie	Anafylactische reactie/shock*†	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn				
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		hypocalciëmie†			
Oogaandoeningen			Oogontstekingen*†		
Bloedvataandoeningen		Flebitis/tromboflebitis			
Maagdarmsstelselaandoeningen	Gastritis, Dyspepsie, Diarree, Buikpijn, Misselijkheid, Constipatie				
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag		Angioedeem, Gezichtszwelling / oedeem, Urticaria	Stevens-johnsonsyndroom†, Erythema multiforme†, Bulleuze dermatitis†	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie, Myalgie, Pijn aan de skeletspieren, Rugpijn	Botpijn	Atypische subtrochantere en femur-schacht-fracturen†	Osteonecrose van de kaak*†, Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse)†	Atypische fracturen van andere lange botten dan het dijbeen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Griepachtige ziekteverschijnselen*, Vermoeidheid	Reacties op de injectieplaats, Asthenie			

* Zie hieronder voor nadere informatie

† Waargenomen bij postmarketing ervaringen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Griepachtige ziekteverschijnselen

Griepachtige ziekteverschijnselen omvatten gemelde bijwerkingen als acute fase reactie of symptomen als myalgie, artralgie, koorts, rillingen, vermoeidheid, misselijkheid, verminderde eetlust en botpijn.

Osteonecrose van de kaak

Gevallen van ONJ zijn gemeld, voornamelijk bij kankerpatiënten die werden behandeld met geneesmiddelen die de botresorptie remmen, zoals ibandroninezuur (zie rubriek 4.4). Gevallen van ONJ zijn gemeld sinds het op de markt komen van ibandroninezuur.

Atypische subtrochantere en diafysaire femurfracturen

Ook al is de pathofysiologie onzeker, bewijs uit epidemiologische studies suggereert een verhoogd risico op atypische subtrochantere en diafysaire femurfracturen bij langdurige bisfosfonaattherapie voor postmenopauzale osteoporose, vooral na drie tot vijf jaar gebruik. Het absolute risico op atypische subtrochantere en diafysaire lange botfracturen (bijwerking uit de bisfosfonaatklasse) blijft zeer laag.

Oogontstekingen

Oogontstekingen zoals uveïtis, episcleritis en scleritis zijn gemeld bij ibandroninezuur. In sommige gevallen verdwenen de bijwerkingen niet totdat ibandroninezuur gestaakt was.

Anafylactische reactie/shock

Gevallen van anafylactische reactie/shock, waaronder fatale gevallen, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met intraveneus ibandroninezuur.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)*.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met Bonviva.

Gebaseerd op kennis over deze klasse van stoffen, kan intraveneuze overdosering resulteren in hypocalciëmie, hypofosfatemie en hypomagnesiëmie. Klinisch relevante verlaging van serumspiegels van calcium, fosfor en magnesium dienen respectievelijk gecorrigeerd te worden middels intraveneuze toediening van calciumgluconaat, kalium- of natriumfosfaat en magnesiumsulfaat.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor de behandeling van botziekten, bisfosfonaten, ATC-code: M05BA06

Werkingsmechanisme

Ibandroninezuur is een zeer krachtig bisfosfonaat behorend tot de stikstof-bevattende groep bisfosfonaten, die selectief werken op botweefsel en specifiek de osteoclastactiviteit remmen zonder direct de botvorming te beïnvloeden. Het interfereert niet met de osteoclastaanmaak. Ibandroninezuur geeft een progressieve netto verhoging van de botmassa en een verminderde incidentie van fracturen door middel van de vermindering van toegenomen bot turnover tot premenopauzale waarden bij postmenopauzale vrouwen.

Farmacodynamische effecten

De farmacodynamische werking van ibandroninezuur is remming van de botresorptie. In vivo ibandroninezuur voorkomt botafbraak experimenteel veroorzaakt door het stilleggen van gonadefunctie, retinoiden, tumoren of tumorextracten. Bij jonge (snel groeiende) ratten, wordt de endogene botresorptie ook geremd, wat leidt tot toegenomen normale botmassa in vergelijking met onbehandelde dieren.

Diermodellen bevestigen dat ibandroninezuur een zeer krachtige remmer is van de osteoclastactiviteit. Bij groeiende ratten was er geen bewijs voor verstoorde mineralisatie, zelfs niet bij doses meer dan 5000 maal de dosis vereist voor osteoporose behandeling.

Zowel dagelijkse als intermitterende (met verlengde dosisvrije intervallen) langdurige toediening bij ratten, honden en apen werd in verband gebracht met de vorming van nieuw bot van normale kwaliteit en gelijkblijvende of toegenomen mechanische sterkte, zelfs bij doses in het toxische gebied. Bij mensen werd de effectiviteit van zowel dagelijkse als intermitterende toediening (dosisvrij interval van 9-10 weken) van ibandroninezuur bevestigd in een klinische studie (MF4411), waarin de ibandroninezuur anti-fractureffectiviteit werd aangetoond.

In diermodellen geeft ibandroninezuur biochemische veranderingen die een aanwijzing zijn voor dosis-afhankelijke remming van botresorptie, inclusief suppressie van urine biochemische merkers van bot collageenaafbraak (zoals deoxypyridinoline en cross-linked N-telopeptiden van type I collageen (NTX)).

Zowel dagelijkse, intermitterende (met een dosisvrij interval van 9-10 weken per kwartaal) orale als intraveneuze ibandroninezuur doses bij postmenopauzale vrouwen veroorzaakten biochemische veranderingen indicatief voor dosisafhankelijke remming van botresorptie.

Bonviva intraveneuze injectie verlaagde de spiegels van plasma C-telopeptide van de alfa keten van type I collageen (CTX) binnen 3-7 dagen na het starten van de behandeling en verlaagde osteocalcinespiegels binnen 3 maanden.

Na het beëindigen van de behandeling keren de pathologische verhoogde botresorptiewaarden, geassocieerd met postmenopauzale osteoporose, van voor de behandeling terug.

De histologische analyse van botbiopsies na twee en drie jaar behandeling van postmenopauzale vrouwen met orale eenmaal daagse doses ibandroninezuur 2,5 mg en intermitterende intraveneuze doses tot 1 mg elke 3 maanden, toonde bot van normale kwaliteit en er was geen indicatie van een mineralisatiedefect. Een verwachte afname van bot turnover, normale kwaliteit van bot en afwezigheid van mineralisatieafwijkingen werden tevens gezien na twee jaar behandelen met Bonviva 3 mg injectie.

Klinische werkzaamheid

Onafhankelijke risicofactoren, bijvoorbeeld lage BMD, leeftijd, het voorkomen van eerder opgelopen fracturen, een familiehistorie van fracturen en hoge botturnover, dienen beoordeeld te worden, met als doel vrouwen te identificeren met een verhoogd risico op osteoporotische fracturen.

Bonviva 3 mg injectie elke 3 maanden

Botmineraaldichtheid (BMD)

Eens per 3 maanden per intraveneuze injectie toegediende Bonviva 3 mg bleek minstens zo effectief als oraal eenmaal daags ingenomen ibandroninezuur 2,5 mg, tijdens een 2 jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, non-inferioriteitsstudie (BM16550) bij postmenopauzale vrouwen (1386 vrouwen tussen de 55 en 80 jaar) met osteoporose (lumbale wervelkolom BMD T-score lager dan -2,5 SD bij aanvang). Dit werd aangetoond in zowel de primaire analyse 1 jaar na aanvang en in de bevestigende eindpuntanalyse twee jaar na aanvang (zie Tabel 2).

De primaire analyse van gegevens uit studie BM16550 1 jaar na aanvang en de bevestigende analyse 2 jaar na aanvang toonde de non-inferioriteit van behandeling met elke 3 maanden 3 mg per injectie vergeleken met eenmaal daags 2,5 mg oraal aan, in termen van gemiddelde toename van de BMD van de lumbale wervelkolom, totale heup, femurhals en trochanter (Tabel 2).

Tabel 2: Gemiddelde relatieve verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van lumbale wervelkolom, totale heup, femurhals en trochanter BMD één jaar na aanvang (primaire analyse) en twee jaar na aanvang van de behandeling (Per-Protocol Populatie) in studie BM16550.

	Gegevens 1 jaar na aanvang uit studie BM16550		Gegevens 2 jaar na aanvang uit studie BM16550	
Gemiddelde relatieve verandering ten opzichte van uitgangswaarde % [95 % BI]	ibandroninezuur 2,5 mg eenmaal daags (N=377)	Bonviva 3 mg injectie elke 3 maanden (N=365)	ibandroninezuur 2,5 mg eenmaal daags (N=334)	Bonviva 3 mg injectie elke 3 maanden (N=334)
Lumbale wervelkolom L2-L4 BMD	3,8 [3,4 - 4,2]	4,8 [4,5 - 5,2]	4,8 [4,3 - 5,4]	6,3 [5,7 - 6,8]
Totale heup BMD	1,8 [1,5 - 2,1]	2,4 [2,0 - 2,7]	2,2 [1,8 - 2,6]	3,1 [2,6 - 3,6]
Femurhals BMD	1,6 [1,2 - 2,0]	2,3 [1,9 - 2,7]	2,2 [1,8 - 2,7]	2,8 [2,3 - 3,3]
Trochanter BMD	3,0 [2,6 - 3,4]	3,8 [3,2 - 4,4]	3,5 [3,0 - 4,0]	4,9 [4,1 - 5,7]

Verder bleek eens per 3 maanden toegediende Bonviva 3 mg injectie voor toename in lumbale wervelkolom BMD superieur te zijn aan oraal eenmaal daags ingenomen ibandroninezuur 2,5 mg, in een prospectief geplande analyse één jaar na aanvang, $p < 0,001$, en twee jaar na aanvang, $p < 0,001$.

Voor lumbale wervelkolom BMD, 92,1 % van de patiënten die 3 mg per injectie elke 3 maanden toegediend hadden gekregen vertoonden een toegenomen of gelijk gebleven BMD na 1 jaar behandeling (d.w.z. responders) vergeleken met 84,9 % van de patiënten die 2,5 mg eenmaal daags oraal innamen ($p = 0,002$). Na 2 jaar behandelen had 92,8 % van de patiënten die 3 mg per injectie kregen toegediend en 84,7 % van de patiënten die oraal 2,5 mg innamen een toegenomen of gelijk gebleven lumbale wervelkolom BMD ($p = 0,001$).

Voor totale heup BMD, waren 82,3 % van de patiënten die 3 mg per injectie elke 3 maanden toegediend hadden gekregen responder na 1 jaar behandeling, vergeleken met 75,1 % van de patiënten die 2,5 mg eenmaal daags oraal ingenomen hadden ($p = 0,02$). Na 2 jaar behandelen had 85,6 % van de patiënten die 3 mg per injectie kregen toegediend en 77,0 % van de patiënten die oraal 2,5 mg innamen een toegenomen of gelijk gebleven totale heup BMD ($p = 0,004$).

Het aandeel van patiënten met een toegenomen of gelijk gebleven BMD na 1 jaar van zowel de lumbale wervelkolom en totale heup was 76,2 % in de 3 mg injectie elke 3 maanden arm en 67,2 % in de 2,5 mg eenmaal daags orale arm ($p = 0,007$). Na twee jaar voldeden 80,1 % en 68,8 % van de patiënten aan dit criterium in respectievelijk de 3 mg injectie elke 3 maanden arm en de 2,5 mg eenmaal daags arm ($p = 0,001$).

Biochemische markers van bot turnover

Klinisch significante reducties van de serum CTX-waarden werd gezien op alle meetmomenten. Na twaalf maanden waren de mediane relatieve veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde -58,6 % voor de eens per 3 maanden intraveneuze 3 mg dosering en -62,6 % voor de eenmaal daagse orale 2,5 mg dosering. Tevens werd 64,8 % van de patiënten die 3 mg elke 3 maanden per injectie kregen toegediend gekarakteriseerd als responder (gedefinieerd als een afname ≥ 50 % t.o.v. de uitgangswaarde), vergeleken met 64,9 % van de patiënten die 2,5 mg dagelijks oraal innamen. Serum CTX-afname werd gedurende 2 jaar gehandhaafd, waarbij meer dan de helft van de patiënten in beide behandelingsgroepen gekarakteriseerd werd als responder.

Gebaseerd op de resultaten van studie BM16550 wordt verwacht dat eens per 3 maanden per intraveneuze injectie toegediende Bonviva 3 mg minstens even effectief is bij het voorkomen van fractures als de orale behandeling met eenmaal daags ibandroninezuur 2,5 mg.

Ibandroninezuur eenmaal daags 2,5 mg tabletten

In de initiële 3 jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, fractuurstudie (MF4411), werd een statistisch significante en medisch relevante afname in de incidentie van nieuwe röntgenologische morfometrische en klinische vertebrale fracturen aangetoond (tabel 3). In deze studie werd ibandroninezuur geëvalueerd bij orale doses van 2,5 mg dagelijks en 20 mg intermitterend als een experimenteel doseerregime. Ibandroninezuur werd 60 minuten voor de eerste vloeistof- of voedselinname van de dag (post-dosis nuchtere periode) ingenomen. Aan de studie namen vrouwen deel in de leeftijd van 55 tot 80 jaar, die ten minste 5 jaar postmenopauzaal waren en waarvan de BMD van de lumbale wervelkolom -2 tot -5 SD onder het premenopauzale gemiddelde (T-score) lag bij ten minste één wervel [L1-L4], en die één tot vier prevalentie vertebrale fracturen hadden. Alle patiënten kregen 500 mg calcium en 400 IE vitamine D dagelijks. De werkzaamheid werd geëvalueerd bij 2928 patiënten. Ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks toegediend toonde een statistisch significante en medisch relevante reductie in de incidentie van nieuwe vertebrale fracturen. Dit regime verminderde het ontstaan van nieuwe röntgenologische wervelfracturen met 62 % ($p=0,0001$) tijdens de drie jaar van de studie. Een relatieve risicovermindering van 61 % werd waargenomen na 2 jaar ($p=0,0006$). Er werd geen statistisch significant verschil bereikt na 1 jaar van behandeling ($p=0,056$). Het anti-fractureffect was consistent tijdens de duur van de studie. Er waren geen aanwijzingen voor het vervagen van het effect over de tijd.

De incidentie van klinische vertebrale fracturen was ook significant afgenomen met 49 % na 3 jaar ($p=0,011$). Het sterke effect op vertebrale fracturen kwam bovendien tot uitdrukking door een statistisch significante reductie van lengteverlies in vergelijking met placebo ($p<0,0001$).

Tabel 3: Resultaten uit 3 jaar durende fractuurstudie MF4411 (% , 95 % BI)

	Placebo (N=974)	ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks (N=977)
Relatieve risico afname Nieuwe morfometrische vertebrale fracturen		62 % (40,9 - 75,1)
Incidentie van nieuwe morfometrische vertebrale fracturen	9,56 % (7,5 - 11,7)	4,68 % (3,2 - 6,2)
Relatieve risico afname van klinische vertebrale fracturen		49 % (14,03 - 69,49)
Incidentie van klinische vertebrale fracturen	5,33 % (3,73 - 6,92)	2,75 % (1,61 - 3,89)
BMD – gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde wervelkolom na 3 jaar	1,26 % (0,8 - 1,7)	6,54 % (6,1 - 7,0)
BMD – gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde totaal heup na 3 jaar	-0,69 % (-1,0 - -0,4)	3,36 % (3,0 - 3,7)

Het effect van de behandeling met ibandroninezuur werd verder beoordeeld in een analyse van de subpopulatie van patiënten die een uitgangswaarde lumbale wervelkolom BMD T-score hadden lager dan -2,5 (tabel 4). De vermindering van het risico op vertebrale fracturen was zeer consistent met wat gezien werd in de gehele populatie.

Tabel 4: Resultaten uit 3 jaars fractuurstudie MF 4411 (% , 95 % BI) voor patiënten met een wervelkolom BMD T-score lager dan -2,5 als uitgangswaarde.

	Placebo (N=587)	ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks (N=575)
Relatieve Risico Afname Nieuwe morfometrische vertebrale fracturen		59 % (34,5 - 74,3)
Incidentie van nieuwe morfometrische vertebrale fracturen	12,54 % (9,53 - 15,55)	5,36 % (3,31 - 7,41)
Relatieve risico afname van klinische vertebrale fracturen		50 % (9,49 - 71,91)
Incidentie van klinische vertebrale fracturen	6,97 % (4,67 - 9,27)	3,57 % (1,89 - 5,24)
BMD – gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde wervelkolom na 3 jaar	1,13 % (0,6 - 1,7)	7,01 % (6,5 - 7,6)
BMD – gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde totaal heup na 3 jaar.	-0,70 % (-1,1 - -0,2)	3,59 % (3,1 - 4,1)

Voor non-vertebrale fracturen werd binnen de gehele patiëntenpopulatie van studie MF441 geen reductie waargenomen, echter dagelijkse inname van ibandroninezuur bleek effectief te zijn in een hoog-risico subpopulatie (femurhals BMD T-score < -3,0), waar een non-vertebrale risicoreductie van 69% werd gezien.

Dagelijkse orale behandeling met ibandroninezuur 2,5 mg tabletten resulteerde in progressieve verhogingen van BMD op vertebrale en non-vertebrale plaatsen van het skelet.

Drie-jaars wervelkolom BMD-toename in vergelijking met placebo was 5,3 % en 6,5 % in vergelijking met de uitgangswaarde. Toenames bij de heup ten opzichte van de uitgangswaarde waren 2,8 % bij de femurhals, 3,4 % bij de totale heup en 5,5 % bij de trochanter.

Biochemische markers van de bot turnover (zoals urinair CTX en serumosteocalcine) vertoonden het verwachte patroon van suppressie tot premenopauzale spiegels en bereikten maximale suppressie binnen een periode van 3 tot 6 maanden gebruik van eenmaal daags ibandroninezuur 2,5 mg.

Een klinische betekenisvolle afname van 50 % van de biochemische markers van botresorptie werd al na 1 maand na de start van de behandeling met ibandroninezuur 2,5 mg waargenomen.

Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2)

Er zijn geen studies uitgevoerd met Bonviva in pediatrische patiënten, daarom zijn er geen gegevens beschikbaar over effectiviteit of veiligheid voor deze patiëntenpopulatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De primaire farmacologische effecten van ibandroninezuur op het bot zijn niet direct gerelateerd aan de werkelijke plasmaconcentraties, zoals aangetoond in verscheidene studies bij dieren en bij mensen.

Plasmaconcentraties van ibandroninezuur stijgen in een dosis-proportionele wijze na intraveneuze toediening van 0,5 mg tot 6 mg.

Absorptie

Niet van toepassing.

Distributie

Na de initiële systemische blootstelling bindt ibandroninezuur snel aan het bot of wordt uitgescheiden in de urine. Bij mensen is het klaarblijkelijke uiterste eliminatie-distributievolume ten minste 90 L en de dosishoeveelheid die het bot bereikt, wordt geschat op 40-50 % van de circulerende dosis. Eiwitbinding in humaan plasma is ongeveer 85 %-87 % (in vitro bepaald bij therapeutische ibandroninezuur-concentraties), en er is dus een lage potentie voor interactie met andere geneesmiddelen als gevolg van verdringing.

Biotransformatie

Er zijn geen aanwijzingen dat ibandroninezuur gemetaboliseerd wordt bij dieren of mensen.

Eliminatie

Ibandroninezuur wordt verwijderd uit de circulatie via botabsorptie (naar schatting 40-50 % bij postmenopauzale vrouwen) en het overblijfsel wordt onveranderd uitgescheiden via de nier.

De spreiding van de waargenomen klaarblijkelijke halfwaardetijden is breed, de klaarblijkelijke eliminatie-halfwaardetijd ligt in het algemeen tussen de 10-72 uur. Aangezien de berekende waarden voornamelijk afhankelijk zijn van de duur van de studie, de gebruikte dosis en de gevoeligheid van de analysemethode, is de werkelijke eliminatie-halfwaardetijd waarschijnlijk substantieel langer, overeenkomend met andere bisfosfonaten. Vroege plasmaspiegels dalen snel; 10 % van de piekwaarde wordt binnen 3 en 8 uur na respectievelijk intraveneuze of orale toediening bereikt.

Totale klaring van ibandroninezuur is laag met gemiddelde waarden tussen 84 – 160 ml/min. Nierklaring (ongeveer 60 ml/min bij gezonde postmenopauzale vrouwen) neemt 50-60 % van de totale klaring voor zijn rekening en is gerelateerd aan de creatinineklaring. Het verschil tussen de klaarblijkelijke totale en nierklaring wordt verondersteld de opname in het bot weer te geven.

De uitscheidingsroute lijkt geen bekende zure of basische transportsystemen te bevatten, die betrokken zijn bij de uitscheiding van andere werkzame stoffen (zie rubriek 4.5). Daarnaast remt ibandroninezuur niet de voornaamste humane P450-isoenzymen in de lever en induceert het niet het cytochroom P450-systeem in de lever van ratten.

Farmacokinetiek in bijzondere klinische situaties

Geslacht

De farmacokinetiek van ibandroninezuur is vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Ras

Er is geen bewijs voor enige klinisch relevante inter-etnische verschillen tussen Aziaten en Kaukasiërs qua ibandroninezuur dispositie. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten van Afrikaanse herkomst.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Nierklaring van ibandroninezuur bij patiënten met verschillende maten van verminderde nierfunctie is lineair gerelateerd aan de creatinineklaring (CL_{Cr}).

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie (CL_{Cr} gelijk of groter dan 30 ml/min).

Personen met een ernstig verminderde nierfunctie (CL_{Cr} minder dan 30 ml/min) die dagelijks orale toediening van 10 mg ibandroninezuur gedurende 21 dagen kregen, hadden 2- tot 3-voudige hogere plasmaconcentraties dan personen met een normale nierfunctie en de totale klaring van ibandroninezuur was 44 ml/min. Na intraveneuze toediening van 0,5 mg ibandroninezuur, namen totaal, renaal en niet-renale klaringen respectievelijk af met 67 %, 77 % en 50 % bij personen met ernstig nierfalen, maar er was geen afname in de tolerantie geassocieerd met de toename in de blootstelling. Vanwege de beperkte klinische ervaring bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie, wordt Bonviva bij deze groep patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

De farmacokinetiek van ibandroninezuur bij patiënten met eindstadium nierziekte werd alleen bij een klein aantal hemodialyse patiënten onderzocht. Daardoor is de farmacokinetiek van ibandroninezuur bij patiënten die niet gedialyseerd worden onbekend. Vanwege de beperkte hoeveelheid gegevens, dient ibandroninezuur niet gebruikt te worden bij patiënten met eindstadium nierziekte.

Patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2)

Er zijn geen farmacokinetische gegevens voor ibandroninezuur bij patiënten die een leverfunctiestoornis hebben. De lever speelt geen significante rol in de klaring van ibandroninezuur, dat niet gemetaboliseerd wordt maar geklaard door renale uitscheiding en door opname in het bot. Dosisaanpassing is daarom niet noodzakelijk bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Ouderen (zie rubriek 4.2)

In een multivariatie-analyse werd gevonden dat leeftijd geen onafhankelijke factor was van de bestudeerde farmacokinetische parameters. Aangezien de nierfunctie afneemt met de leeftijd, is de nierfunctie de enige factor die in overweging dient te worden genomen (zie paragraaf verminderde nierfunctie).

Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.1)

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Bonviva bij deze leeftijdsgroepen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxische effecten, bijv. tekenen van nierbeschadiging, werden bij honden uitsluitend waargenomen bij blootstellingen die geacht werden voldoende hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn bij klinisch gebruik.

Mutageniteit / Carcinogeniteit:

Er zijn geen aanwijzingen voor mogelijke carcinogeniteit waargenomen. Testen voor genotoxiciteit leverden geen bewijs van genetische activiteit van ibandroninezuur.

Reproductietoxiciteit:

Specifieke studies voor de 3-maandelijke dosering zijn niet uitgevoerd. Uit studies met dagelijkse i.v. doseringen, werd geen bewijs voor een direct foetaal toxisch of teratogeen effect van ibandroninezuur bij ratten en konijnen gevonden. De gewichtstoename was afgenomen bij F1 nakomelingen van ratten. In reproductiestudies bij ratten waar oraal werd toegediend bestonden de effecten op de vruchtbaarheid uit een toename van pre-implantatieverlies bij doseringen van 1 mg/kg/dag en hoger. In reproductiestudies bij ratten waar intraveneus werd toegediend, verminderde ibandroninezuur het aantal spermatozoiden bij doseringen van 0,3 en 1 mg/kg/dag, verminderde vruchtbaarheid bij mannetjes bij 1 mg/kg/dag en bij vrouwtjes bij 1,2 mg/kg/dag. Andere bijwerkingen van ibandroninezuur in reproductietoxiciteitsstudies in de rat, waren dezelfde bijwerkingen die waargenomen worden bij bisfosfonaten als klasse. Ze omvatten een verminderd aantal innestelingplaatsen, abnormaal baringsproces (dystokie) en een verhoging van viscerale variaties (nierbekken ureter syndroom).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

IJsazijn

Natriumacetaat-trihydraat

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bonviva oplossing voor injectie mag niet gemengd worden met calcium-bevattende oplossingen of andere intraveneus toegediende geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit (5 ml), gemaakt van kleurloos glas type I en de grijze rubberen plunjer en het afsluitdopje zijn gemaakt van fluororesine-gelamineerd butylrubber, met 3 ml oplossing voor injectie. Verpakkingen met 1 voorgevulde spuit en 1 injectienaald of 4 voorgevulde spuit en 4 injectienaalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Wanneer het geneesmiddel toegediend wordt via een bestaande intraveneuze infuuslijn, dient het infusaat beperkt te worden tot isotone zoutoplossing of 50 mg/ml (5 %) glucose-oplossing. Dit geldt ook voor oplossingen gebruikt voor het spoelen van een vlinder of andere medische hulpmiddelen.

Alle ongebruikte oplossing voor injectie, spuit en injectienaalden dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. In het milieu terechtkomen van geneesmiddelen moet worden geminimaliseerd.

De volgende punten moeten strikt worden aangehouden betreffende het weggooien van injectiespuiten en andere scherpe medicinale voorwerpen:

- Naalden en spuit mogen nooit worden hergebruikt.
- Plaats alle gebruikte naalden en spuit in een naaldencontainer (prikveilige wegwerpcontainer).
- Houd deze container buiten bereik van kinderen.
- Het weggooien van gebruikte naaldencontainers met het huishoudelijk afval moet worden vermeden.
- Het weggooien van een volle container dient te gebeuren overeenkomstig lokale voorschriften of zoals voorgeschreven door uw medisch beroepsbeoefenaar.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 februari 2004

Datum van laatste verlenging: 18 december 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Filmomhulde tabletten:

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

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

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit:

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module

1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat de patiëntenherinneringskaart over osteonecrose van de kaak geïmplementeerd wordt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bonviva 150 mg filmomhulde tabletten
Ibandroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg ibandroninezuur (als natriummonohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De tablet bevat tevens lactose. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
1 filmomhulde tablet
3 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

De tabletten niet opzuigen, kauwen of vermalen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Een keer per maand een tablet
Oraal gebruik

Maand 1 __/__/__ 3 filmomhulde tabletten
Maand 2 __/__/__ 3 filmomhulde tabletten
Maand 3 __/__/__ 3 filmomhulde tabletten

Noteer de datum waarop u de tablet inneemt

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/265/003 1 filmomhulde tablet
EU/1/03/265/004 3 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

bonviva 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bonviva 150 mg filmomhulde tabletten
Ibandroninezuur

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bonviva 3 mg oplossing voor injectie
Ibandroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een voorgevulde spuit met 3 ml oplossing bevat 3 mg ibandroninezuur (als natriummonohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook natriumchloride, ijsazijn, natriumacetaat-trihydraat, water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit + 1 injectienaald
4 voorgevulde spuiten + 4 injectienaalden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Alleen voor intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/265/005 1 voorgevulde spuit
EU/1/03/265/006 4 voorgevulde spuit

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Bonviva 3 mg oplossing voor injectie
Ibandroninezuur
Alleen voor i.v. gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 mg/3 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Bonviva 150 mg filmomhulde tabletten Ibandroninezuur

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Bonviva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Bonviva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Bonviva behoort tot de groep van geneesmiddelen die **bisfosfonaten** worden genoemd. Het bevat de werkzame stof ibandroninezuur. Bonviva kan botverlies tegengaan door het voorkomen van verdere botafbraak en het verhogen van de botmassa bij de meeste vrouwen die het middel innemen, hoewel zij het verschil niet zullen kunnen zien of voelen. Bonviva kan het risico op botbreuken (fracturen) verminderen. Een vermindering van wervelfracturen is aangetoond, maar niet van heupfracturen.

Bonviva is aan u voorgeschreven om postmenopauzale osteoporose te behandelen omdat u een verhoogd risico op fracturen heeft. Osteoporose is het dunner en brozer worden van het bot. Dit komt vaak voor bij vrouwen na de menopauze (overgang). Tijdens de menopauze stoppen de eierstokken van een vrouw met het aanmaken van het vrouwelijke hormoon oestrogeen. Dit hormoon helpt om het skelet van de vrouw gezond te houden.

Hoe eerder een vrouw in de menopauze komt, des te groter is haar risico op fracturen als gevolg van osteoporose.

Andere factoren die het risico op fracturen kunnen verhogen, zijn:

- niet genoeg calcium en vitamine D in het dieet
- roken of overmatig alcoholgebruik
- niet genoeg lopen of andere oefeningen die uw botten belasten
- een familiegeschiedenis van osteoporose

Een gezonde levensstijl zal ook helpen om zoveel mogelijk voordeel van uw behandeling te hebben. Dit omvat:

- het eten van een uitgebalanceerd dieet, rijk aan calcium en vitamine D
- wandelen of het doen van andere oefeningen die de botten belasten
- niet roken en niet te veel alcohol drinken

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft bepaalde problemen met uw slokdarm (oesofagus), zoals vernauwing of moeite met slikken.
- Als u niet in staat bent ten minste een uur lang (60 minuten) te staan of rechtop te zitten.
- **Als u een laag calciumgehalte in het bloed heeft of dit in het verleden heeft gehad.** Overleg in dat geval met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Sinds het op de markt komen is een bijwerking genaamd ‘osteonecrose van de kaak’ (botschade in de kaak) zeer zelden gemeld bij patiënten die Bonviva kregen tegen osteoporose. Osteonecrose van de kaak kan ook optreden na het stoppen van de behandeling.

Het is belangrijk om te proberen om osteonecrose van de kaak te voorkomen aangezien het een pijnlijke aandoening is die moeilijk te behandelen kan zijn. Om het risico op het ontwikkelen van osteonecrose van de kaak te verminderen, zijn er enkele voorzorgen die u moet nemen.

Er zijn ook zeldzame breuken (atypische fracturen) van de lange botten gemeld, zoals in de ellepijp (ulna) en het scheenbeen (tibia), bij patiënten die langdurig met ibandroninezuur worden behandeld. Deze breuken treden op na minimaal of geen trauma en sommige patiënten ervaren pijn in het gebied van de fractuur voordat er sprake is van een volledige fractuur.

Voordat u behandeld wordt, vertel het uw arts/verpleegkundige (beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg) als:

- u problemen heeft met uw mond of tanden/kiezen, zoals een slecht gebit, tandvleesproblemen, of als u een afspraak heeft om een tand of kies te laten trekken
- u geen routinematige mondzorg krijgt of als u heel lang geen gebitscontrole heeft gehad
- u rookt (aangezien dit de kans op gebitsproblemen kan verhogen)
- u eerder behandeld werd met een bisfosfonaat (gebruikt om botaandoeningen te behandelen of voorkomen)
- u geneesmiddelen gebruikt die corticosteroïden worden genoemd (zoals prednisolon of dexamethason)
- u kanker heeft

Uw arts kan u vragen een tandheerkundig onderzoek te ondergaan voordat u de behandeling met Bonviva begint.

Tijdens uw behandeling moet u een goede mondhygiëne aanhouden (waaronder regelmatig tanden poetsen) en moet uw gebit regelmatig worden gecontroleerd. Als u een kunstgebit draagt, moet u er zeker van zijn dat deze goed past. Als u onder tandheerkundige behandeling bent of een tandheerkundige ingreep (bijv. het trekken van een of meer tanden of kiezen) zal ondergaan, informeer dan uw arts over de tandheerkundige behandeling en vertel uw tandarts dat u behandeld wordt met Bonviva.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts en tandarts als u problemen ervaart met uw mond of gebit zoals losse tanden of kiezen, pijn of zwelling, of het niet genezen van zweren of wondvocht, aangezien dit tekenen kunnen zijn van osteonecrose van de kaak.

Sommige mensen moeten extra voorzichtig zijn wanneer zij Bonviva gebruiken. Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- als u stoornissen heeft van het mineraal metabolisme (zoals vitamine D gebrek)
- als uw nieren niet normaal functioneren
- als u problemen heeft met slikken of met de spijsvertering

Irritatie, ontsteking of het ontwikkelen van zweren van de slokdarm (oesofagus), vaak met symptomen van ernstige pijn op de borst, ernstige pijn na het doorslikken van eten en/of drinken, ernstige misselijkheid, of braken kunnen voorkomen, vooral als u geen vol glas water drinkt en/of als u gaat liggen binnen een uur na het innemen van Bonviva. Als u deze symptomen krijgt, stop dan met het innemen van Bonviva en vertel het onmiddellijk aan uw arts (zie rubriek 3).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef Bonviva niet aan kinderen of jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Bonviva nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. In het bijzonder:

- **Supplementen die calcium, magnesium, ijzer of aluminium bevatten**, omdat deze de werking van Bonviva kunnen beïnvloeden.
- Acetylsalicylzuur en andere niet-steroidale anti-ontstekingsmiddelen (NSAIDs) (onder andere ibuprofen, natriumdiclofenac en naproxen) kunnen de maag en darm irriteren. Bonviva kan dat ook doen. Wees dus extra voorzichtig als u pijnstillers of ontstekingsremmers neemt terwijl u Bonviva gebruikt.

Nadat u uw maandelijkse Bonviva tablet heeft doorgeslikt, **moet u 1 uur wachten voordat u andere geneesmiddelen neemt**, waaronder spijsverteringstabletten, calcium supplementen of vitaminen.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Neem Bonviva niet in met voedsel. Bonviva werkt minder goed als het samen met voedsel ingenomen wordt.

U mag water drinken, maar geen andere vloeistoffen.

Nadat u Bonviva heeft ingenomen, wacht dan 1 uur voordat u uw eerste voedsel of ander drinken neemt (zie rubriek 3 Hoe neemt u dit middel in?).

Zwangerschap en borstvoeding

Bonviva is alleen bestemd voor gebruik door postmenopauzale vrouwen en mag niet gebruikt worden door vrouwen die nog zwanger kunnen worden.

Gebruik Bonviva niet wanneer u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U mag rijden en machines bedienen, omdat te verwachten is dat Bonviva geen of een verwaarloosbare invloed zal hebben op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen.

Bonviva bevat lactose

Indien uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet kan verdragen of verteren (bijv. als u galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of problemen met glucose-galactose-opname heeft), neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is 1 tablet eens per maand.

Het innemen van uw maandelijks tablet

Het is belangrijk dat u deze instructies nauwkeurig opvolgt. Zij zijn opgesteld om ervoor te zorgen dat uw Bonviva tablet uw maag snel bereikt, waardoor de kans op irritatie afneemt.

- **Neem 1 Bonviva 150 mg tablet eens per maand.**
- **Kies een dag van de maand** die gemakkelijk te onthouden is. U kunt bijvoorbeeld steeds dezelfde datum kiezen (zoals de eerste dag van elke maand) of dezelfde dag (zoals de eerste zondag van elke maand) om uw Bonviva tablet in te nemen. Kies een datum die het beste bij uw routine past.
- Neem uw Bonviva tablet in ten minste **6 uur nadat u voor het laatst iets gegeten of gedronken** heeft, anders dan water.
- Neem uw Bonviva tablet
 - 's ochtends **na het opstaan** en
 - **voordat u iets eet of drinkt** (op een nuchtere maag).
- **Neem uw tablet in met een vol glas water** (ten minste 180 ml).

Neem uw tablet **niet** in met water met een hoog gehalte aan calcium, vruchtensap of andere dranken. Als er een vermoeden is van een mogelijk hoog gehalte aan calcium in het leidingwater (hard water), wordt het aangeraden om water uit een fles met een laag gehalte aan mineralen te gebruiken.

- **Slik uw tablet heel door** – niet erop kauwen, niet fijnmalen en niet laten smelten in uw mond.
- **Voor het volgende uur (60 minuten)** nadat u uw tablet heeft ingenomen
 - **ga niet liggen**; als u niet rechtop blijft (staan of zitten), kan er wat van het geneesmiddel teruglopen in uw slokdarm



- **eet niets**



- **drink niets** (behalve water als u dit nodig heeft)
- **neem geen andere geneesmiddelen**
- Nadat u een uur gewacht heeft, kunt u uw eerste eten of drinken van de dag nemen. Als u eenmaal gegeten heeft, kunt u gaan liggen als u dat wilt en kunt u andere geneesmiddelen innemen.

Bonviva blijven gebruiken

Het is belangrijk dat u Bonviva elke maand blijft gebruiken, zolang uw arts het u voorschrijft. Nadat u 5 jaar Bonviva heeft gebruikt, overleg dan met uw arts of het nodig is om Bonviva te blijven gebruiken.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per vergissing meer dan 1 tablet heeft ingenomen, **drink dan een vol glas melk en neem onmiddellijk contact op met uw arts.**

Probeer niet over te geven en ga niet liggen – dit kan ervoor zorgen dat Bonviva slokdarmirritatie veroorzaakt.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u vergeet de tablet op de ochtend van de door u gekozen dag in te nemen, **neem dan geen tablet later op deze dag**, maar kijk op uw kalender om te zien wanneer uw volgende dosis gepland staat.
- **Als u vergeten bent uw tablet in te nemen op de door u gekozen dag en indien de volgende tablet binnen 1 tot 7 dagen ingenomen moet worden...**

Neem nooit 2 Bonviva tabletten in dezelfde week. U dient te wachten tot het moment dat u de volgende tablet zou innemen. Neem dan een tablet als gewoonlijk. Neem vervolgens één tablet een keer per maand op de oorspronkelijk geplande dagen, zoals aangegeven op uw kalender.

- **Als u vergeten bent uw tablet in te nemen op de door u gekozen dag en indien de volgende tablet meer dan 7 dagen later ingenomen moet worden...**
Neem 1 tablet de volgende morgen, na de dag dat u er weer aan denkt. Neem vervolgens één tablet per maand op de oorspronkelijk geplande dagen, zoals aangegeven op uw kalender.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem direct contact op met een arts of verpleegkundige wanneer u last krijgt van de volgende bijwerkingen - mogelijk heeft u met spoed medische behandeling nodig:

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 personen):

- hevige pijn op de borst, ernstige pijn na het doorslikken van eten of drinken, ernstige misselijkheid of braken, moeilijkheden bij het slikken. U kunt een ernstige ontsteking van uw slokdarm hebben, mogelijk met een zweer of een vernauwing van de slokdarm

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 personen):

- jeuk, zwelling van uw gezicht, lippen, tong en keel, met moeilijkheden bij het ademen
- aanhoudende oogpijn en oogontsteking
- pijn, zwakte of een onprettig gevoel in uw dij, heup of lies, die u niet eerder had. U heeft mogelijk vroege verschijnselen van een mogelijke, ongebruikelijke breuk van uw dijbeen

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 personen):

- pijn of een zweer in uw mond of kaak. U heeft mogelijk vroege verschijnselen van ernstige kaakproblemen (necrose (dood botweefsel) in het kaakbot)
- neem contact op met uw arts als u oorpijn, uitscheiding uit het oor en/of een oorinfectie heeft. Dit kunnen tekenen van botschade in het oor zijn
- ernstige, mogelijk levensbedreigende, allergische reactie
- ernstige huidreacties

Andere mogelijke bijwerkingen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen):

- hoofdpijn
- brandend maagzuur, ongemak bij het slikken, maag- of buikpijn (kan veroorzaakt zijn door een ontsteking van de maag), problemen met de spijsvertering, misselijkheid, diarree (dunne ontlasting)
- spierkrampen, stijfheid van uw gewrichten en ledematen
- griepachtige verschijnselen, waaronder koorts, trillen en rillingen, zich ongemakkelijk voelen, botpijn en pijnlijke spieren en gewrichten. Vertel het een verpleegkundige of arts indien u last krijgt van bijwerkingen of deze bijwerkingen langer dan een paar dagen aanhouden
- huiduitslag

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 personen):

- duizeligheid
- flatulentie (winderigheid, opgeblazen gevoel)
- rugpijn
- zich vermoeid en uitgeput voelen
- astma-aanvallen
- symptomen van lage calciumspiegels in het bloed (hypocalciëmie), zoals spierkrampen of -spasmen en/of tintelingen in de vingers of rond de mond.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 personen):

- ontsteking van de twaalfvingerige darm (eerste deel van de darm), die maagpijn veroorzaakt
- netelroos

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#)*. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ibandroninezuur. Eén tablet bevat 150 mg ibandroninezuur (als natriummonohydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern: lactosemonohydraat, povidon, microkristallijne cellulose, crospovidon, gezuiverd stearinezuur, colloïdaal watervrij silica

Tabletomhulsel: hypromellose, titaniumdioxide (E171), talk, macrogol 6000

Hoe ziet Bonviva eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Bonviva tabletten zijn wit tot gebroken wit, langwerpig van vorm, met de markering “BNVA” op een kant en “150” op de andere kant. De tabletten worden geleverd in blisterstrips van 1 of 3 tabletten. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Atnahs Pharma Denmark ApS,
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108,
DK-2300 København S
Denemarken

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

ONTHOUDEN WANNEER BONVIVA INGENOMEN MOET WORDEN

U moet uw Bonviva tablet eens per maand innemen. Kies een dag van de maand die gemakkelijk te onthouden is:

- bijvoorbeeld steeds dezelfde datum (zoals de eerste dag van elke maand)
- of dezelfde dag (zoals de eerste zondag van elke maand).

Het is belangrijk om Bonviva elke maand te blijven innemen.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Bonviva 3 mg oplossing voor injectie Ibandroninezuur

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Bonviva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Bonviva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Bonviva behoort tot de groep van geneesmiddelen die bisfosfonaten worden genoemd. Het bevat het werkzame bestanddeel ibandroninezuur.

Bonviva kan botverlies tegengaan door het voorkomen van verdere botafbraak en het verhogen van de botmassa bij de meeste vrouwen die het middel innemen, hoewel zij het verschil niet zullen kunnen zien of voelen. Bonviva kan het risico op botbreuken (fracturen) verminderen. Een vermindering van wervelfracturen is aangetoond, maar niet van heupfracturen.

Bonviva is aan u voorgeschreven om postmenopauzale osteoporose te behandelen omdat u een verhoogd risico op fracturen heeft. Osteoporose is het dunner en brozer worden van de botten. Dit komt vaak voor bij vrouwen na de menopauze (overgang). Tijdens de menopauze stoppen de eierstokken van een vrouw met het aanmaken van het vrouwelijke hormoon oestrogeen. Dit hormoon helpt om het skelet van de vrouw gezond te houden.

Hoe eerder een vrouw in de menopauze komt, des te groter is haar kans op fracturen als gevolg van osteoporose.

Andere factoren die het risico op osteoporose kunnen verhogen, zijn:

- niet genoeg calcium en vitamine D in het dieet
- roken of overmatig alcoholgebruik
- niet voldoende wandelen of andere oefeningen die uw botten belasten
- een familiegeschiedenis van osteoporose.

Een gezonde levensstijl zal ook helpen om zoveel mogelijk voordeel van uw behandeling te hebben. Dit omvat:

- het eten van een uitgebalanceerd dieet, rijk aan calcium en vitamine D
- wandelen of het doen van andere oefeningen die de botten belasten
- niet roken en niet teveel alcohol drinken.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **Als u een laag calciumgehalte in het bloed heeft of dit in het verleden heeft gehad.** Overleg in dat geval met uw arts.
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Sinds het op de markt komen is een bijwerking genaamd ‘osteonecrose van de kaak’ (botschade in de kaak) zeer zelden gemeld bij patiënten die Bonviva kregen tegen osteoporose. Osteonecrose van de kaak kan ook optreden na het stoppen van de behandeling.

Het is belangrijk om te proberen om osteonecrose van de kaak te voorkomen aangezien het een pijnlijke aandoening is die moeilijk te behandelen kan zijn. Om het risico op het ontwikkelen van osteonecrose van de kaak te verminderen, zijn er enkele voorzorgen die u moet nemen.

Er zijn ook zeldzame breuken (atypische fracturen) van de lange botten gemeld, zoals in de ellepijp (ulna) en het scheenbeen (tibia), bij patiënten die langdurig met ibandroninezuur worden behandeld. Deze breuken treden op na minimaal of geen trauma en sommige patiënten ervaren pijn in het gebied van de fractuur voordat er sprake is van een volledige fractuur.

Voordat u behandeld wordt, vertel het uw arts/verpleegkundige (beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg) als:

- u problemen heeft met uw mond of tanden/kiezen, zoals een slecht gebit, tandvleesproblemen, of als u een afspraak heeft om een tand of kies te laten trekken
- u geen routinematige mondzorg krijgt of als u heel lang geen gebitscontrole heeft gehad
- u rookt (aangezien dit de kans op gebitsproblemen kan verhogen)
- u eerder behandeld werd met een bisfosfonaat (gebruikt om botaandoeningen te behandelen of voorkomen)
- u geneesmiddelen gebruikt die corticosteroïden worden genoemd (zoals prednisolon of dexamethason)
- u kanker heeft.

Uw arts kan u vragen een tandheelkundig onderzoek te ondergaan voordat u de behandeling met Bonviva begint.

Tijdens uw behandeling moet u een goede mondhygiëne aanhouden (waaronder regelmatig tanden poetsen) en moet uw gebit regelmatig worden gecontroleerd. Als u een kunstgebit draagt, moet u er zeker van zijn dat deze goed past. Als u onder tandheelkundige behandeling bent of een tandheelkundige ingreep (bijv. het trekken van een of meer tanden of kiezen) zal ondergaan, informeer dan uw arts over de tandheelkundige behandeling en vertel uw tandarts dat u behandeld wordt met Bonviva.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts en tandarts als u problemen ervaart met uw mond of gebit zoals losse tanden of kiezen, pijn of zwelling, of het niet genezen van zweren of wondvocht, aangezien dit tekenen kunnen zijn van osteonecrose van de kaak.

Sommige patiënten moeten extra voorzichtig zijn wanneer zij Bonviva gebruiken. Raadpleeg uw arts voordat u Bonviva krijgt toegediend:

- wanneer u problemen met de nieren heeft of heeft gehad, lijdt aan nierfalen of ooit gedialyseerd bent of wanneer u een andere ziekte heeft die invloed heeft op uw nieren
- wanneer u een stoornis heeft van de mineraal stofwisseling (zoals vitamine D gebrek)
- u dient aanvullende calcium en vitamine D supplementen te gebruiken wanneer u Bonviva gebruikt. Wanneer dit voor u niet mogelijk is, dan moet u dit uw arts vertellen

- als u hartproblemen heeft en de arts heeft u aangeraden uw dagelijkse inname van vloeistoffen te beperken

Gevallen van ernstige, soms fatale, allergische reacties zijn gemeld bij patiënten die intraveneus behandeld werden met ibandroninezuur.

Als u een van de volgende verschijnselen krijgt, zoals kortademigheid/moeilijkheden met ademen, een strak gevoel in de keel, zwelling van de tong, duizeligheid, een gevoel van bewustzijnsverlies, roodheid of zwelling van het gezicht, uitslag op het lichaam, misselijkheid en overgeven, moet u direct uw arts of verpleegkundige waarschuwen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bonviva moet niet worden gebruikt bij kinderen of adolescenten onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Bonviva nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bonviva is alleen bestemd voor gebruik door postmenopauzale vrouwen en mag niet gebruikt worden door vrouwen die nog zwanger kunnen worden.

Gebruik Bonviva niet wanneer u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U mag rijden en machines bedienen, omdat het te verwachten is dat Bonviva geen of een verwaarloosbare invloed zal hebben op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen.

Bonviva bevat natrium

Bonviva bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis (3 ml), d.w.z. dat het in wezen 'natrium-vrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De aanbevolen dosering van Bonviva als intraveneuze injectie is 3 mg (1 voorgevulde spuit) eenmaal per 3 maanden.

De injectie dient in de ader toegediend te worden door een arts of daartoe bevoegde verpleegkundige. U mag de injectie niet bij uzelf toedienen.

De oplossing voor injectie mag alleen in een ader worden toegediend, en niet op een andere plek in het lichaam.

Bonviva blijven gebruiken

Om zo veel mogelijk baat te hebben bij de behandeling, is het belangrijk dat u de injecties iedere 3 maanden toegediend blijft krijgen, zolang uw arts het u voorschrijft. Bonviva kan osteoporose alleen behandelen zolang u het gebruikt, ondanks dat u geen verschil zal zien of voelen. Nadat u 5 jaar Bonviva heeft gebruikt, overleg dan met uw arts of het nodig is om Bonviva te blijven gebruiken.

U dient aanvullende calcium en vitamine D producten te gebruiken, zoals geadviseerd door uw arts.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Het is mogelijk dat de hoeveelheid calcium, fosfor of magnesium in uw bloed te laag wordt. Indien het nodig is, zal uw arts dit corrigeren door u een injectie te geven met deze mineralen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

U dient zo spoedig mogelijk een afspraak te maken voor een nieuwe injectie. Ga vervolgens vanaf de datum van deze laatste injectie verder met het ontvangen van de injecties iedere 3 maanden.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elke geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem direct contact op met een arts of verpleegkundige wanneer u last krijgt van de volgende bijwerkingen - mogelijk heeft u met spoed medische behandeling nodig:

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 personen):

- jeuk, zwelling van uw gezicht, lippen, tong en keel, met moeilijkheden bij het ademen
- aanhoudende oogpijn en oogontsteking (indien langdurig)
- pijn, zwakte of een onprettig gevoel in uw dij, heup of lies, die u niet eerder had. U heeft mogelijk vroege verschijnselen van een mogelijke, ongebruikelijke breuk van uw dijbeen.

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 personen):

- pijn of een zweer in uw mond of kaak. U heeft mogelijk vroege verschijnselen van ernstige kaakproblemen (necrose (dood botweefsel) in het kaakbot)
- neem contact op met uw arts als u oorpijn, uitscheiding uit het oor en/of een oorinfectie heeft. Dit kunnen tekenen van botschade in het oor zijn
- ernstige, mogelijk levensbedreigende, allergische reactie (zie rubriek 2)
- ernstige huidreacties.

Andere mogelijke bijwerkingen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen):

- hoofdpijn
- maagpijn (zoals maagontsteking) of buikpijn, problemen met de spijsvertering, misselijkheid, diarree (dunne ontlasting) of verstopping
- pijn in uw spieren, gewrichten of rug
- zich vermoeid en uitgeput voelen
- griepachtige verschijnselen waaronder koorts, trillen en rillingen, zich ongemakkelijk voelen, botpijn en pijnlijke spieren en gewrichten. Vertel het een verpleegkundige of arts indien u last krijgt van bijwerkingen of deze bijwerkingen langer dan een paar dagen aanhouden.
- huiduitslag.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 personen):

- ontsteking van een ader
- pijn of letsel op de injectieplaats
- botpijn
- zich zwak voelen
- astma-aanvallen
- symptomen van lage calciumspiegels in het bloed (hypocalciëmie), zoals spierkrampen of -spasmen en/of tintelingen in de vingers of rond de mond.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 personen):

- netelroos

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden

via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)*. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Diegene die de injectie toedient, dient een eventuele ongebruikte oplossing weg te gooien en de gebruikte spuit en injectienaald in een daarvoor geschikte afvalcontainer te stoppen.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ibandroninezuur. Een voorgevulde spuit bevat 3 mg ibandroninezuur in 3 ml oplossing (natriummonohydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, azijnzuur, natriumacetaattrihydraat en water voor injecties

Hoe ziet Bonviva eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Bonviva 3 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuiten is een heldere, kleurloze oplossing. Elke voorgevulde spuit bevat 3 ml oplossing. Bonviva is beschikbaar in verpakkingen met 1 voorgevulde spuit en 1 injectienaald of met 4 voorgevulde spuiten en 4 injectienaalden. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

INFORMATIE VOOR BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG

Zie de samenvatting van de productkenmerken voor meer informatie.

Toediening van Bonviva 3 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit:

Bonviva 3 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit dient intraveneus geïnjecteerd te worden in 15-30 seconden.

De oplossing is irriterend, daarom is het belangrijk dat de oplossing enkel en alleen intraveneus toegediend wordt. Indien er onbedoeld geïnjecteerd wordt in het weefsel rondom de ader, zal de patiënt mogelijk op de plaats van toediening lokale irritatie, pijn en ontsteking ontwikkelen.

Bonviva 3 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit **mag niet** gemengd worden met calciumhoudende oplossingen (zoals Ringer-lactaat-oplossing, calcium heparine) of andere geneesmiddelen die intraveneus toegediend worden. Wanneer Bonviva toegediend wordt via een bestaande intraveneuze infusielijn, dan dient het intraveneuze infusaat beperkt te worden tot een isotone zoutoplossing of 50 mg/ml (5 %) glucose-oplossing.

Vergeeten dosering:

Indien een dosis vergeten is, dient de injectie zo snel mogelijk toegediend te worden. Vervolgens dienen de injecties vanaf de datum van de laatste injectie om de drie maanden toegediend te worden.

Overdosering:

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering met Bonviva injectie.

Gebaseerd op de beschikbare kennis over deze groep geneesmiddelen, kan intraveneuze overdosering resulteren in hypocalciëmie, hypofosfatemie en hypomagnesiëmie, wat paresthesiën kan veroorzaken. In ernstige gevallen kan intraveneuze infusie van gepaste hoeveelheden calciumgluconaat, kalium- of natriumfosfaat en magnesiumsulfaat nodig zijn.

Algemeen advies:

Bonviva 3 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit kan, zoals andere intraveneus toegediende bisfosfonaten, een tijdelijke daling van de serumcalciumwaarden veroorzaken.

Hypocalciëmie en andere stoornissen in bot- en mineraalmetabolisme dienen te worden beoordeeld en effectief behandeld te worden alvorens te starten met Bonviva injectietherapie. Adequate inname van calcium en vitamine D is belangrijk voor alle patiënten. Alle patiënten dienen calcium en vitamine D supplementen te ontvangen.

Patiënten met andere aandoeningen of die geneesmiddelen gebruiken welke mogelijk bijwerkingen met betrekking tot de nieren veroorzaken, dienen regelmatig, in lijn met goed medisch handelen, gecontroleerd te worden.

Alle ongebruikte oplossing voor injectie, spuiten en injectienaalden dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor ibandroninezuur, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over hypocalciëmie uit spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw temporeel verband, een positieve de-challenge en het feit dat hypocalciëmie een geïdentificeerd risico voor ibandroninezuur is, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen ibandroninezuur en hypocalciëmie vastgesteld. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die ibandroninezuur bevatten (osteoporotische indicatie (Bonviva)) dienovereenkomstig moeten worden gewijzigd.

Update van rubriek 4.8 van de SmPC om de bijwerking hypocalciëmie toe te voegen met een frequentie soms. De bijsluiter wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor {benaming van de werkzame stof(fen)} is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van <het geneesmiddel ><de geneesmiddelen> die {benaming van de werkzame stof(fen)} bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.