

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bondronat 2 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Et hetteglass med 2 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 2 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Klar, fargeløs oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bondronat er indisert til voksne for

- Forebygging av skjelettforandringer (patologiske frakturer, benkomplikasjoner som krever radioterapi eller kirurgi) hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser
- Behandling av tumorindusert hyperkalsemi med eller uten metastaser

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Pakningsvedlegget og pasientkortet skal gis til pasientene som behandles med Bondronat.

Behandling med Bondronat bør initieres av leger med erfaring i kreftbehandling.

Dosering

Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser

Anbefalt dose ved forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser er 6 mg intravenøs injeksjon gitt hver 3.- 4. uke. Dosen skal infunderes over minst 15 minutter.

Kort infusjonstid (dvs 15 minutter) skal kun brukes hos pasienter med normal eller lett redusert nyrefunksjon. Det finnes ikke data som beskriver bruk av kort infusjonstid hos pasienter med kreatininclearance under 50 ml/min. Forskrivere bør konsultere avsnittet *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon* (se pkt. 4.2) for anbefaling om dosering og administrasjon i denne pasientgruppen.

Behandling ved tumorindusert hyperkalsemi

Før behandling med Bondronat skal pasienten rehydreres adekvat med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Det må tas hensyn til graden av hyperkalsemi og tumortype. Pasienter med osteolytiske benmetastaser vil vanligvis ha behov for lavere doser enn pasienter med humoral hyperkalsemi. For de fleste pasienter med alvorlig hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium* ≥ 3 mmol/l eller ≥ 12 mg/dl) er det tilstrekkelig med en engangsdose på 4 mg. For pasienter med moderat hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium < 3 mmol/l eller < 12 mg/dl) er 2 mg en

effektiv dose. Høyeste dose brukt i kliniske utprøvinger var 6 mg, men denne dosen gir ingen ytterligere effekt.

* Merk at albuminkorrigert serumkalsiumkonsentrasjoner beregnes som følger:

$$\text{Albuminkorrigert serumkalsium (mmol/l)} = \text{serumkalsium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

Eller

$$\text{Albuminkorrigert serumkalsium (mg/dl)} = \text{serumkalsium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

For å omregne albuminkorrigert serumkalsium fra mmol/l til mg/dl multipliserer man med 4.

I de fleste tilfeller kan et forhøyet serumkalsiumnivå reduseres til normalområdet i løpet av 7 dager. Mediantiden for tilbakefall (økning av serumalbuminkorrigert serumkalsium til over 3 mmol/l) var 18 - 19 dager for doser på 2 mg og 4 mg. Mediantiden for tilbakefall var 26 dager med en dose på 6 mg.

Et begrenset antall pasienter (50 pasienter) har fått en gjentatt infusjon for hyperkalsemi. Gjentatt behandling kan vurderes i tilfeller av tilbakevendende hyperkalsemi eller utilstrekkelig effekt.

Bondronat konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal administreres som en intravenøs infusjon over 2 timer.

Spesielle pasientgrupper

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ($\text{CLcr} \geq 50$ og < 80 ml/min). For pasienter med moderat ($\text{CLcr} \geq 30$ og < 50 ml/min) eller alvorlig ($\text{CLcr} < 30$ ml/min) nedsatt nyrefunksjon som får forebyggende behandling mot skjeletthendelser ved brystkreft og skjelettmetastaser, bør følgende anbefalinger følges (se pkt. 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dose	Infusjonsvolum ¹ og tid ²
≥ 50 $\text{CLcr} < 80$	6 mg (6 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	100 ml over 15 minutter
≥ 30 $\text{CLcr} < 50$	4 mg (4 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	500 ml over 1 time
< 30	2 mg (2 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	500 ml over 1 time

¹ 0,9% natriumkloridoppløsning eller 5% glukoseoppløsning

² Administreres hver 3. til 4. uke

En infusjonstid på 15 minutter er ikke studert hos cancerpasienter med kreatininclearance < 50 ml/min.

Eldre (> 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Bondronat til barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Til intravenøs administrasjon.

Innholdet i hetteglasset skal brukes slik:

- Forebygging av skjelettforandringer – fortynnes med 100 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 100 ml 5 % glukoseoppløsning og infunderes over minst 15 minutter. Se også avsnitt om dosering over for pasienter med nedsatt nyrefunksjon
- Behandling av tumorindusert hyperkalsemi – fortynnes med 500 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 500 ml 5 % glukoseoppløsning, og infunderes over 2 timer

Bare til engangsbruk. Kun klar oppløsning uten partikler må brukes.

Bondronat konsentrat til infusjonsvæske skal gis som intravenøs infusjon.

Forsiktighet må utvises for å sikre at Bondronat konsentrat til infusjonsvæske ikke administreres via intra-arteriell eller paravenøs administrasjon, da dette kan føre til vevsskader.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Hypokalsemi

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med forstyrrelser i ben- og mineralmetabolismen

Hypokalsemi og andre forstyrrelser i ben- og mineralmetabolismen, må være behandlet før behandlingsstart med Bondronat ved skjelettmetastaser.

Adekvat inntak av kalsium og vitamin D er viktig for alle pasienter. Pasienter som ikke får tilstrekkelig kalsium og/eller vitamin D via kosten, bør få tilskudd.

Anafylaktisk reaksjon/sjokk

Tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk, inkludert fatale hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Egnet medisinsk støtte og overvåkingstiltak bør være lett tilgjengelig når Bondronat intravenøs injeksjon administreres. Hvis anafylaktisk reaksjon eller andre alvorlige hypersensitivitets-/allergiske reaksjoner oppstår, avbryt injeksjonen umiddelbart og start med egnet behandling.

Osteonekrose i kjeven

Etter markedsføring har osteonekrose i kjeven (ONJ) blitt rapportert svært sjelden hos pasienter som får Bondronat i forbindelse med kreftbehandling (se pkt. 4.8).

Oppstart av behandlingen eller en ny kur med behandling skal utsettes hos pasienter med åpne bløtvevlesjoner i munnen som ikke er leget, med unntak av situasjoner der dette er medisinsk helt nødvendig.

Hos pasienter med tilstedeværelse av risikofaktorer anbefales en tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risikovurdering før oppstart av behandlingen med Bondronat.

Følgende risikofaktorer skal vurderes når man skal evaluere en pasients risiko for å utvikle ONJ:

- Potensen av legemidlet som hemmer benresorpsjon (høyere risiko for svært potente forbindelser), administrasjonsvei (høyere risiko for parenteral administrering) og kumulativ dose av benresorpsjonsterapi
- Kreft, komorbiditet (f.eks anemi, koagulopati, infeksjon), røyking
- Samtidig behandling med andre legemidler: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogenese hemmere, strålebehandling av hode og nakke

- Dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, dårlig tilpassete tannproteser, tidligere tannsykdom, invasiv tannbehandling f.eks tannekstraksjoner

Alle pasienter skal oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessige undersøkelser av tennene og umiddelbart rapportere eventuelle symptomer som tannvandrings og økt mobilitet, smerte eller hevelse eller sår som ikke leges eller pussdannelse under behandling med Bondronat. Under behandling bør invasiv tannbehandling kun utføres etter nøye vurdering og unngås i tilknytning til Bondronat administrasjon.

Behandlingsplanen for de pasienter som utvikler ONJ bør settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse innen ONJ. Midlertidig avbrudd av Bondronat behandlingen bør vurderes inntil tilstanden opphører og medvirkende risikofaktorer er redusert der det er mulig.

Osteonekrose i ytre øregang

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert med bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbehandling. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

Atypiske frakturer i lårbeinet

Atypiske subtrochantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturene kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene inntraff etter lite eller ingen forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i lår eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbeinsbrudd. Frakturene er ofte bilaterale; derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbeinsskafet. Det er blitt rapportert at disse frakturene heles dårlig.

Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbeinet er tilrådelig i påvente av vurdering av pasienten, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

Ved behandling med bisfosfonater bør pasientene oppfordres til å si ifra hvis de opplever smerter i lår, hofta eller lyske, og enhver pasient med slike symptomer bør undersøkes med tanke på et ufullstendig lårbeinsbrudd.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Resultater fra kliniske studier indikerer ikke redusert nyrefunksjon ved langtidsbehandling med Bondronat. I henhold til individuell klinisk vurdering av pasienten, anbefales det likevel å kontrollere nyrefunksjon og serumverdier av kalsium, fosfat og magnesium hos pasienter som behandles med Bondronat (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Doseanbefaling kan ikke gis til pasienter med alvorlig leverinsuffisiens, da kliniske data mangler (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt hjertefunksjon

Overhydrering bør unngås hos pasienter med risiko for hjertesvikt.

Pasienter med kjent hypersensitivitet overfor andre bisfosfonater

Forsiktighet må utvises hos pasienter med kjent hypersensitivitet overfor andre bisfosfonater.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Bondronat er så godt som natriumfritt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolske interaksjoner anses ikke sannsynlig, da ibandronsyre ikke hemmer de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og heller ikke er vist å indusere det hepatisk cytokrom P450-systemet hos rotter (se pkt. 5.2). Ibandronsyre elimineres kun via renal utskillelse og gjennomgår ingen biotransformasjon.

Forsiktighet må utvises når bisfosfonater gis sammen med aminoglykosider, siden begge substansene kan gi langvarig reduksjon av serumkalsiumnivået. Man bør også være oppmerksom på muligheten for samtidig hypomagnesemi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av ibandronsyre hos gravide kvinner. Studier med rotter har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risiko hos mennesker er ukjent. Bondronat skal derfor ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om ibandronsyre utskilles i morsmelk. Studier med lakterende rotter har vist lave verdier av ibandronsyre i melken etter intravenøs administrasjon. Bondronat bør ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det finnes ikke effektdata for ibandronsyre hos mennesker. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, reduserte ibandronsyre fertiliteten. I studier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre fertiliteten ved høye daglige doser (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på den farmakodynamiske og farmakokinetiske profilen og rapporterte bivirkninger, er det forventet at Bondronat har ingen eller ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De alvorligste bivirkningene som er rapportert er anafylaktisk reaksjon/sjokk, atypiske frakturer i lårbeinet, osteonekrose i kjeven og øyebetennelse (se avsnittet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" og pkt. 4.4).

Behandling av tumorindusert hyperkalsemi er oftest assosiert med økt kroppstemperatur. Reduksjon av kalsium i blodet under normalt nivå (hypokalsemi), er rapportert mindre hyppig. I de fleste tilfellene er en spesifikk behandling ikke nødvendig, og symptomene avtar etter noen timer/dager. Ved forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser, er behandlingen oftest assosiert med asteni etterfulgt av økt kroppstemperatur og hodepine.

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser bivirkninger fra pivotale fase III studier (Behandling av tumorindusert hyperkalsemi: 311 pasienter behandlet med Bondronat 2 mg eller 4 mg; Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser: 152 pasienter behandlet med Bondronat 6 mg), og fra erfaring etter markedsføring.

Bivirkningene er oppgitt i henhold til MedDRA organklasser og frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe, er bivirkningene oppgitt etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger rapportert ved intravenøs administrering av Bondronat

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon	Cystitt, vaginitt, oral candidiasis			
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Benign hudneoplasme			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi, bloddyskrasi			
Forstyrrelser i immunsystemet				Hyper-sensitivitet †, bronkospasme†, angioødem, anafylaktisk reaksjon/sjokk †**	Astma eksaserbasjon
Endokrine sykdommer	Sykdom i biskjoldbrusk-kjertelen				
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalsemi**	Hypofosfatemi			
Psykiatriske lidelser		Søvnforstyrrelse, angst, affektlabilitet			
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet, dysgeusia (nedsatt smakssans)	Cerebrovaskulær reaksjon, nerverotlesjon, amnesi, migrene, nevrergi, hypertoni, hyperestesi, cirkumorale parestesier, parosmi			
Øyesykdommer	Grå stær		Okular betennelse†**		
Sykdommer i øre og labyrint		Døvhet			

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Hjertesykdommer	“Bundle branch block” (fortetning)	Myokardial iskemi, kardiovaskulær reaksjon, palpitasjon			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Faryngitt	Lungeødem, stridor			
Gastro-intestinale sykdommer	Diaré, oppkast, dyspepsi, gastrointestinal smerte, tannsykdom	Gastroenteritt, gastritt, munnsår, dysfagi, leppebetennelse			
Sykdommer i lever og galleveier		Gallestens-lidelse			
Hud- og underhudssykdommer	Hudreaksjon, ekkymose	Utslett, alopecia		Stevens-Johnson syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitt†	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Osteoartritt, myalgi, artralgi, leddreaksjoner, bensmerter		Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafyse i lårbeinet †	Osteonekrose i kjeven†**, osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater)†	
Sykdommer i nyre og urinveier		Urinretensjon, renal cyste			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Bekkensmerter			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber, influensalikhende sykdom**, periferisk ødem, asteni, tørste	Hypotermi			
Undersøkelser	Gamma-GT økning, kreatinøkning	Økning av alkalisk fosfatase i blod, vekttnap			

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Skade, smerte på injeksjonsstedet			

**Se mer informasjon under

†Identifisert ved erfaring etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypokalsemi

Redusert nyreekskresjon av kalsium kan etterfølges av et nedsatt nivå av serumfosfat. Dette krever ingen terapeutiske forholdsregler. Serumkalsiumnivået kan synke til hypokalsemiverdier.

Influensaliknende sykdom

Influensaliknende syndrom bestående av feber, frysninger, verkende smerte i ben og/eller muskler har forekommet. I de fleste tilfeller er det ikke behov for spesiell behandling og symptomene avtar etter noen timer/dager.

Osteonekrose i kjeven

Tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert, hovedsakelig hos kreftpasienter behandlet med legemidler som hemmer benresorpsjon, slik som ibandronsyre (se pkt. 4.4). For ibandronsyre er tilfeller av ONJ blitt rapportert etter markedsføring.

Okular betennelse

Tilfeller av okular betennelse som betennelse i regnbuehinnen, episkleritt og skleritt er rapportert med ibandronsyre. I noen tilfeller, ble ikke disse bivirkningene borte før behandlingen med ibandronsyre ble avsluttet.

Anafylaktisk reaksjon/sjokk

Tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk, inkludert fatale hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med akutt forgiftning med Bondronatkonsentrat til infusjonsvæske. Siden både nyre og lever er vist å være målorganer i prekliniske toksisitetstudier med høye doser bør nyre- og leverfunksjonen overvåkes. Klinisk relevant hypokalsemi bør korrigeres ved intravenøs administrasjon av kalsiumglukonat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av bensykdommer, bisfosfonater, ATC-kode: M05B A 06.

Ibandronsyre tilhører gruppen bisfosfonater med spesifikk virkning på ben. Grunnen til selektiv virkning på benvev er bisfosfonatenes høye affinitet til benmineraler. Bisfosfonater virker ved å hemme aktiviteten av osteoklastene, men den fullstendige virkningsmekanismen er ennå ikke kjent.

Det er vist *in vivo* at ibandronsyre hindrer eksperimentelt induisert nedbrytning av benvev, igangsatt ved opphør av gonadefunksjonen, av retinoider, tumorer eller tumorekstrakt. Hemming av endogen benresorpsjon er også vist ved kinetiske studier med ⁴⁵Ca og gjennom frisetting av radioaktivt merket tetracyclin som først er blitt inkorporert i skjelettet.

Ved doser som er mye høyere enn de farmakologiske effektive doser, hadde ibandronsyre ingen effekt på benmineralisering.

Benresorpsjon som skyldes malign sykdom karakteriseres av usedvanlig høy benresorpsjon som ikke er i likevekt med tilstrekkelig bendannelse. Ibandronsyre hemmer selektivt osteoklastaktiviteten, reduserer benresorpsjonen og reduserer dermed skjelettkomplikasjoner i forbindelse med malign sykdom.

Kliniske studier for behandling av tumorindusert hyperkalsemi

Kliniske studier med hyperkalsemi på grunn av malignitet viser at ibandronsyrens hemmende effekt på tumorindusert osteolyse, og spesielt på tumorindusert hyperkalsemi, er karakterisert ved reduksjon i serumkalsium og utskillelsen av kalsium i urinen.

Innenfor det anbefalte doseringsområde har kliniske studier vist følgende responsrater med respektive konfidensintervaller for pasienter med initial albuminkorrigert serumkalsium $\geq 3,0$ mmol/l etter adekvat rehydrering.

Ibandronsyre dose	% av pasienter med respons	90 % konfidensintervall
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Mediantiden for å oppnå normalkalsemi var 4 - 7 dager for disse pasienter ved de angitte doser. Mediantiden for tilbakefall (tilbake til albuminkorrigert serumkalsium over 3,0 mmol/l) var 18 - 26 dager.

Kliniske studier for forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser

Kliniske studier hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser har vist at det er en doseavhengig hemmende effekt på osteolysen, uttrykt ved markører for benresorpsjon, og en doseavhengig effekt på skjelett-hendelser.

Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser med intravenøst Bondronat 6 mg ble undersøkt i en randomisert placebo-kontrollert fase III studie som varte i 96 uker. Kvinnelige pasienter med brystkreft og radiologisk bekreftede skjelettmetastaser ble randomisert til å få placebo (158 pasienter) eller 6 mg Bondronat (154 pasienter). Resultatene fra denne studien er oppsummert under.

Primære endepunkter for effekt

Det primære endepunkt i studien var ”skeletal morbidity period rate (SMPR)”. Dette var et sammensatt endepunkt hvor følgende skjelett-relaterte hendelser (”skeletal related events (SREs)”) inngår som under-komponenter:

- radioterapi på benvev for behandling av frakturer/ truende frakturer
- benkirurgi for behandling av frakturer
- vertebrale frakturer
- ikke-vertebrale frakturer

Analysen av SMPR var tidsjustert og tok i betraktning at en eller flere hendelser som oppstod i en enkelt 12 ukers periode muligens kunne være relaterte. Flere hendelser ble derfor kun telt en gang for analysen. Data fra denne studien viser en signifikant bedre effekt av Bondronat 6 mg intravenøst i forhold til placebo, ved reduksjon i SREs målt ved tidsjustert SMPR ($p = 0,004$). Antallet SREs ble også signifikant redusert med Bondronat 6 mg og det var 40 % redusert risiko for SREs i forhold til placebo (relativ risiko 0,6, $p = 0,003$). Effekt-resultatene er oppsummert i tabell 2.

Tabell 2 Effekresultater (pasienter med brystkreft med skjelettmetastaser)

	Alle skjelettrelaterte hendelser (SREs)		
	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-verdi
SMPR (per pasientår)	1,48	1,19	$p=0,004$
Antall hendelser (per pasient)	3,64	2,65	$p=0,025$
SRE relativ risiko	-	0,60	$p=0,003$

Sekundære endepunkter for effekt

En statistisk signifikant bedring av bensmerte-score ble vist for intravenøst Bondronat 6 mg i forhold til placebo. Reduksjonen av smerte lå konstant lavere enn utgangsverdien gjennom hele studien, og ble fulgt av en signifikant redusert bruk av analgetika. For pasienter behandlet med Bondronat var redusert livskvalitet signifikant lavere sammenlignet med placebo. En oppsummering i tabellform av disse sekundære effekresultatene er presentert i tabell 3.

Tabell 3 Sekundære effekresultater (pasienter med brystkreft med skjelettmetastaser)

	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-verdi
Bensmerter *	0,21	-0,28	$p<0,001$
Bruk av analgetika *	0,90	0,51	$p=0,083$
Livskvalitet *	-45,4	-10,3	$p=0,004$

* Gjennomsnittlig endring fra utgangspunkt til siste vurdering.

Det var en markert nedgang av benresorpsjonsmarkører i urin (pyridinolin og deoxyypyridinolin) hos pasienter behandlet med Bondronat; reduksjonen var statistisk signifikant sammenlignet med placebo.

I en studie med 130 pasienter med metastatisk brystkreft ble sikkerheten ved infusjon av Bondronat over 15 minutter og 1 time sammenlignet. Det ble ikke observert noen forskjell i nyrefunksjonsparametre. Total bivirkningsprofil for ibandronsyre ved infusjon over 15 minutter var i

overensstemmelse med kjent bivirkningsprofil når infusjonen gis over lengre tid og ingen nye sikkerhetsaspekter ble identifisert som relatert til bruk av 15 minutters infusjonstid.

En infusjonstid på 15 minutter er ikke studert hos cancer pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min.

Pediatrik populasjon (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2)

Sikkerhet og effekt av Bondronat til barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter 2 timers infusjon av 2, 4 og 6 mg ibandronsyre er de farmakokinetiske parametre proporsjonale med dosen.

Distribusjon

Etter initial systemisk eksponering bindes ibandronsyre raskt til benvev, eller utskilles via urin. Tilsynelatende terminalt distribusjonsvolum hos mennesker er minst 90 l og mengden av dosen som når benmassen er beregnet å være 40 - 50 % av dosen som når systemisk sirkulasjon. Proteinbinding i humanplasma er ca. 87 % ved terapeutiske konsentrasjoner, og interaksjoner med andre legemidler ved fortregning er derfor lite sannsynlig.

Metabolisme

Det er ingen ting som tyder på at ibandronsyre metaboliseres i dyr eller mennesker.

Eliminasjon

Variasjonen i observerte halveringstider er stor og avhenger av dosering og målemetodens sensitivitet, men terminal halveringstid ligger vanligvis i området 10 - 60 timer. Tidlige plasmanivåer faller likevel raskt, og når 10 % av toppverdiene innen 3 og 8 timer etter henholdsvis intravenøs eller oral administrasjon. Det ble ikke vist systemisk akkumulering da ibandronsyre ble administrert intravenøst en gang hver 4. uke i 48 uker til pasienter med skjelettmetastaser.

Total clearance for ibandronsyre er lav med gjennomsnittsverdier i området 84 - 160 ml/min. Den renale clearance (ca. 60 ml/min hos friske postmenopausale kvinner) står for 50 - 60 % av total clearance, og er relatert til kreatininclearance. Forskjellen mellom total og renal clearance angir binding til benvev.

Utskillelsen via nyrene synes ikke å omfatte kjente transportsystemer for syrer og baser som er involvert i utskillelse av andre aktive substanser. I tillegg, hemmer ikke ibandronsyre de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og induserer ikke det hepatiske cytokrom P450-systemet hos rotter.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Kjønn

Biotilgjengelighet og farmakokinetikk for ibandronsyre er lik for menn og kvinner.

Rase

Det er ikke vist klinisk relevante forskjeller mellom asiater og kaukasiere i farmakokinetikken for ibandronsyre. Det finnes få data for pasienter med afrikansk opprinnelse.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Eksponering for ibandronsyre hos pasienter med varierende grad av nyresvikt er relatert til kreatininclearance (CL_{cr}). Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (gjennomsnittlig estimert CL_{cr}=21,2 ml/min) økte dosejustert gjennomsnittlig AUC₀₋₂₄ med 110 % sammenlignet med friske forsøkspersoner. Etter en enkeltdose på 6 mg administrert intravenøst (15 minutters infusjon) i den klinisk-farmakologiske studien WP18551, økte gjennomsnittlig AUC₀₋₂₄ med henholdsvis 14 % og 86 % hos pasienter med mild (gjennomsnittlig estimert CL_{cr}=68,1 ml/min) og moderat

(gjennomsnittlig estimert CL_{Cr}=41,2 ml/min) nyresvikt sammenlignet med friske forsøkspersoner (gjennomsnittlig estimert CL_{Cr}=120 ml/min). Gjennomsnittlig C_{max} var ikke økt hos pasienter med mild nyresvikt men økte med 12 % hos pasienter med moderat nyresvikt. Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CL_{Cr} ≥ 50 og < 80 ml/min). For pasienter med moderat (CL_{Cr} ≥ 30 og < 50 ml/min) eller alvorlig (CL_{Cr} < 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon som får forebyggende behandling mot skjeletthendelser ved brystkreft og skjelettmetastaser, anbefales dosejustering (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)

Det finnes ingen farmakokinetiske data for ibandronsyre hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Leveren har ingen signifikant betydning for clearance av ibandronsyre, som ikke metaboliseres, men elimineres ved renal utskillelse og opptak i benvev. Det er derfor ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Da proteinbinding for ibandronsyre er ca. 87 % ved terapeutiske konsentrasjoner er det lite sannsynlig at hypoproteinemi ved alvorlig leversykdom fører til klinisk signifikant økning av fri plasmakonsentrasjon.

Eldre (se pkt. 4.2)

I en multivariasjonsanalyse ble ikke alder vist å være en faktor av betydning for noen av de farmakokinetiske parametre som ble studert. Da nyrefunksjonen reduseres med alderen, er dette den eneste faktoren som bør vurderes (se avsnitt for nedsatt nyrefunksjon).

Pediatrik populasjon (se pkt 4.2 og pkt. 5.1)

Det finnes ingen data for bruk av Bondronat hos pasienter under 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Effekt i prekliniske studier er sett kun ved eksponering av høye doser langt over maksimal eksponering hos mennesker, hvilket indikerer liten relevans til klinisk bruk. Som for andre bifosfonater, er nyren blitt identifisert som det primære målorgan for systemisk toksisitet.

Mutagenitet/Karsinogenitet:

Ingen indikasjon på karsinogent potensiale er observert. Genotoksisitetstester viser ingen tegn på genetisk aktivitet for ibandronsyre.

Reproduktiv toksisitet:

Det var ingen tegn på en direkte fosterskadelig eller teratogen effekt av ibandronsyre hos rotter og kaniner behandlet intravenøst. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, besto fertilitetspåvirkningen av økt preimplantasjonstap ved doser på 1 mg/kg/dag og høyere. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre spermietallet ved doser på 0,3 og 1 mg/kg/dag, og reduserte fertiliteten hos hamndyr ved 1 mg/kg/dag og hos hunddyr ved 1,2 mg/kg/dag. Bivirkninger av ibandronsyre i retrospektive toksisitetsstudier hos rotte, var som forventet for denne legemiddelgruppen (bisfosfonater). Disse inkluderer redusert antall implantasjonssteder, interferering med naturlig fødsel (dystocia), en økning av viscerale forandringer (pelvis renalis uretersyndrom) og tann-abnormiteter hos første generasjon avkom hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Eddiksyre (99 %)
Natriumacetat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

For å unngå potensielle uforlikelighetsreaksjoner bør Bondronat konsentrat til infusjonsvæske kun fortynnes med isoton natriumkloridoppløsning eller glukoseoppløsning 50 mg/ml.

Bondronat må ikke blandes med væsker som inneholder kalsium.

6.3 Holdbarhet

5 år

Etter rekonstituering: 24 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Etter rekonstituering: Oppbevares ved 2 °C - 8 °C (i kjøleskap)

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstidene og oppbevaringsbetingelsene før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre rekonstitueringen har funnet sted under kontrollerte og godkjente aseptiske betingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Bondronat leveres i pakninger som inneholder 1 hetteglass (2 ml type I hetteglass med en bromobutylgummipropp).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Utslipp av legemidler i miljøet bør begrenses.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/012/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for førstemarkedsføringstillatelse: 25. juni 1996

Dato for siste fornyelse: 25. juni 2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bondronat 50 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 50 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Inneholder 88,1 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte

Hvit til "off-white" filmdrasjerte tabletter med avlang fasong, merket "L2" på ene siden og "IT" på andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bondronat er indisert for forebygging av skjelettforandringer (patologiske frakturer, benkomplikasjoner som krever radioterapi eller kirurgi) hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Bondronat bør initieres av leger med erfaring i kreftbehandling.

Dosering

Anbefalt dosering er én 50 mg filmdrasjert tablett daglig.

Spesielle pasientgrupper

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon ($CL_{Cr} \geq 50$ og < 80 ml/min).

For pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ($CL_{Cr} \geq 30$ og < 50 ml/min) anbefales dosejustering til én 50 mg filmdrasjert tablett annenhver dag (se pkt. 5.2).

For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) er anbefalt dose én 50 mg filmdrasjert tablett én gang i uken. Se doseringsanvisning over.

Eldre (> 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Bondronat til barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Bondronat tabletter skal tas fastende fra kvelden før (minst 6 timer) og før dagens første inntak av mat eller drikke. Likeledes skal andre legemidler og tilskudd (inkludert kalsium) unngås før inntak av Bondronat tabletter. Fastetiden skal fortsette i minst 30 minutter etter at tablettene er tatt. Vann kan til enhver tid drikkes under Bondronat behandling (se pkt. 4.5). Vann med høy konsentrasjon av kalsium bør ikke brukes. Hvis det er en bekymring for mulig høye kalsiumnivåer i kranvannet (hardt vann), anbefales det å bruke flaskevann med lavt innhold av mineraler.

- Tablettene skal svelges hele sammen med et fullt glass vann (180 til 240 ml), mens pasienten sitter eller står oppreist.
- Pasienten bør ikke legge seg ned før tidligst 60 minutter etter inntak av Bondronat.
- Pasienten skal ikke tygge, suge eller knuse tablettene, på grunn av fare for sårdannelser i munnhule og svelg.
- Kun vann skal tas sammen med Bondronat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor ibandronsyre eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Hypokalsemi
- Abnormaliteter i øsofagus som medfører forsinket tømming fra øsofagus, slik som striktur eller akalasi
- Manglende evne til å stå eller sitte oppreist i minst 60 minutter

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med forstyrrelser i ben- og mineralmetabolismen

Hypokalsemi og andre forstyrrelser i ben- og mineralmetabolismen, må være behandlet før behandlingsstart med Bondronat. Tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D er viktig for alle pasienter. Pasienter som ikke får tilstrekkelig kalsium og/eller vitamin D via kosten, bør få tilskudd.

Gastrointestinal irritasjon

Oralt administrerte bisfosfonater kan forårsake lokal irritasjon av slimhinnene i øvre gastrointestinaltraktus. På grunn av mulighet for irritasjon og forverring av den underliggende sykdommen, skal forsiktighet utvises når Bondronat gis til pasienter med aktive problemer i øvre gastrointestinaltraktus (f.eks. Barretts øsofagus, dysfagi eller andre sykdommer i øsofagus, gastritt, duodenitt eller magesår).

Hos pasienter som får behandling med orale bisfosfonater, har det blitt rapportert bivirkninger som øsofagitt, sår og erosjoner i øsofagus, av og til alvorlige og som krever sykehusinnleggelse, og i sjeldne tilfeller med blødning eller etterfulgt av øsofagusstriktur eller – perforasjon. Risikoen for alvorlige bivirkninger i øsofagus ser ut til å være større hos pasienter som ikke overholder doseringsinstruksjonene og/eller som fortsetter å ta orale bisfosfonater etter at de har fått symptomer som gir mistanke om øsofagusirritasjon. Pasientene skal utvise særlig forsiktighet og være i stand til å overholde doseringsinstruksjonene (se pkt. 4.2).

Legene skal være oppmerksomme på tegn og symptomer på en mulig øsofagusreaksjon, og pasientene skal få beskjed om å seponere Bondronat og oppsøke legehjelp dersom de utvikler dysfagi, odynofagi, retrosternal smerte eller nyoppstått eller forverret halsbrann.

Økt risiko ble ikke observert i kontrollerte, kliniske studier, men det er rapportert mage- og duodenalsår ved bruk av orale bisfosfonater etter markedsføring, i noen tilfeller alvorlige og med komplikasjoner.

Acetylsalisylsyre og NSAIDs

Da acetylsalisylsyre, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og bisfosfonater er assosiert med gastrointestinal irritasjon, må det utvises forsiktighet når de brukes sammen.

Osteonekrose i kjeven

Etter markedsføring har osteonekrose i kjeven (ONJ) blitt rapportert svært sjelden hos pasienter som får Bondronat i forbindelse med kreftbehandling (se pkt. 4.8).

Oppstart av behandlingen eller en ny kur med behandling skal utsettes hos pasienter med åpne bløtvevlesjoner i munnen som ikke er leget.

Hos pasienter med tilstedeværelse av risikofaktorer anbefales en tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risikovurdering før oppstart av behandlingen med Bondronat.

Følgende risikofaktorer skal vurderes når man skal evaluere en pasients risiko for å utvikle ONJ:

- Potensen av legemidlet som hemmer benresorpsjon (høyere risiko for svært potente forbindelser), administrasjonsvei (høyere risiko for parenteral administrering) og kumulativ dose av benresorpsjonsterapi
- Kreft, komorbiditet (f.eks anemi, koagulopati, infeksjon), røyking
- Samtidig behandling med andre legemidler: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogenesehemmere, strålebehandling av hode og nakke
- Dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, dårlig tilpassete tannproteser, tidligere tannsykdom, invasiv tannbehandling f.eks tannekstraksjoner

Alle pasienter skal oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessige undersøkelser av tennene og umiddelbart rapportere eventuelle symptomer som tannvandrings og økt mobilitet, smerte eller hevelse eller sår som ikke leges eller pussdannelse under behandling med Bondronat. Under behandling bør invasiv tannbehandling kun utføres etter nøye vurdering og unngås i tilknytning til Bondronat administrasjon.

Behandlingsplanen for de pasienter som utvikler ONJ bør settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse innen ONJ. Midlertidig avbrudd av Bondronat behandlingen bør vurderes inntil tilstanden opphører og medvirkende risikofaktorer er redusert der det er mulig.

Osteonekrose i ytre øregang

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

Atypiske frakturer i lårbeinet

Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturene kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene inntraff etter lite eller ingen forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i lår eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbeinsbrudd. Frakturene er ofte bilaterale; derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbeinsskafet. Det er blitt rapportert at disse frakturene heles dårlig.

Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbeinet er tilrådelig i påvente av vurdering av pasienten, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

Ved behandling med bisfosfonater bør pasientene oppfordres til å si ifra hvis de opplever smerter i lår, hofta eller lyske, og enhver pasient med slike symptomer bør undersøkes med tanke på et ufullstendig lårbeinsbrudd.

Nyrefunksjon

Kliniske studier har ikke vist redusert nyrefunksjon ved langtidsbehandling med Bondronat. I henhold til individuell klinisk vurdering av pasienten, anbefales det likevel å kontrollere nyrefunksjon og serumverdier av kalsium, fosfat og magnesium hos pasienter som behandles med Bondronat.

Sjeldne medfødte problemer

Bondronat tablett inneholder laktose og bør ikke gis til pasienter med sjelden medfødt galaktose intoleranse, Lapp's laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon.

Pasienter med kjent hypersensitivitet overfor andre bisfosfonater

Forsiktighet må utvises hos pasienter med kjent hypersensitivitet overfor andre bisfosfonater.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner mellom legemiddel og mat

Produkter som inneholder kalsium eller andre multivalente kationer (som aluminium, magnesium, jern), inkludert melk og mat, kan påvirke absorpsjonen av Bondronat tablett. Slike produkter, inkludert mat, må derfor tas minst 30 minutter etter oralt inntak av Bondronat.

Biotilgjengelighet var redusert med ca. 75 % da Bondronat tablett ble administrert 2 timer etter et standard måltid. Det er derfor anbefalt at pasientene skal faste over natten (minst 6 timer) før inntak av Bondronat, og fortsette fasten i minst 30 minutter etter at dosen er tatt (se pkt. 4.2).

Interaksjoner med andre legemidler

Metabolske interaksjoner anses ikke sannsynlig, da ibandronsyre ikke hemmer de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og heller ikke er vist å indusere det hepatisk cytokrom P450-systemet hos rotter (se pkt. 5.2). Ibandronsyre elimineres kun via renal utskillelse og gjennomgår ingen biotransformasjon.

H₂-antagonister eller andre legemidler som øker pH i mavesekken

Hos friske frivillige menn og postmenopausale kvinner, ga intravenøs ranitidin en økning av biotilgjengeligheten for ibandronsyre på ca 20 % (noe som er innenfor normalverdi av biotilgjengeligheten for ibandronsyre), trolig som et resultat av redusert surhetsgrad i magesekken. Det anses likevel ikke nødvendig med dosejustering når Bondronat administreres med H₂-antagonister eller andre legemidler som øker pH i mavesekken.

Acetylsalisylsyre og NSAIDs

Siden acetylsalisylsyre, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og bisfosfonater er forbundet med gastrointestinal irritasjon, må det utvises forsiktighet når de brukes sammen (se pkt. 4.4).

Aminoglykosider

Forsiktighet bør utvises når bisfosfonater administreres med aminoglykosider, da begge substansene kan senke serumkalsiumnivå i forlengede perioder. Man bør også være oppmerksom på mulig samtidig hypomagnesemi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data angående bruk av ibandronsyre hos gravide kvinner. Dyrestudier på rotter har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risiko hos mennesker er ukjent. Bondronat skal derfor ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om ibandronsyre utskilles i morsmelk. Studier med lakterende rotter har vist lave verdier av ibandronsyre i melken etter intravenøs administrasjon. Bondronat bør ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det finnes ikke effektdata for ibandronsyre hos mennesker. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, reduserte ibandronsyre fertiliteten. I studier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre fertiliteten ved høye daglige doser (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på den farmakodynamiske og farmakokinetiske profilen og rapporterte bivirkninger, er det forventet at Bondronat har ingen eller ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De alvorligste bivirkningene som er rapportert er anafylaktisk reaksjon/sjokk, atypiske frakturer i lårbeinet, osteonekrose i kjeven, gastrointestinal irritasjon og øyebetennelse (se avsnittet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" og pkt. 4.4). Behandling var hyppigst assosiert med en reduksjon av kalsium i blodet til under normalt nivå (hypokalsemi), etterfulgt av dyspepsi.

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser bivirkninger fra 2 pivotale fase III studier (Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser: 286 pasienter behandlet med Bondronat 50 mg administrert oralt), og fra erfaring etter markedsføring.

Bivirkningene er oppgitt i henhold til MedDRA organklassesystem og frekvenskategori.

Frekvenskategorier er definert ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe, er bivirkningene oppgitt etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger rapportert ved oral administrering av Bondronat

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi			
Forstyrrelser i immunsystemet				Hyper-sensitivitet, bronkospasme †, anafylaktisk reaksjon/sjokk†*	Astma eksaserbasjon
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	Hypo-kalsemi**				
Nevrologiske sykdommer		Paraestesi, dysguesi (nedsatt smakssans)			
Øyesykdommer			Okular betennelse†**		
Gastro-intestinale sykdommer	Øsofagitt, abdominal smerte, dyspepsi, kvalme	Blødning, sår på tolvfinger-tarmen, gastritt, dysfagi, munntørrehet			
Hud- og underhuds-sykdommer		Kløe		Stevens-Johnson syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitt†	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet	Osteonekrose i kjeven†**, osteonekrose i ytre øregang (en klasseeffekt for bisfosfonater)†	
Sykdommer i nyre og urinveier					
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni	Brystsmerter, influensa-lignende sykdom, utilpasshet, smerter			
Undersøkelser		Økning av paratyroid-hormon i blod			

**Se mer informasjon under

†Identifisert ved erfaring etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypokalsemi

Redusert nyreekskresjon av kalsium kan etterfølges av et nedsatt nivå av serumfosfat. Dette krever ingen terapeutiske forholdsregler. Serumkalsiumnivået kan synke til hypokalsemiverdier.

Osteonekrose i kjeven

Tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert, hovedsakelig hos kreftpasienter behandlet med legemidler som hemmer benresorpsjon, slik som ibandronsyre (se pkt. 4.4). For ibandronsyre er tilfeller av ONJ blitt rapportert etter markedsføring.

Okular betennelse

Tilfeller av okular betennelse som betennelse i regnbuehinnen, episkleritt og skleritt er rapportert med ibandronsyre. I noen tilfeller, ble ikke disse bivirkningene borte før behandlingen med ibandronsyre ble avsluttet.

Anafylaktisk reaksjon/sjokk

Tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk, inkludert fatale hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk informasjon om behandling av overdosering med Bondronat. Oral overdosering kan imidlertid føre til bivirkninger i øvre gastrointestinaltraktus, som urolig mage, halsbrann, øsofagitt, gastritt eller ulcer. Melk eller antacida bør gis for å binde Bondronat. På grunn av risiko for øsofagal irritasjon, bør ikke brekninger fremkalles og pasienten bør forbli stående oppreist.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av bensykdommer, bisfosfonater, ATC-kode: M05B A 06.

Ibandronsyre tilhører gruppen bisfosfonater med spesifikk effekt på ben. Grunnen til selektiv effekt på benvev er bisfosfonatenes høye affinitet til benmineraler. Bisfosfonater virker ved å hemme aktiviteten av osteoklastene, men den fullstendige virkningsmekanismen er ennå ikke kjent.

Det er vist *in vivo* at ibandronsyre hindrer eksperimentelt induisert nedbrytning av benvev, igangsatt ved opphør av gonadefunksjonen, av retinoider, tumorer eller tumorekstrakt. Hemming av endogen benresorpsjon er også påvist ved kinetiske studier med ⁴⁵Ca og gjennom frisetting av radioaktivt merket tetracyklin som først er blitt inkorporert i skjelettet.

Ved doser som er mye høyere enn de farmakologiske effektive dosene, hadde ibandronsyre ingen effekt på benmineralisering.

Benresorpsjon som skyldes malign sykdom karakteriseres ved usedvanlig høy benresorpsjon som ikke er i likevekt med tilstrekkelig bendannelse. Ibandronsyre hemmer selektivt ostoklastaktiviteten, reduserer benresorpsjonen og reduserer dermed skjelettkomplikasjoner i forbindelse med malign sykdom.

Kliniske studier hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser har vist at det er en doseavhengig hemmende effekt på osteolysen, uttrykt ved markører for benresorpsjon, og en doseavhengig effekt på skjelett-hendelser.

Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser med Bondronat 50 mg tabletter ble undersøkt i to randomiserte placebo-kontrollerte fase III studier som varte i 96 uker. Kvinnelige pasienter med brystkreft og radiologisk bekreftede skjelettmetastaser ble randomisert til å få placebo (277 pasienter) eller 50 mg Bondronat (287 pasienter). Resultatene fra disse studiene er oppsummert under.

Primære endepunkter for effekt

Det primære endepunkt i disse studiene var grad av ”skeletal morbidity period rate (SMPR)”. Dette var et sammensatt endepunkt hvor følgende skjelett-relaterte hendelser (”skeletal related events (SREs)”) inngår som under-komponenter:

- radioterapi på benvev for behandling av frakturer/ truende frakturer
- benkirurgi for behandling av frakturer
- vertebrale frakturer
- ikke-vertebrale frakturer

Analysen av SMPR var tidsjustert og tok i betraktning at en eller flere hendelser som oppstod i en enkelt 12 ukers periode muligens kunne være relaterte. Flere hendelser ble derfor kun telt en gang for analysen i enhver gitt 12 ukers periode. Oppsamlede data fra disse studiene viser en signifikant bedre effekt av Bondronat 50 mg oralt i forhold til placebo, ved reduksjon i SREs målt ved SMPR ($p = 0,041$). Det var også 38 % redusert risiko for utvikling av en SRE for pasienter behandlet med Bondronat sammenlignet med placebo (relativ risiko 0,62, $p=0,003$). Effekt-resultatene er oppsummert i tabell 2.

Tabell 2 Effektresultater (pasienter med brystkreft med skjelettmetastaser)

	Alle skjelettrelaterte hendelser (SREs)		
	Placebo n=277	Bondronat 50 mg n=287	p-verdi
SMPR (per pasientår)	1,15	0,99	p=0,041
SRE relativ risiko	-	0,62	p=0,003

Sekundære endepunkter for effekt

En statistisk signifikant bedring av bensmerte-score ble vist for Bondronat 50 mg i forhold til placebo. Reduksjonen av smerte lå konstant lavere enn utgangsverdien gjennom hele studien, og ble fulgt av en signifikant redusert bruk av analgetika sammenlignet med placebo. For pasienter behandlet med Bondronat var svekkelse av livskvalitet og WHO standard for yteevne signifikant lavere sammenlignet med placebo. Konsentrasjon av markør for benresorpsjon, CTx (C-terminal telopeptid frigitt fra type I kollagen) i urin, var signifikant redusert hos Bondronat-gruppen i forhold til placebo-gruppen. Reduksjon av CTx nivåene i urin korrelerte signifikant med primært endepunkt for effekt, SMPR (Kendall-tau-b ($p < 0,001$)). En oppsummering av de sekundære effektresultatene er presentert i tabell 3.

Tabell 3 Sekundære effektresultater (pasienter med brystkreft med skjelettmetastaser)

	Placebo n=277	Bondronat 50 mg n=287	p-verdi
Bensmerter *	0,20	-0,10	P=0,001
Bruk av analgetika *	0,85	0,60	p=0,019
Livskvalitet *	-26,8	-8,3	p=0,032
WHO standard for yteevne *	0,54	0,33	P=0,008
CTx i urin **	10,95	-77,32	P=0,001

* Gjennomsnittlig endring fra utgangspunkt til siste vurdering.

** Median endring fra utgangspunkt til siste vurdering.

Pediatrik populasjon (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2)

Sikkerhet og effekt av Bondronat til barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjon av ibandronsyre skjer hurtig i øvre gastrointestinale traktus etter oral administrasjon. Maksimal plasmakonsentrasjon ble nådd innen 0,5 til 2 timer (median 1 time) på fastende mage, og absolutt biotilgjengelighet var ca. 0,6 %. Absorbent mengde reduseres ved samtidig inntak av mat eller drikkevarer (annet enn vann). Biotilgjengelighet reduseres med ca. 90 % når ibandronsyre tas sammen med en standard frokost, sammenlignet med biotilgjengelighet som vises når det tas fastende. Ved inntak 30 minutter før måltid, er reduksjonen av biotilgjengelighet ca 30 %. Det er ingen relevant reduksjon av biotilgjengelighet når ibandronsyre tas 60 minutter før måltid.

Biotilgjengelighet ble redusert med ca. 75 % når Bondronat tablettene ble administrert 2 timer etter et standard måltid. Det er derfor anbefalt at tablettene bør tas på fastende mage (minst 6 timer etter siste måltid kvelden før) og fastetiden skal fortsette i minst 30 minutter etter at tablettene er tatt (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Etter initial systemisk eksponering bindes ibandronsyre raskt til benvev, eller utskilles via urin. Tilsynelatende terminalt distribusjonsvolum hos mennesker er minst 90 l og mengden av dosen som når benmassen er beregnet å være 40 - 50 % av dosen som når systemisk sirkulasjon. Proteinbinding i humanplasma er ca. 87 % ved terapeutiske konsentrasjoner, og interaksjoner med andre legemidler ved fortregning er derfor lite sannsynlig.

Metabolisme

Det er ingen ting som tyder på at ibandronsyre metaboliseres i dyr eller mennesker.

Eliminasjon

Absorbent mengde av ibandronsyre fjernes fra sirkulasjonen via benabsorpsjon (beregnet til å være 40 - 50 %) og resten utskilles uendret via nyrene. Uabsorbent fraksjon av ibandronsyre utskilles uendret via avføringen.

Variasjonen i observerte halveringstider er stor og avhenger av dosering og målemetodens sensitivitet, men terminal halveringstid ligger vanligvis i området 10 - 60 timer. Tidlige plasmanivåer faller likevel raskt og når 10 % av toppverdiene innen 3 og 8 timer etter henholdsvis intravenøs eller oral administrasjon.

Total clearance for ibandronsyre er lav med gjennomsnittsverdier i området 84 - 160 ml/min. Den renale clearance (ca 60 ml/min hos friske postmenopausale kvinner) står for 50 - 60 % av total clearance, og er relatert til kreatininclearance. Forskjellen mellom total og renal clearance, angir binding til benvev.

Utskillelsen via nyrene synes ikke å omfatte kjente transportsystemer for syrer og baser som er involvert i utskillelse av andre aktive substanser. I tillegg, hemmer ikke ibandronsyre de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og induserer ikke det hepatiske cytokrom P450-systemet hos rotter.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Kjønn

Biotilgjengelighet og farmakokinetikk for ibandronsyre er lik for menn og kvinner.

Rase

Det er ikke vist klinisk relevante forskjeller mellom asiater og kaukasiere i farmakokinetikken for ibandronsyre. Det finnes få data for pasienter med afrikansk opprinnelse.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Eksposering for ibandronsyre hos pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, er relatert til kreatininclearance (CLcr). Pasienter med alvorlig nyresvikt (CLcr \leq 30 ml/min) som daglig fikk 10 mg ibandronsyre oralt i 21 dager, hadde 2 - 3 ganger høyere plasmakonsentrasjoner i forhold til pasienter med normal nyrefunksjon (CLcr \geq 80 ml/min). Total clearance for ibandronsyre var redusert til 44 ml/min hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med 129 ml/min hos personer med normal nyrefunksjon. Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CLcr \geq 50 og $<$ 80 ml/min). For pasienter med moderat (CLcr \geq 30 og $<$ 50 ml/min) eller alvorlig (CLcr $<$ 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon anbefales dosejustering (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)

Det finnes ingen farmakokinetiske data for ibandronsyre hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Leveren har ingen signifikant betydning for clearance av ibandronsyre, som ikke metaboliseres men elimineres ved renal utskillelse og opptak i benvev. Det er derfor ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Da proteinbinding for ibandronsyre er ca. 87 % ved terapeutiske konsentrasjoner er det lite sannsynlig at hypoproteinaemia ved alvorlig leversykdom fører til klinisk signifikant økning av fri plasmakonsentrasjon.

Eldre (se pkt. 4.2)

I en multivariasjonsanalyse ble ikke alder påvist å være en faktor av betydning for noen av de farmakokinetiske parametre som ble studert. Da nyrefunksjonen reduseres med alderen, er dette den eneste faktoren som bør vurderes (se avsnitt for nedsatt nyrefunksjon).

Pediatrisk populasjon (se pkt 4.2 og pkt. 5.1)

Det finnes ingen data for bruk av Bondronat hos pasienter under 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Effekt i prekliniske studier er kun sett ved eksponering av høye doser langt over maksimal eksponering hos mennesker, hvilket indikerer liten relevans til klinisk bruk. Som for andre bisfosfonater, er nyren blitt identifisert som det primære målorgan for systemisk toksisitet.

Mutagenitet/Karsinogenitet:

Ingen indikasjon på karsinogent potensiale er observert. Genotoksitetstester viser ingen tegn på genetisk aktivitet for ibandronsyre.

Reproduktiv toksisitet:

Det var ingen tegn på en direkte fosterskadelig eller teratogen effekt av ibandronsyre hos rotter og kaniner behandlet intravenøst eller oralt. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, besto fertilitetspåvirkningen av økt preimplantasjonstap ved doser på 1 mg/kg/dag og høyere. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre spermietallet ved doser på 0,3 og 1 mg/kg/dag, og reduserte fertiliteten hos hanndyr ved 1 mg/kg/dag og hos hunndyr ved 1,2 mg/kg/dag. Bivirkninger av ibandronsyre i retrospektive toksisitetsstudier hos rotte, var som forventet for denne legemiddelgruppen (bisfosfonater). Disse inkluderer redusert antall implantasjonssteder, interferering med naturlig fødsel (dystocia), en økning av viscerale forandringer (pelvis renalis uretersyndrom) og tann-abnormaliteter hos første generasjon avkom hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Povidon

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Krysspovidon

Stearinsyre

Silika, kolloidal vannfri

Tablettdrasjering:

Hypromellose

Titandioksid (E 171)

Talkum

Makrogol 6000

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Bondronat 50 mg filmdrasjerte tabletter finnes i blistere (aluminium) som inneholder 7 tabletter. Pakningene inneholder 28 eller 84 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Utslipp av legemidler i miljøet bør begrenses.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. juni 1996

Dato for siste fornyelse: 25. juni 2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bondronat 6 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Et hetteglass med 6 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 6 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bondronat er indisert til voksne for

- Forebygging av skjelettforandringer (patologiske frakturer, benkomplikasjoner som krever radioterapi eller kirurgi) hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser
- Behandling av tumorindusert hyperkalsemi med eller uten metastaser

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Pakningsvedlegget og pasientkortet skal gis til pasientene som behandles med Bondronat.

Behandling med Bondronat bør initieres av leger med erfaring i kreftbehandling.

Dosering

Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser

Anbefalt dose ved forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser er 6 mg intravenøst gitt hver 3.- 4. uke. Dosen skal infunderes over minst 15 minutter.

Kort infusjonstid (dvs 15 minutter) skal kun brukes hos pasienter med normal eller lett redusert nyrefunksjon. Det finnes ikke data som beskriver bruk av kort infusjonstid hos pasienter med kreatininclearance under 50 ml/min. Forskrivere bør konsultere avsnittet *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon* (se pkt. 4.2) for anbefaling om dosering og administrasjon i denne pasientgruppen.

Behandling ved tumorindusert hyperkalsemi

Før behandling med Bondronat skal pasienten rehydreres adekvat med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Det må tas hensyn til graden av hyperkalsemi og tumortype. Pasienter med osteolytiske benmetastaser vil vanligvis ha behov for lavere doser enn pasienter med humoral hyperkalsemi. For de fleste pasienter med alvorlig hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium* \geq 3 mmol/l eller \geq 12 mg/dl) er det tilstrekkelig med en engangsdose på 4 mg. For pasienter med moderat hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium $<$ 3 mmol/l eller $<$ 12 mg/dl) er 2 mg en

effektiv dose. Høyeste dose brukt i kliniske utprøvinger var 6 mg, men denne dosen gir ingen ytterligere effekt.

* Merk at albuminkorrigert serumkalsiumkonsentrasjoner beregnes som følger:

$$\text{Albuminkorrigert serumkalsium (mmol/l)} = \text{serumkalsium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

Eller

$$\text{Albuminkorrigert serumkalsium (mg/dl)} = \text{serumkalsium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

For å omregne albuminkorrigert serumkalsium fra mmol/l til mg/dl multipliserer man med 4.

I de fleste tilfeller kan et forhøyet serumkalsiumnivå reduseres til normalområdet i løpet av 7 dager. Mediantiden for tilbakefall (økning av serumalbuminkorrigert serumkalsium til over 3 mmol/l) var 18 - 19 dager for doser på 2 mg og 4 mg. Mediantiden for tilbakefall var 26 dager med en dose på 6 mg.

Et begrenset antall pasienter (50 pasienter) har fått en gjentatt infusjon for hyperkalsemi. Gjentatt behandling kan vurderes i tilfeller av tilbakevendende hyperkalsemi eller utilstrekkelig effekt.

Bondronat konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal administreres som en intravenøs infusjon over 2 timer.

Spesielle pasientgrupper

Pasienter med redusert leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ($CL_{Cr} \geq 50$ og < 80 ml/min). For pasienter med moderat ($CL_{Cr} \geq 30$ og < 50 ml/min) eller alvorlig ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) nedsatt nyrefunksjon som får forebyggende behandling mot skjeletthendelser ved brystkreft og skjelettmastaser, bør følgende anbefalinger følges (se pkt. 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dose	Infusjonsvolum ¹ og tid ²
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	100 ml over 15 minutter
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	500 ml over 1 time
< 30	2 mg (2 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	500 ml over 1 time

¹ 0,9% natriumkloridoppløsning eller 5% glukoseoppløsning

² Administreres hver 3. til 4. uke

En infusjonstid på 15 minutter er ikke studert hos cancer pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min.

Eldre (> 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Bondronat til barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Til intravenøs administrasjon.

Innholdet i hetteglasset skal brukes slik:

- Forebygging av skjelettforandringer – fortynnes med 100 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 100 ml 5 % glukoseoppløsning og infunderes over minst 15 minutter. Se også avsnitt om dosering over for pasienter med nedsatt nyrefunksjon
- Behandling av tumorindusert hyperkalsemi – fortynnes med 500 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 500 ml 5 % glukoseoppløsning, og infunderes over 2 timer

Bare til engangsbruk. Kun klar oppløsning uten partikler må brukes.

Bondronat konsentrat til infusjonsvæske skal gis som intravenøs infusjon.

Forsiktighet må utvises for å sikre at Bondronat konsentrat til infusjonsvæske ikke administreres via intra-arteriell eller paravenøs administrasjon, da dette kan føre til vevsskader.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Hypokalsemi

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med forstyrrelser i ben- og mineralmetabolismen

Hypokalsemi og andre forstyrrelser i ben- og mineralmetabolismen, må være behandlet før behandlingsstart med Bondronat ved skjelettmetastaser.

Adekvat inntak av kalsium og vitamin D er viktig for alle pasienter. Pasienter som ikke får tilstrekkelig kalsium og/eller vitamin D via kosten, bør få tilskudd.

Anafylaktisk reaksjon/sjokk

Tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk, inkludert fatale hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Egnet medisinsk støtte og overvåkningstiltak bør være lett tilgjengelig når Bondronat intravenøs injeksjon administreres. Hvis anafylaktisk reaksjon eller andre alvorlige hypersensitivitets-/allergiske reaksjoner oppstår, avbryt injeksjonen umiddelbart og start med egnet behandling.

Osteonekrose i kjeven

Etter markedsføring har osteonekrose i kjeven (ONJ) blitt rapportert svært sjelden hos pasienter som får Bondronat i forbindelse med kreftbehandling (se pkt. 4.8).

Oppstart av behandlingen eller en ny kur med behandling skal utsettes hos pasienter med åpne bløtvevlesjoner i munnen som ikke er leget.

Hos pasienter med tilstedeværelse av risikofaktorer anbefales en tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risikovurdering før oppstart av behandlingen med Bondronat.

Følgende risikofaktorer skal vurderes når man skal evaluere en pasients risiko for å utvikle ONJ:

- Potensen av legemidlet som hemmer benresorpsjon (høyere risiko for svært potente forbindelser), administrasjonsvei (høyere risiko for parenteral administrering) og kumulativ dose av benresorpsjonsterapi
- Kreft, komorbiditet (f.eks anemi, koagulopati, infeksjon), røyking
- Samtidig behandling med andre legemidler: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogenese hemmere, strålebehandling av hode og nakke

- Dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, dårlig tilpassete tannproteser, tidligere tannsykdom, invasiv tannbehandling f.eks tannekstraksjoner

Alle pasienter skal oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessige undersøkelser av tennene og umiddelbart rapportere eventuelle symptomer som tannvandrings og økt mobilitet, smerte eller hevelse eller sår som ikke leges eller pussdannelse under behandling med Bondronat. Under behandling bør invasiv tannbehandling kun utføres etter nøye vurdering og unngås i tilknytning til Bondronat administrasjon.

Behandlingsplanen for de pasienter som utvikler ONJ bør settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse innen ONJ. Midlertidig avbrudd av Bonviva behandlingen bør vurderes inntil tilstanden opphører og medvirkende risikofaktorer er redusert der det er mulig.

Osteonekrose i ytre øregang

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

Atypiske frakturer i lårbeinet

Atypiske subtrochantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturere kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturere inntraff etter lite eller ingen forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i lår eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbeinsbrudd. Frakturere er ofte bilaterale; derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbeinsskafet. Det er blitt rapportert at disse frakturere heles dårlig.

Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbeinet er tilrådelig i påvente av vurdering av pasienten, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

Ved behandling med bisfosfonater bør pasientene oppfordres til å si ifra hvis de opplever smerter i lår, hofte eller lyske, og enhver pasient med slike symptomer bør undersøkes med tanke på et ufullstendig lårbeinsbrudd.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Resultater fra kliniske studier indikerer ikke redusert nyrefunksjon ved langtidsbehandling med Bondronat. I henhold til individuell klinisk vurdering av pasienten, anbefales det likevel å kontrollere nyrefunksjon og serumverdier av kalsium, fosfat og magnesium hos pasienter som behandles med Bondronat (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Doseanbefaling kan ikke gis til pasienter med alvorlig leverinsuffisiens, da kliniske data mangler (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt hjertefunksjon

Overhydrering bør unngås hos pasienter med risiko for hjertesvikt.

Pasienter med kjent hypersensitivitet overfor andre bisfosfonater

Forsiktighet må utvises hos pasienter med kjent hypersensitivitet overfor andre bisfosfonater.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Bondronat er så godt som natriumfritt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolske interaksjoner anses ikke sannsynlig, da ibandronsyre ikke hemmer de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og heller ikke er vist å indukere det hepatisk cytokrom P450-systemet hos rotter (se pkt. 5.2). Ibandronsyre elimineres kun via renal utskillelse og gjennomgår ingen biotransformasjon.

Forsiktighet må utvises når bisfosfonater gis sammen med aminoglykosider, siden begge substansene kan gi langvarig reduksjon av serumkalsiumnivået. Man bør også være oppmerksom på muligheten for samtidig hypomagnesemi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av ibandronsyre hos gravide kvinner. Studier med rotter har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risiko hos mennesker er ukjent. Bondronat skal derfor ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om ibandronsyre utskilles i morsmelk. Studier med lakterende rotter har vist lave verdier av ibandronsyre i melken etter intravenøs administrasjon. Bondronat bør ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det finnes ikke effektdata for ibandronsyre hos mennesker. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, reduserte ibandronsyre fertiliteten. I studier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre fertiliteten ved høye daglige doser (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på den farmakodynamiske og farmakokinetiske profilen og rapporterte bivirkninger, er det forventet at Bondronat har ingen eller ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De alvorligste bivirkningene som er rapportert er anafylaktisk reaksjon/sjokk, atypiske frakturer i lårbeinet, osteonekrose i kjeven, gastrointestinal irritasjon, øyebetennelse (se avsnittet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" og pkt. 4.4).

Behandling av tumorindusert hyperkalsemi er oftest assosiert med økt kroppstemperatur. Reduksjon av kalsium i blodet under normalt nivå (hypokalsemi) er rapportert mindre hyppig. I de fleste tilfeller er en spesifikk behandling ikke nødvendig, og symptomene avtar etter noen timer/dager.

Ved forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser, er behandlingen oftest assosiert med asteni etterfulgt av økt kroppstemperatur og hodepine.

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser bivirkninger fra pivotale fase III studier (Behandling av tumorindusert hyperkalsemi: 311 pasienter behandlet med Bondronat 2 mg eller 4 mg; Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser: 152 pasienter behandlet med Bondronat 6 mg), og fra erfaring etter markedsføring.

Bivirkningene er oppgitt i henhold til MedDRA organklassesystem og frekvenskategori.

Frekvenskategorier er definert ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært

sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe, er bivirkningene oppgitt etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger rapportert ved intravenøs administrering av Bondronat

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon	Cystitt, vaginitt, oral candidiasis			
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Benign hudneoplasme			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi, bloddyskrasi			
Forstyrrelser i immunsystemet				Hyper-sensitivitet †, bronkospasme†, angioødem, anafylaktisk reaksjon/sjokk †**	Astma eksaserbasjon
Endokrine sykdommer	Sykdom i biskjoldbrusk-kjertelen				
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalsemi i**	Hypofosfatemi			
Psykiatriske lidelser		Søvnforstyrrelse, angst, affektlabilitet			
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet, dysgeusia (nedsatt smakssans)	Cerebrovaskulær reaksjon, nerverotlesjon, amnesi, migrene, nevralgi, hypertoni, hyperestesi, cirkumorale parestesier, parosmi			
Øyesykdommer	Grå stær		Okular betennelse† **		
Sykdommer i øre og labyrint		Døvhets			

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Hjerte-sykdommer	“Bundle branch block” (fortetning)	Myokardial iskemi, kardiovaskulær reaksjon, palpitasjon			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Faryngitt	Lungeødem, stridor			
Gastro-intestinale sykdommer	Diaré, oppkast, dyspepsi, gastrointestinale smerte, tannsykdom	Gastroenteritt, gastritt, munnsår, dysfagi, leppebetennelse			
Sykdommer i lever og galleveier		Gallestenslidelse			
Hud- og underhuds-sykdommer	Hudreaksjon, ekkymose	Utslett, alopecia		Stevens-Johnson syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitt†	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Osteoartritt, myalgi, artralgi, leddreaksjoner, bensmerter		Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet †	Osteonekrose i kjeven†**, osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater)†	
Sykdommer i nyre og urinveier		Urinretensjon,, renal cyste			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Bekkenmerter			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber, influensaliknende sykdom**, periferisk ødem, asteni, tørste	Hypotermi			
Undersøkelser	Gamma-GT økning, kreatinøkning	Økning av alkalisk fosfatase i blod, vekttap			

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Skade, smerte på injeksjonsstedet			

**Se mer informasjon under

†Identifisert ved erfaring etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypokalsemi

Redusert nyreekskresjon av kalsium kan etterfølges av et nedsatt nivå av serumfosfat. Dette krever ingen terapeutiske forholdsregler. Serumkalsiumnivået kan synke til hypokalsemiverdier.

Influensaliknende sykdom

Influensaliknende syndrom bestående av feber, frysninger, verkende smerte i ben og/eller muskler har forekommet. I de fleste tilfeller er det ikke behov for spesiell behandling og symptomene avtar etter noen timer/dager.

Osteonekrose i kjeven

Tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert, hovedsakelig hos kreftpasienter behandlet med legemidler som hemmer benresorpsjon, slik som ibandronsyre (se pkt. 4.4). For ibandronsyre er tilfeller av ONJ blitt rapportert etter markedsføring.

Okular betennelse

Tilfeller av okular betennelse som betennelse i regnbuehinnen, episkleritt og skleritt er rapportert med ibandronsyre. I noen tilfeller, ble ikke disse bivirkningene borte før behandlingen med ibandronsyre ble avsluttet.

Anafylaktisk reaksjon/sjokk

Tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk, inkludert fatale hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V*](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med akutt forgiftning med Bondronat konsentrat til infusjonsvæske. Siden både nyre og lever er vist å være målorganer i prekliniske toksisitetstudier med høye doser bør nyre- og leverfunksjonen overvåkes. Klinisk relevant hypokalsemi bør korrigeres ved intravenøs administrasjon av kalsiumglukonat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av bensykdommer, bisfosfonater, ATC-kode: M05B A 06.

Ibandronsyre tilhører gruppen bisfosfonater med spesifikk virkning på ben. Grunnen til selektiv virkning på benvev er bisfosfonatenes høye affinitet til benminerale. Bisfosfonater virker ved å hemme aktiviteten av osteoklastene, men den fullstendige virkningsmekanismen er ennå ikke kjent.

Det er vist *in vivo* at ibandronsyre hindrer eksperimentelt induisert nedbrytning av benvev, igangsatt ved opphør av gonadefunksjonen, av retinoider, tumorer eller tumorekstrakt. Hemming av endogen benresorpsjon er også vist ved kinetiske studier med ⁴⁵Ca og gjennom frisetting av radioaktivt merket tetracyclin som først er blitt inkorporert i skjelettet.

Ved doser som er mye høyere enn de farmakologiske effektive doser, hadde ibandronsyre ingen effekt på benmineralisering.

Benresorpsjon som skyldes malign sykdom karakteriseres av usedvanlig høy benresorpsjon som ikke er i likevekt med tilstrekkelig bendannelse. Ibandronsyre hemmer selektivt osteoklastaktiviteten, reduserer benresorpsjonen og reduserer dermed skjelettkomplikasjoner i forbindelse med malign sykdom.

Kliniske studier for behandling av tumorindusert hyperkalsemi

Kliniske studier med hyperkalsemi på grunn av malignitet viser at ibandronsyrens hemmende effekt på tumorindusert osteolyse, og spesielt på tumorindusert hyperkalsemi, er karakterisert ved reduksjon i serumkalsium og utskillelsen av kalsium i urinen.

Innenfor det anbefalte doseringsområde har kliniske studier vist følgende responsrater med respektive konfidensintervaller for pasienter med initial albuminkorrigert serumkalsium $\geq 3,0$ mmol/l etter adekvat rehydrering.

Ibandronsyre dose	% av pasienter med respons	90 % konfidensintervall
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Mediantiden for å oppnå normalkalsemi var 4 - 7 dager for disse pasienter ved de angitte doser. Mediantiden for tilbakefall (tilbake til albuminkorrigert serumkalsium over 3,0 mmol/l) var 18 - 26 dager.

Kliniske studier for forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser

Kliniske studier hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser har vist at det er en doseavhengig hemmende effekt på osteolysen, uttrykt ved markører for benresorpsjon, og en doseavhengig effekt på skjelett-hendelser.

Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser med intravenøst Bondronat 6 mg ble undersøkt i en randomisert placebo-kontrollert fase III studie som varte i 96 uker. Kvinnelige pasienter med brystkreft og radiologisk bekreftede skjelettmetastaser ble randomisert til å få placebo (158 pasienter) eller 6 mg Bondronat (154 pasienter). Resultatene fra denne studien er oppsummert under.

Primære endepunkter for effekt

Det primære endepunkt i studien var ”skeletal morbidity period rate (SMPR)”. Dette var et sammensatt endepunkt hvor følgende skjelett-relaterte hendelser (”skeletal related events (SREs)”) inngår som under-komponenter:

- radioterapi på benvev for behandling av frakturer/ truende frakturer
- benkirurgi for behandling av frakturer
- vertebrale frakturer
- ikke-vertebrale frakturer

Analysen av SMPR var tidsjustert og tok i betraktning at en eller flere hendelser som oppstod i en enkelt 12 ukers periode muligens kunne være relaterte. Flere hendelser ble derfor kun telt en gang for analysen. Data fra denne studien viser en signifikant bedre effekt av Bondronat 6 mg intravenøst i forhold til placebo, ved reduksjon i SREs målt ved tidsjustert SMPR ($p = 0,004$). Antallet SREs ble også signifikant redusert med Bondronat 6 mg og det var 40 % redusert risiko for SREs i forhold til placebo (relativ risiko 0,6, $p = 0,003$). Effekt-resultatene er oppsummert i tabell 2.

Tabell 2 Effekresultater (pasienter med brystkreft med skjelettmetastaser)

	Alle skjelettrelaterte hendelser (SREs)		
	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-verdi
SMPR (per pasientår)	1,48	1,19	$p=0,004$
Antall hendelser (per pasient)	3,64	2,65	$p=0,025$
SRE relativ risiko	-	0,60	$p=0,003$

Sekundære endepunkter for effekt

En statistisk signifikant bedring av bensmerte-score ble vist for intravenøst Bondronat 6 mg i forhold til placebo. Reduksjonen av smerte lå konstant lavere enn utgangsverdien gjennom hele studien, og ble fulgt av en signifikant redusert bruk av analgetika. For pasienter behandlet med Bondronat var redusert livskvalitet signifikant lavere sammenlignet med placebo. En oppsummering i tabellform av disse sekundære effekresultatene er presentert i tabell 3.

Tabell 3 Sekundære effekresultater (pasienter med brystkreft med skjelettmetastaser)

	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-verdi
Bensmerter *	0,21	-0,28	$p<0,001$
Bruk av analgetika *	0,90	0,51	$p=0,083$
Livskvalitet *	-45,4	-10,3	$p=0,004$

* Gjennomsnittlig endring fra utgangspunkt til siste vurdering.

Det var en markert nedgang av benresorpsjonsmarkører i urin (pyridinolin og deoxyypyridinolin) hos pasienter behandlet med Bondronat; reduksjonen var statistisk signifikant sammenlignet med placebo.

I en studie med 130 pasienter med metastatisk brystkreft ble sikkerheten ved infusjon av Bondronat over 15 minutter og 1 time sammenlignet. Det ble ikke observert noen forskjell i nyrefunksjonsparametre. Total bivirkningsprofil for ibandronsyre ved infusjon over 15 minutter var i

overensstemmelse med kjent bivirkningsprofil når infusjonen gis over lengre tid og ingen nye sikkerhetsaspekter ble identifisert som relatert til bruk av 15 minutters infusjonstid.

En infusjonstid på 15 minutter er ikke studert hos cancer pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min.

Pediatrik populasjon (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2)

Sikkerhet og effekt av Bondronat til barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter 2 timers infusjon av 2, 4 og 6 mg ibandronsyre er de farmakokinetiske parametre proporsjonale med dosen.

Distribusjon

Etter initial systemisk eksponering bindes ibandronsyre raskt til benvev, eller utskilles via urin. Tilsynelatende terminalt distribusjonsvolum hos mennesker er minst 90 l og mengden av dosen som når benmassen er beregnet å være 40-50 % av dosen som når systemisk sirkulasjon. Proteinbinding i humanplasma er ca. 87 % ved terapeutiske konsentrasjoner, og interaksjoner med andre legemidler ved fortregning er derfor lite sannsynlig.

Metabolisme

Det er ingen ting som tyder på at ibandronsyre metaboliseres i dyr eller mennesker.

Eliminasjon

Variasjonen i observerte halveringstider er stor og avhenger av dosering og målemetodens sensitivitet, men terminal halveringstid ligger vanligvis i området 10-60 timer. Tidlige plasmanivåer faller likevel raskt, og når 10 % av toppverdiene innen 3 og 8 timer etter henholdsvis intravenøs eller oral administrasjon. Det ble ikke vist systemisk akkumulering da ibandronsyre ble administrert intravenøst en gang hver 4. uke i 48 uker til pasienter med skjelettmetastaser.

Total clearance for ibandronsyre er lav med gjennomsnittsverdier i området 84 - 160 ml/min. Den renale clearance (ca. 60 ml/min hos friske postmenopausale kvinner) står for 50 - 60 % av total clearance, og er relatert til kreatininclearance. Forskjellen mellom total og renal clearance angir binding til benvev.

Utskillelsen via nyrene synes ikke å omfatte kjente transportsystemer for syrer og baser som er involvert i utskillelse av andre aktive substanser. I tillegg, hemmer ikke ibandronsyre de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og induserer ikke det hepatiske cytokrom P450-systemet hos rotter.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Kjønn

Biotilgjengelighet og farmakokinetikk for ibandronsyre er lik for menn og kvinner.

Rase

Det er ikke vist klinisk relevante forskjeller mellom asiater og kaukasiere i farmakokinetikken for ibandronsyre. Det finnes få data for pasienter med afrikansk opprinnelse.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Eksponering for ibandronsyre hos pasienter med varierende grad av nyresvikt er relatert til kreatininclearance (CL_{cr}). Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (gjennomsnittlig estimert CL_{cr}=21,2 ml/min) økte dosejustert gjennomsnittlig AUC₀₋₂₄ med 110 % sammenlignet med friske forsøkspersoner. Etter en enkeltdose på 6 mg administrert intravenøst (15 minutters infusjon) i den klinisk-farmakologiske studien WP18551, økte gjennomsnittlig AUC₀₋₂₄ med henholdsvis 14 % og

86 % hos pasienter med mild (gjennomsnittlig estimert CL_{cr}=68,1 ml/min) og moderat (gjennomsnittlig estimert CL_{cr}=41,2 ml/min) nyresvikt sammenlignet med friske forsøkspersoner (gjennomsnittlig estimert CL_{cr}=120 ml/min). Gjennomsnittlig C_{max} var ikke økt hos pasienter med mild nyresvikt men økte med 12 % hos pasienter med moderat nyresvikt. Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} ≥ 50 og < 80 ml/min). For pasienter med moderat (CL_{cr} ≥ 30 og < 50 ml/min) eller alvorlig (CL_{cr} < 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon som får forebyggende behandling mot skjeletthendelser ved brystkreft og skjelettmetastaser, anbefales dosejustering (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)

Det finnes ingen farmakokinetiske data for ibandronsyre hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Leveren har ingen signifikant betydning for clearance av ibandronsyre, som ikke metaboliseres, men elimineres ved renal utskillelse og opptak i benvev. Det er derfor ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Da proteinbinding for ibandronsyre er ca. 87 % ved terapeutiske konsentrasjoner er det lite sannsynlig at hypoproteinemi ved alvorlig leversykdom fører til klinisk signifikant økning av fri plasmakonsentrasjon.

Eldre (se pkt. 4.2)

I en multivariasjonsanalyse ble ikke alder vist å være en faktor av betydning for noen av de farmakokinetiske parametre som ble studert. Da nyrefunksjonen reduseres med alderen, er dette den eneste faktoren som bør vurderes (se avsnitt for nedsatt nyrefunksjon).

Pediatrik populasjon (se pkt 4.2 og pkt. 5.1)

Det finnes ingen data for bruk av Bondronat hos pasienter under 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Effekt i pre-kliniske studier er kun sett ved eksponering av høye doser langt over maksimal eksponering hos mennesker, hvilket indikerer liten relevans til klinisk bruk. Som for andre bisfosfonater, er nyren blitt identifisert som det primære målorgan for systemisk toksisitet.

Mutagenitet/Karsinogenitet:

Ingen indikasjon på karsinogent potensiale er observert. Genotoksisitetstester viser ingen tegn på genetisk aktivitet for ibandronsyre.

Reproduktiv toksisitet:

Det var ingen tegn på en direkte fosterskadelig eller teratogen effekt av ibandronsyre hos rotter og kaniner behandlet intravenøst. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, besto fertilitetspåvirkningen av økt preimplantasjonstap ved doser på 1 mg/kg/dag og høyere. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre spermietallet ved doser på 0,3 og 1 mg/kg/dag, og reduserte fertiliteten hos hamndyr ved 1 mg/kg/dag og hos hunddyr ved 1,2 mg/kg/dag. Bivirkninger av ibandronsyre i retrospektive toksisitetstudier hos rotte, var som forventet for denne legemiddelgruppen (bisfosfonater). Disse inkluderer redusert antall implantasjonssteder, interferering med naturlig fødsel (dystocia), en økning av viscerale forandringer (pelvis renalis uretersyndrom) og tann-abnormaliteter hos første generasjon avkom hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Eddiksyre (99 %)
Natriumacetat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

For å unngå potensielle uforlikelighetsreaksjoner bør Bondronat konsentrat til infusjonsvæske kun fortynnes med isoton natriumkloridoppløsning eller glukoseoppløsning 50 mg/ml.

Bondronat må ikke blandes med væsker som inneholder kalsium.

6.3 Holdbarhet

5 år

Etter rekonstituering: 24 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Etter rekonstituering: Oppbevares ved 2 °C - 8 °C (i kjøleskap)

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstidene og oppbevaringsbetingelsene før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre rekonstitueringen har funnet sted under kontrollerte og godkjente aseptiske betingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Bondronat leveres i pakninger som inneholder 1,5 og 10 hetteglass (6 ml type I hetteglass med en bromobutylgummipropp).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Utslipp av legemidler i miljøet bør begrenses.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/012/011

EU/1/96/012/012

EU/1/96/012/013

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. juni 1996

Dato for siste fornyelse: 25. juni 2006.

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Tabletter, filmdrasjerte

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at et pasientkort om osteonekrose i kjeven er implementert.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bondronat 2 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
ibandronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 2 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumacetat, natriumklorid, eddiksyre og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Intravenøs bruk, til infusjon etter fortynning

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Etter fortynning er infusjonsoppløsningen holdbar i 24 timer ved 2-8°C (i kjøleskap)

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/012/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

Hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Bondronat 2 mg konsentrat til infusjonsvæske
ibandronsyre
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bondronat 50 mg filmdrasjerte tabletter
ibandronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Tablettene inneholder også laktosemonohydrat. Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

28 filmdrasjerte tabletter
84 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Tablettene skal ikke suges, tygges eller knuses
Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

bondronat 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**
Blisterfolie

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bondronat 50 mg filmdrasjerte tabletter
ibandronsyre

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration Ltd.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Man
Tir
Ons
Tor
Fre
Lør
Søn

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Ytterkartong****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Bondronat 6 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
ibandronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 6 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumacetat, natriumklorid, eddiksyre og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
5 hetteglass
10 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Intravenøs bruk, til infusjon etter fortynning

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Etter fortynning er infusjonsoppløsningen holdbar i 24 timer ved 2-8°C (i kjøleskap)

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Bondronat 6 mg konsentrat til infusjonsvæske
ibandronsyre
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Bondronat 2 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ibandronsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Bondronat er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Bondronat
3. Hvordan du får Bondronat
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Bondronat
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Bondronat er, og hva det brukes mot

Bondronat inneholder virkestoffet ibandronsyre. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater.

Bondronat brukes til voksne og foreskrives til deg dersom du har brystkreft med spredning i benmassen (kalt "skjelettmetastaser").

- Det bidrar til å forebygge benbrudd (frakturer)
- Det bidrar til å forebygge andre benproblemer som kan trenge operasjon eller røntgenbehandling

Bondronat kan også foreskrives hvis du har forhøyet kalsiumnivå i blodet på grunn av en svulst.

Bondronat virker ved å redusere mengden kalsium som er tapt i benmassen din. Dette bidrar til å hindre at benmassen din blir svakere.

2. Hva du må vite før du får Bondronat

Bruk ikke Bondronat:

- dersom du er allergisk overfor ibandronsyre eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du har eller har hatt lavt nivå av kalsium i blodet

Du skal ikke ha dette legemidlet hvis noe av det ovenfor gjelder deg. Hvis du ikke er sikker, snakk med lege eller apotek før du får Bondronat.

Advarsler og forsiktighetsregler

Etter markedsføring har en bivirkning som kalles osteonekrose i kjeven (ONJ) (benskade i kjeven) blitt rapportert svært sjelden hos pasienter som får Bondronat i forbindelse med behandling av kreft. ONJ kan også oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Det er viktig å forsøke og hindre utvikling av ONJ siden det er en smertefull tilstand som kan være vanskelig å behandle. For å redusere risikoen for å utvikle osteonekrose i kjeven, er det noen forholdsregler du bør ta.

Før du begynner behandlingen, fortell din lege/sykepleier (helsepersonell) dersom:

- du har problemer med munnen eller tennene som dårlig tannhelse, tannkjøttssykdom, eller det er planlagt tanntrekking
- du ikke rutinemessig går til tannlegen eller det er lenge siden du har vært hos tannlegen
- du er en røyker (da dette kan øke risikoen for tannproblemer)
- du tidligere har vært behandlet med et bisfosfonat (brukt til å behandle eller forebygge skjelettlidelser)
- du bruker legemidler kalt kortikosteroider (for eksempel prednisolon eller deksametason)
- du har kreft.

Legen din kan be deg om å ta en tannundersøkelse før du starter behandling med Bondronat.

Under behandlingen bør du opprettholde god munnhygiene (inkludert regelmessig pussing av tennene) og ha rutinemessig undersøkelser hos tannlegen. Hvis du bruker tannproteser, må du sørge for at disse er riktig tilpasset. Hvis du er under tannbehandling eller skal gjennomgå tannkirurgi (f.eks. tanntrekking), informer legen din om din tannbehandling og fortell tannlegen din at du blir behandlet med Bondronat.

Ta kontakt med legen og tannlegen din umiddelbart hvis du opplever problemer med munnen eller tennene som for eksempel løse tenner, smerte eller hevelse, sår som ikke gror eller pussdannelse, da dette kan være tegn på osteonekrose i kjeven.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Bondronat:

- dersom du er allergisk overfor noen andre bisfosfonater
- dersom du har høye eller lave nivåer av vitamin D, kalsium eller andre mineraler
- dersom du har nyreproblemer
- dersom du har hjerteproblemer og legen har anbefalt å begrense ditt væskeinntak

Tilfeller av alvorlige, noen ganger dødelige, allergiske reaksjoner er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Dersom du opplever et av følgende symptomer, som kortpustethet/pusteproblemer, følelse av stram hals, hoven tunge, svimmelhet, følelse av bevissthetstap, rødhet eller hovenhet i ansiktet, utslett på kroppen, kvalme og oppkast, skal du øyeblikkelig varsle din lege eller sykepleier (se punkt 4).

Barn og ungdom

Bardronat skal ikke brukes til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Bardronat

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er fordi Bardronat kan påvirke måten andre legemidler virker på. Noen andre legemidler kan også påvirke måten Bardronat virker på.

Vær spesielt oppmerksom på å fortelle lege eller apotek hvis du får en type antibiotikainjeksjon som kalles "aminoglykosider", slik som gentamicin. Dette er fordi både aminoglykosider og Bardronat kan redusere mengden kalsium i blodet.

Graviditet og amming

Du skal ikke ha Bardronat hvis du er gravid, planlegger å bli gravid eller hvis du ammer.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan kjøre og bruke maskiner da det er forventet at Bardronat ikke har noen påvirkning eller har ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Snakk med legen din først hvis du vil kjøre, bruke maskiner eller verktøy.

Bondronat inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, dvs. så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du får Bondronat

Å få dette legemidlet

- Bondronat gis normalt av lege eller annet helsepersonell som har erfaring med behandling av kreft
- Det gis som en infusjon i blodåren (venen)

Legen din kan ta regelmessige blodprøver mens du får Bondronat. Dette er for å kontrollere at du får riktig mengde legemiddel.

Hvor mye som gis

Legen din vil bestemme hvor mye Bondronat du skal ha avhengig av din sykdom.

Hvis du har brystkreft med spedning i benmassen, så er anbefalt dose 3 hetteglass (6 mg) hver 3.- 4. uke, gitt som en infusjon i venen over minst 15 minutter.

Hvis du har et forhøyet kalsiumnivå i blodet på grunn av en svulst, så er anbefalt dose en enkelt administrasjon med 1 hetteglass (2 mg) eller 2 hetteglass (4 mg), avhengig av hvor alvorlig sykdommen din er. Legemidlet skal gis som en infusjon i venen over to timer. En gjentatt dose kan vurderes i tilfelle responsen ikke er tilstrekkelig eller hvis din sykdom kommer tilbake igjen.

Din lege kan justere dosen eller varigheten av den intravenøse infusjonen hvis du har nyreproblemer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med sykepleier eller lege umiddelbart hvis du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger – du kan ha behov for rask medisinsk behandling:

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- vedvarende smerte eller betennelse i øyet
- ny smerte, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken. Du kan ha tidlige tegn på et mulig uvanlig brudd i lårbenet.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- smerte eller sår i munn eller kjeve. Du kan ha tidlige tegn på alvorlige problemer i kjeven, nekrose (dødt benvev) i kjevebenet
- Snakk med legen din dersom du har smerter i øret, pussdannelse fra øret og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.
- kløe, opphovning av ansikt, lepper, tunge eller hals, med pusteproblemer. Du kan ha fått en alvorlig, potensielt livstruende allergisk reaksjon (se avsnitt 2)
- alvorlige hudreaksjoner

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelig data)

- astmaanfall

Andre mulige bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- influensaliknende symptomer, inkludert feber, skjelving og hutring, følelse av ubehag, utmattelse, skjelettsmerter og verking i muskler og ledd. Disse symptomene forsvinner vanligvis i løpet av noen timer eller dager. Snakk med sykepleier eller lege hvis noe av dette blir plagsomt eller varer i mer enn et par dager
- økt kroppstemperatur
- magesmerter, fordøyelsvansker, sykdomsfølelse, oppkast eller diaré (løse avføringer)
- lavt nivå av kalsium eller fosfater i blodet
- endringer i blodprøveresultater slik som Gamma GT eller kreatinin
- et hjerterytmeproblem kalt "bundle branch block"
- smerter i ben eller muskler
- hodepine, svimmelhet eller svakhet
- tørstfølelse, sår hals, endet smakssans
- hovne ben eller føtter
- verkende ledd, leddbetennelse, eller andre leddproblemer
- problemer med biskjoldbruskkjertelen
- blåmerker
- infeksjoner
- et problem med øynene, kalt "grå stær"
- hudproblemer
- tannproblemer

Mindre vanlige (kan forekomme hos færre enn 1 av 100 personer)

- risting eller skjelving
- kroppstemperaturen blir for lav ("hypotermi")
- en tilstand som påvirker blodårene i hjernen som kalles "cerebrovaskulær lidelse" (slag eller hjerneblødning)
- hjerte-og sirkulasjonsproblemer (inkludert hjertebank, hjerteinfarkt, hypertensjon (høyt blodtrykk) og åreknuter)
- endringer i blodceller ("anemi")
- et høyt nivå av alkalisk fosfatase i blodet
- økt væske og hevelse ("lymfødem")
- væske i lungene
- mageproblemer som "gastroenteritt" eller "gastritt"
- gallestein
- ikke være i stand til å late vannet (urin), cystitt (blærebetennelse)
- migrene
- smerter i nervene, skadet nerverot
- døvhhet
- økt følsomhet for lyd, smak eller berøring eller endringer i lukt
- vanskeligheter med å svelge
- munnsår, hovne lepper ("kelitt"), trøske
- kløe eller prikking i huden rundt munnen
- bekkenmerter, utflod, kløe eller smerte i skjeden
- en hudutvekst kalt en "benign hudneoplasme"
- hukommelsestap
- søvnproblemer, angst, følelsesmessig ustabilitet, eller humørsvingninger
- hudutslett
- håravfall
- skade eller smerte på injeksjonsstedet
- vekttap
- nyrecyste (væskedylte pose i nyrene).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Bondronat

- Oppbevares utilgjengelig for barn
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterpakningen og etiketten etter "Utløpsdato" eller "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden
- Etter fortynning er infusjonsoppløsningen holdbar i 24 timer ved 2 °C - 8 °C (i kjøleskap)
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen er uklar eller inneholder partikler

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Bondronat

- Virkestoff er ibandronsyre. Ett hetteglass med 2 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 2 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat)
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, eddiksyre, natriumacetat og vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Bondronat ser ut og innholdet i pakningen

Bondronat er en fargeløs, klar oppløsning. Bondronat finnes i pakninger med 1 hetteglass (2 ml type I hetteglass med en bromobutylgummipropp).

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannia

Tilvirker

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet for helsepersonell:**Dosering: Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser**

Anbefalt dose ved forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser er 6 mg intravenøst gitt hver 3. - 4. uke. Dosen skal infunderes over minst 15 minutter.

Pasienter med redusert nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ($CL_{cr} \geq 50$ og < 80 ml/min). For pasienter med moderat ($CL_{cr} \geq 30$ og < 50 ml/min) eller alvorlig ($CL_{cr} < 30$ ml/min) nedsatt nyrefunksjon som får forebyggende behandling motskjetthendelser ved brystkreft og skjelettmetastaser, bør følgende anbefalinger følges (se pkt. 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dose	Infusjonsvolum ¹ og tid ²
≥ 50 $CL_{cr} < 80$	6 mg (6 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	100 ml over 15 minutter
≥ 30 $CL_{cr} < 50$	4 mg (4 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	500 ml over 1 time
< 30	2 mg (2 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	500 ml over 1 time

¹ 0,9% natriumkloridoppløsning eller 5% glukoseoppløsning

² Administreres hver 3. til 4. uke

En infusjonstid på 15 minutter er ikke studert hos cancer pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min.

Dosering: Behandling av tumorindusert hyperkalsemi

Bondronat gis vanligvis på sykehus. Dosen bestemmes av legen, som tar hensyn til følgende faktorer:

Før behandling med Bondronat skal pasienten rehydreres adekvat med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml. Det må tas hensyn til graden av hyperkalsemi og krefttype. For de fleste pasienter med alvorlig hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium* ≥ 3 mmol/l eller ≥ 12 mg/dl) er det tilstrekkelig med en engangsdose på 4 mg. For pasienter med moderat hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium < 3 mmol/l eller < 12 mg/dl) er 2 mg en effektiv dose. Høyeste dose brukt i kliniske utprøvinger var 6 mg, men denne dosen gir ingen ytterligere effekt.

* Merk at albuminkorrigert serumkalsiumkonsentrasjoner beregnes som følger:

$$\text{Albuminkorrigert serumkalsium (mmol/l)} = \text{serumkalsium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

Eller

$$\text{Albuminkorrigert serumkalsium (mg/dl)} = \text{serumkalsium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

For å omregne albuminkorrigert serumkalsium fra mmol/l til mg/dl multipliserer man med 4.

I de fleste tilfeller kan et forhøyet serumkalsiumnivå reduseres til normalområdet i løpet av 7 dager. Mediantiden for tilbakefall (økning av serumalbuminkorrigert serumkalsium til over 3 mmol/l) var 18 - 19 dager for doser på 2 mg og 4 mg. Mediantiden for tilbakefall var 26 dager med en dose på 6 mg.

Bruksmåte og administrasjonsvei

Bondronat konsentrat til infusjonsvæske skal gis som en intravenøs infusjon.

For dette formålet skal innholdet i hetteglassene brukes slik:

- Forebygging av skjelettforandringer - blandes i 100 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 100 ml 5 % glukoseoppløsning, og gis som infusjon over minst 15 minutter. Se også doseringsavsnittet over for pasienter med redusert nyrefunksjon.
- Behandling av tumorindusert hyperkalsemi - blandes i 500 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 500 ml 5 % glukoseoppløsning, og gis som infusjon over 2 timer

Bemerk:

For å unngå potensielle uforlikelighetsreaksjoner bør Bondronat konsentrat til infusjonsvæske kun fortynnes med isoton natriumkloridoppløsning eller glukoseoppløsning 50 mg/ml.

Bondronat konsentrat til infusjonsvæske må ikke blandes med væsker som inneholder kalsium.

Ferdige fortynninger er til en gangs bruk. Kun klare oppløsninger uten partikler må brukes.

Det anbefales at legemidlet benyttes umiddelbart etter fortynning (se punkt 5 i dette vedlegget "Hvordan du oppbevarer Bondronat").

Bondronat konsentrat til infusjonsvæske skal gis som intravenøs infusjon. Forsiktighet må utvises slik at Bondronat konsentrat til infusjonsvæsker ikke administreres via intra-arteriell eller paravenøs administrasjon, da dette kan føre til vevsskader.

Administreringshyppighet

Ved behandling av tumorindusert hyperkalsemi, skal Bondronat konsentrat til infusjonsvæske vanligvis gis som en enkelt infusjon.

Ved forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser, skal Bondronat infusjon gjentas med intervaller på 3 - 4 uker.

Behandlingens varighet

Et begrenset antall pasienter (50 pasienter) har fått en gjentatt infusjon for hyperkalsemi. Gjentatt behandling kan vurderes i tilfeller av tilbakevendende hyperkalsemi eller utilstrekkelig effekt.

For pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser, skal Bondronat infusjon administreres hver 3. - 4. uke. I kliniske studier har behandlingen fortsatt i opptil 96 uker.

Dersom du gis for mye av Bondronat

Det er ingen erfaring med akutt forgiftning med Bondronat konsentrat til infusjonsvæske. Siden både nyre og lever er vist å være målorganer i prekliniske toksisitetsstudier med høye doser bør derfor nyre- og leverfunksjonen overvåkes.

Klinisk relevant hypokalsemi (svært lave serumkalsiumnivåer) bør korrigeres ved intravenøs administrasjon av kalsiumglukonat.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Bondronat 50 mg filmdrasjerte tabletter ibandronsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Bondronat er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Bondronat
3. Hvordan du bruker Bondronat
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Bondronat
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Bondronat er, og hva det brukes mot

Bondronat inneholder virkestoffet ibandronsyre. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater.

Bondronat brukes til voksne og foreskrives til deg dersom du har brystkreft med spredning i benmassen (kalt "skjelettmetastaser").

- Det bidrar til å forebygge benbrudd (frakturer)
- Det bidrar til å forebygge andre benproblemer som kan trenge operasjon eller røntgenbehandling

Bondronat virker ved å redusere mengden kalsium som er tapt i benmassen din. Dette bidrar til å hindre at benmassen din blir svakere.

2. Hva du må vite før du tar Bondronat

Bruk ikke Bondronat:

- dersom du er allergisk overfor ibandronsyre eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du har problemer med spiserøret (øsofagus), slik som forsnevring eller problemer med å svelge
- hvis du ikke kan stå eller sitte oppreist i minimum én time (60 minutter) om gangen
- hvis du har eller tidligere har hatt lavt nivå av kalsium i blodet.

Du skal ikke ta dette legemidlet hvis noe av det ovenfor gjelder deg. Hvis du ikke er sikker, snakk med lege eller apotek før du tar Bondronat.

Advarsler og forsiktighetsregler

Etter markedsføring har en bivirkning som kalles osteonekrose i kjeven (ONJ) (benskade i kjeven) blitt rapportert svært sjelden hos pasienter som får Bondronat i forbindelse med behandling av kreft. ONJ kan også oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Det er viktig å forsøke og hindre utvikling av ONJ siden det er en smertefull tilstand som kan være vanskelig å behandle. For å redusere risikoen for å utvikle osteonekrose i kjeven, er det noen forholdsregler du bør ta.

Før du begynner behandlingen, fortell din lege/sykepleier (helsepersonell) dersom:

- du har problemer med munnen eller tennene som dårlig tannhelse, tannkjøtt sykdom, eller det er planlagt tanntrekking
- du ikke rutinemessig går til tannlegen eller det er lenge siden du har vært hos tannlegen
- du er en røyker (da dette kan øke risikoen for tannproblemer)
- du tidligere har vært behandlet med et bisfosfonat (brukt til å behandle eller forebygge skjelettlidelser)
- du bruker legemidler kalt kortikosteroider (for eksempel prednisolon eller deksametason)
- du har kreft.

Legen din kan be deg om å ta en tannundersøkelse før start av behandling med Bondronat.

Under behandlingen bør du opprettholde god munnhygiene (inkludert regelmessig pussing av tennene) og ha rutinemessig undersøkelser hos tannlegen. Hvis du bruker tannproteser, må du sørge for at disse er riktig tilpasset. Hvis du er under tannbehandling eller skal gjennomgå tannkirurgi (f.eks. tanntrekking), informer legen din om din tannbehandling og fortell tannlegen din at du blir behandlet med Bondronat.

Ta kontakt med legen og tannlegen din umiddelbart hvis du opplever problemer med munnen eller tennene som for eksempel løse tenner, smerte eller hevelse, eller sår som ikke gror eller pussdannelse, da dette kan være tegn på osteonekrose i kjeven.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Bondronat:

- dersom du er allergisk overfor noen andre bisfosfonater
- dersom du har svelgevansker eller fordøyelsesproblemer
- dersom du har høye eller lave blodverdier av vitamin D eller andre mineraler
- dersom du har nyreproblemer

Irritasjon, betennelse eller sårdannelse i spiserøret (øsofagus), ofte med symptomer som kraftig brystsmerte, kraftig smerte etter svelging av mat og/eller drikke, kraftig kvalme eller oppkast kan forekomme, spesielt hvis du ikke drikker et fullt glass vann og/eller legger deg ned før det er gått 1 time etter inntak av Bondronat. Slutt å ta Bondronat og fortell det umiddelbart til legen din dersom du utvikler disse symptomene (se avsnitt 3 og 4).

Barn og ungdom Bondronat skal ikke brukes til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Bondronat

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er fordi Bondronat kan påvirke måten andre legemidler virker på. Noen andre legemidler kan også påvirke måten Bondronat virker på.

Vær spesielt oppmerksom på å fortelle lege eller apotek hvis du tar noen av følgende legemidler:

- tilskudd med innhold av kalsium, magnesium, jern eller aluminium
- acetylsalisylsyre og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler kalt NSAIDs, slik som ibuprofen eller naproxen. Dette er fordi NSAIDs og Bondronat begge kan irritere magen og tarmen

- en type antibiotikainjeksjon som kalles aminoglykosider, slik som gentamicin. Dette er fordi både aminoglykosider og Bondronat kan redusere mengden kalsium i blodet

Inntak av legemidler som kan redusere magesyre, slik som cimetidin og ranitidin, kan i mild grad øke effekten av Bondronat.

Bondronat sammen med mat og drikke:

Ikke ta Bondronat med mat eller noen annen drikke unntatt vann, fordi Bondronat er mindre effektiv hvis det tas sammen med mat eller drikke (se punkt 3).

Ta Bondronat minst 6 timer etter du sist spiste, drakk eller tok andre legemidler eller tilskudd (f.eks. produkter som inneholder kalsium (melk), aluminium, magnesium og jern), unntatt vann. Etter at du har tatt din tablett, vent i minst 30 minutter. Så kan du ta din første mat eller drikke, og ta andre legemidler eller tilskudd (se punkt 3).

Graviditet og amming

Du skal ikke bruke Bondronat hvis du er gravid, planlegger å bli gravid eller hvis du ammer. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner:

Du kan kjøre og bruke maskiner da det er forventet at Bondronat ikke har noen påvirkning eller har ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Snakk med legen din først hvis du vil kjøre, bruke maskiner eller verktøy.

Bondronat inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper (f.eks. hvis du har galaktoseintoleranse, Lapp-laktase mangelsykdom eller har problemer med glukose-galaktose absorpsjon), bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du tar Bondronat

Bruk alltid dette legemidlet slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Ta din tablett minst 6 timer etter du sist spiste, drakk eller tok andre legemidler eller tilskudd, unntatt vann. Vann med høy konsentrasjon av kalsium bør ikke brukes. Hvis det er en bekymring for mulig høye kalsiumnivåer i kranvannet (hardt vann), anbefales det å bruke flaskevann med lavt innhold av mineraler.

Legen din kan ta regelmessige blodprøver mens du tar Bondronat. Dette er for å kontrollere at du får riktig mengde legemiddel.

Å ta dette legemidlet

Det er viktig at du tar Bondronat på riktig tidspunkt og på riktig måte. Dette fordi det kan forårsake irritasjon, betennelse eller sår i spiserøret (øsofagus).

Du kan bidra til at dette ikke skjer ved å gjøre følgende:

- Ta tablettene dine så snart du står opp for dagen, før du inntar dagens første måltid, drikke, andre legemidler eller tilskudd
- Ta tablettene kun sammen med et fullt glass vann (ca. 200 ml). Ta ikke tablettene dine med noe annen drikke enn vann
- Svelg tablettene hel. Tabletten skal ikke tygges, suges eller knuses. Tabletten skal ikke oppløses i munnen

- Etter at tablett er svelget, vent i minst 30 minutter. Deretter kan du ta mat og drikke, og du kan ta andre legemidler eller tilskudd
- Når du har tatt tablett skal du være oppreist (sittende eller stående) i den neste timen (60 minutter) etter at tablett er svelget. Ellers kan noe av legemidlet sive tilbake i spiserøret

Hvor mye som skal tas

Normal dosering av Bondronat er én tablett hver dag. Hvis du har moderate nyreproblemer, kan legen din redusere dosen din til én tablett annenhver dag. Hvis du har alvorlige nyreproblemer, kan legen din redusere dosen din til én tablett hver uke.

Dersom du tar for mye av Bondronat

Hvis du tar for mange tabletter, snakk med en lege eller reis til sykehus med en gang. Drikk et fullt glass med melk før du reiser. Ikke prøv å kaste opp. Ikke legg deg ned.

Dersom du har glemt å ta Bondronat

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Hvis du tar en tablett hver dag, hopp helt over den glemte dosen. Fortsett som vanlig den neste dagen. Hvis du tar en tablett annenhver dag eller en gang i uken, kontakt lege eller apotek for råd.

Dersom du slutter å ta Bondronat

Fortsett å ta Bondronat så lenge som legen din forteller deg å gjøre det. Dette er fordi legemidlet bare vil virke hvis du tar det hele tiden.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med sykepleier eller lege umiddelbart hvis du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger – du kan ha behov for rask medisinsk behandling:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- sykdomsfølelse, hjertebank og ubehag ved svelging (betennelse i spiserøret)

Mindre vanlige (kan forekomme hos færre enn 1 av 100 personer)

- kraftige magesmerter. Dette kan være et tegn på et sår i den første delen av tarmen (tolvfingeretarm) som blør, eller at magen er betent (gastritt)

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- vedvarende smerte eller betennelse i øyet
- ny smerte, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken. Du kan ha tidlige tegn på et mulig uvanlig brudd i lårbenet

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- smerte eller sår i munn eller kjeve. Du kan ha tidlige tegn på alvorlige problemer i kjeven, nekrose (dødt benvev) i kjevebenet
- Snakk med legen din dersom du har smerter i øret, pussdannelse fra øret og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.
- kløe, opphovning av ansikt, lepper, tunge eller hals, med pusteproblemer. Du kan ha fått en alvorlig, potensiell livstruende allergisk reaksjon
- alvorlige hudreaksjoner

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelig data):

- astmaanfall

Andre mulige bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- magesmerter, fordøyelsesproblemer
- lavt nivå av kalsium i blodet
- svakhet

Mindre vanlige (kan forekomme hos færre enn 1 av 100 personer)

- brystmerter
- kløe eller prikking huden (parestesier)
- influensalignende symptomer, generell uvelhetsfølelse eller smerter
- tørr munn, merkelig smak i munnen eller svelgeproblemer
- anemi (blodmangel)
- høye nivåer av urinstoff eller høye nivåer av biskjoldbruskkjertelhormon i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Bondronat

- Oppbevares utilgjengelig for barn
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blister og kartong etter "Utløpsdato" eller "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Bondronat

- Virkestoff er ibandronsyre. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat)

Andre innholdsstoffer er:

- tablettkjerne: laktosemonohydrat, povidon, cellulose mikrokrySTALLinsk, krysspovidon, rensed stearinsyre, silika kolloidal vannfri
- filmdrasjering: hypromellose, titandioksid (E 171), talkum, makrogol 6000

Hvordan Bondronat ser ut og innholdet i pakningen

De filmdrasjerte tablettene er avlange i fasong og hvite til "off-white" i farge, preget med L2/IT. De finnes i pakninger med 28 og 84 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannia

Tilvirker

Roche Pharma AG
Emil-Barrell Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See United Kingdom)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ} mars 2014

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Bondronat 6 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ibandronsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Bondronat er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Bondronat
3. Hvordan du får Bondronat
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Bondronat
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Bondronat er, og hva det brukes mot

Bondronat inneholder virkestoffet ibandronsyre. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater.

Bondronat brukes til voksne og foreskrives til deg dersom du har brystkreft med spredning i benmassen (kalt "skjelettmetastaser").

- Det bidrar til å forebygge benbrudd (frakturer)
- Det bidrar til å forebygge andre benproblemer som kan trenge operasjon eller røntgenbehandling

Bondronat kan også foreskrives hvis du har forhøyet kalsiumnivå i blodet på grunn av en svulst.

Bondronat virker ved å redusere mengden kalsium som er tapt i benmassen din. Dette bidrar til å hindre at benmassen din blir svakere.

2. Hva du må vite før du får Bondronat

Bruk ikke Bondronat:

- dersom du er allergisk overfor ibandronsyre eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du har eller har hatt lavt nivå av kalsium i blodet.

Du skal ikke ha dette legemidlet hvis noe av det ovenfor gjelder deg. Hvis du ikke er sikker, snakk med lege eller apotek før du får Bondronat.

Advarsler og forsiktighetsregler

Etter markedsføring har en bivirkning som kalles osteonekrose i kjeven (ONJ) (benskade i kjeven) blitt rapportert svært sjelden hos pasienter som får Bondronat i forbindelse med kreftbehandling. ONJ kan også oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Det er viktig å forsøke og hindre utvikling av ONJ siden det er en smertefull tilstand som kan være vanskelig å behandle. For å redusere risikoen for å utvikle osteonekrose i kjeven, er det noen forholdsregler du bør ta.

Før du begynner behandlingen, fortell din lege/sykepleier (helsepersonell) dersom:

- du har problemer med munnen eller tennene som dårlig tannhelse, tannkjøttsykdom, eller det er planlagt tanntrekking
- du ikke rutinemessig går til tannlegen eller det er lenge siden du har vært hos tannlegen
- du er en røyker (da dette kan øke risikoen for tannproblemer)
- du tidligere har vært behandlet med et bisfosfonat (brukt til å behandle eller forebygge skjelettlidelser)
- du bruker legemidler kalt kortikosteroider (for eksempel prednisolon eller deksametason)
- du har kreft.

Legen din kan be deg om å ta en tannundersøkelse før start av behandling med Bondronat.

Under behandlingen bør du opprettholde god munnhygiene (inkludert regelmessig pussing av tennene) og ha rutinemessig undersøkelser hos tannlegen. Hvis du bruker tannproteser, må du sørge for at disse er riktig tilpasset. Hvis du er under tannbehandling eller skal gjennomgå tannkirurgi (f.eks. tanntrekking), informer legen din om din tannbehandling og fortell tannlegen din at du blir behandlet med Bondronat.

Ta kontakt med legen og tannlegen din umiddelbart hvis du opplever problemer med munnen eller tennene som for eksempel løse tenner, smerte eller hevelse, sår so ikke gror eller pussdannelse, da dette kan være tegn på osteonekrose i kjeven.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Bondronat:

- dersom du er allergisk overfor noen andre bisfosfonater
- dersom du har høye eller lave nivåer av vitamin D, kalsium eller andre mineraler
- dersom du har nyreproblemer.
- dersom du har hjerteproblemer og legen har anbefalt å begrense ditt væskeinntak.

Tilfeller av alvorlige, noen ganger dødelige allergiske reaksjoner er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Dersom du opplever et av følgende symptomer, som kortpustethet/pusteproblemer, følelse av stram hals, hoven tunge, svimmelhet, følelse av bevissthetstap, rødhet eller hovenhet i ansiktet, utslett på kroppen, kvalme og oppkast, skal du øyeblikkelig varsle din lege eller sykepleier (se avsnitt 4).

Barn og ungdom

Bondronat skal ikke brukes til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Bondronat:

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er fordi Bondronat kan påvirke måten andre legemidler virker på. Noen andre legemidler kan også påvirke måten Bondronat virker på.

Vær spesielt oppmerksom på å fortelle lege eller apotek hvis du får en type antibiotikainjeksjon som kalles "aminoglykosider", slik som gentamicin. Dette er fordi både aminoglykosider og Bondronat kan redusere mengden kalsium i blodet.

Graviditet og amming

Du skal ikke ha Bondronat hvis du er gravid, planlegger å bli gravid eller hvis du ammer. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner:

Du kan kjøre og bruke maskiner da det er forventet at Bondronat ikke har noen påvirkning eller har ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Snakk med legen din først hvis du vil kjøre, bruke maskiner eller verktøy.

Bondronat inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, dvs. så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du får Bondronat

Å få dette legemidlet

- Bondronat gis normalt av lege eller annet helsepersonell som har erfaring med behandling av kreft
- Det gis som en infusjon i blodåren (venen)

Legen din kan ta regelmessige blodprøver mens du får Bondronat. Dette er for å kontrollere at du får riktig mengde legemiddel.

Hvor mye som gis

Legen din vil bestemme hvor mye Bondronat du skal ha avhengig av din sykdom.

Hvis du har brystkreft med spedning i benmassen, så er anbefalt dose 1 hetteglass (6 mg) hver 3.- 4. uke, gitt som en infusjon i venen over minst 15 minutter.

Hvis du har et forhøyet kalsiumnivå i blodet ditt på grunn av en svulst, så er anbefalt dose en enkelt administrasjon med 2 mg eller 4 mg, avhengig av hvor alvorlig sykdommen din er. Legemidlet skal gis som en infusjon i venen over to timer. En gjentatt dose kan vurderes i tilfelle responsen ikke er tilstrekkelig eller hvis din sykdom kommer tilbake igjen.

Din lege kan justere dosen eller varigheten av den intravenøse infusjonen hvis du har nyreproblemer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med sykepleier eller lege umiddelbart hvis du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger – du kan ha behov for rask medisinsk behandling:

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- vedvarende smerte eller betennelse i øyet
- ny smerte, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken. Du kan ha tidlige tegn på et mulig uvanlig brudd i lårbenet

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- smerte eller sår i munn eller kjeve. Du kan ha tidlige tegn på alvorlige problemer i kjeven (nekrose (dødt benvev) i kjevebenet)
- Snakk med legen din dersom du har smerter i øret, pussdannelse fra øret og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.
- kløe, opphovning av ansikt, lepper, tunge eller hals, med pusteproblemer. Du kan ha fått en alvorlig, potensielt livstruende allergisk reaksjon (se avsnitt 2)
- alvorlige hudreaksjoner

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelig data):

- astmaanfall

Andre mulige bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- influensaliknende symptomer, inkludert feber, skjelving og hutring, følelse av ubehag, utmattelse, skjelettsmerter og verking i muskler og ledd. Disse symptomene forsvinner vanligvis i løpet av noen timer eller dager. Snakk med sykepleier eller lege hvis noe av dette blir plagsomt eller varer i mer enn et par dager
- økt kroppstemperatur
- magesmerter, fordøyelsesvansker, sykdomsfølelse, oppkast eller diaré (løse avføringer)
- lavt nivå av kalsium eller fosfater i blodet
- endringer i blodprøveresultater, slik som Gamma GT eller kreatininnivå
- et hjerterytmeproblem kalt "bundle branch block"
- smerter i ben eller muskler
- hodepine, svimmelhet eller svakhet
- tørstfølelse, sår hals, endet smakssans
- hovne ben eller føtter
- verkende ledd, leddbetennelse, eller andre leddproblemer
- problemer med biskjoldbruskkjertelen
- blåmerker
- infeksjoner
- et problem med øynene, kalt "grå stær"
- hudproblemer
- tannproblemer

Mindre vanlige (kan forekomme hos færre enn 1 av 100 personer)

- risting eller skjelving
- kroppstemperaturen blir for lav ("hypotermi")
- en tilstand som påvirker blodårene i hjernen som kalles "cerebrovaskulær lidelse" (slag eller hjerneblødning)
- hjerte-og sirkulasjonsproblemer (inkludert hjertebank, hjerteinfarkt, hypertensjon (høyt blodtrykk) og åreknuter)
- endringer i blodceller (anemi)
- et høyt nivå av alkalisk fosfatase i blodet
- økt væske og hevelse ("lymfeødem")
- væske i lungene
- mageproblemer som "gastroenteritt" eller "gastritt"
- gallestein
- ikke være i stand til å late vannet (urin), cystitt (blærebetennelse)
- migrene
- smerter i nervene, skadet nerverot
- døvhet
- økt følsomhet for lyd, smak eller berøring eller endringer i lukt
- vanskeligheter med å svelge
- munnsår, hovne lepper ("kelitt"), trøske
- kløe eller prikking i huden rundt munnen
- bekkenmerter, utflod, kløe eller smerte i skjeden
- en hudutvekst kalt en "benign hudneoplasme"
- hukommelsestap
- søvnproblemer, angst, følelsesmessig ustabilitet, eller humørsvingninger
- hudutslett
- håravfall
- skade eller smerte på injeksjonsstedet
- vekttap
- nyrecyste (væskefylte pose i nyrene).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Bondronat

- Oppbevares utilgjengelig for barn
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterpakningen og etiketten etter "Utløpsdato" eller "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden
- Etter fortynning er infusjonsoppløsningen holdbar i 24 timer ved 2 °C - 8 °C (i kjøleskap)
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen er uklar eller inneholder partikler

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Bondronat

- Virkestoff er ibandronsyre. Ett hetteglass med 6 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 6 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, eddiksyre, natriumacetat og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Bondronat ser ut og innholdet i pakningen

Bondronat er en fargeløs, klar oppløsning. Bondronat finnes i pakninger med 1, 5 og 10 hetteglass (6 ml hetteglass type 1 med en bromobutylgummipropp). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Storbritannia

Tilvirker

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ} mars 2014

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet for helsepersonell:

Dosering: Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser

Anbefalt dose ved forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser er 6 mg intravenøst gitt hver 3. - 4. uke. Dosen skal infunderes over minst 15 minutter.

Pasienter med redusert nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CLcr \geq 50 og $<$ 80 ml/min). For pasienter med moderat (CLcr \geq 30 og $<$ 50 ml/min) eller alvorlig (CLcr $<$ 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon som får forebyggende behandling mot skjeletthendelser ved brystkreft og skjelettmetastaser, bør følgende anbefalinger følges (se pkt. 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dose	Infusjonsvolum ¹ og tid ²
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	100 ml over 15 minutter
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	500 ml over 1 time
< 30	2 mg (2 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	500 ml over 1 time

¹ 0,9% natriumkloridoppløsning eller 5% glukoseoppløsning

² Administrert hver 3. to 4. uke

En infusjonstid på 15 minutter er ikke studert hos cancer pasienter med kreatininclearance $<$ 50 ml/min.

Dosering: Behandling av tumorindusert hyperkalsemi

Bondronat gis vanligvis på sykehus. Dosen bestemmes av legen, som tar hensyn til følgende faktorer:

Før behandling med Bondronat skal pasienten rehydreres adekvat med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml. Det må tas hensyn til graden av hyperkalsemi og krefttype. For de fleste pasienter med alvorlig hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium* \geq 3 mmol/l eller \geq 12 mg/dl) er det tilstrekkelig med en engangsdose på 4 mg. For pasienter med moderat hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium $<$ 3 mmol/l eller $<$ 12 mg/dl) er 2 mg en effektiv dose. Høyeste dose brukt i kliniske utprøvinger var 6 mg, men denne dosen gir ingen ytterligere effekt.

* Merk at albuminkorrigert serumkalsiumkonsentrasjoner beregnes som følger:

$$\text{Albuminkorrigert serumkalsium (mmol/l)} = \text{serumkalsium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

Eller

$$\text{Albuminkorrigert serumkalsium (mg/dl)} = \text{serumkalsium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

For å omregne albuminkorrigert serumkalsium fra mmol/l til mg/dl multipliserer man med 4.

I de fleste tilfeller kan et forhøyet serumkalsiumnivå reduseres til normalområdet i løpet av 7 dager. Mediantiden for tilbakefall (økning av serumalbuminkorrigert serumkalsium til over 3 mmol/l) var 18 - 19 dager for doser på 2 mg og 4 mg. Mediantiden for tilbakefall var 26 dager med en dose på 6 mg.

Bruksmåte og administrasjonsvei

Bondronat konsentrat til infusjonsvæske skal gis som en intravenøs infusjon.

For dette formålet skal innholdet i hetteglassene brukes slik:

- Forebygging av skjelettforandringer - blandes i 100 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 100 ml 5 % glukoseoppløsning, og gis som infusjon over minst 15 minutter. Se også doseringsavsnittet over for pasienter med redusert nyrefunksjon
- Behandling av tumorindusert hyperkalsemi - blandes i 500 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 500 ml 5 % glukoseoppløsning, og gis som infusjon over 2 timer

Bemerk:

For å unngå potensielle uforlikelighetsreaksjoner bør Bondronat konsentrat til infusjonsvæske kun fortynnes med isoton natriumkloridoppløsning eller glukoseoppløsning 50 mg/ml.

Bondronat konsentrat til infusjonsvæske må ikke blandes med væsker som inneholder kalsium.

Ferdige fortynninger er til en gangs bruk. Kun klare oppløsninger uten partikler må brukes.

Det anbefales at legemidlet benyttes umiddelbart etter fortynning (se punkt 5 i dette vedlegget "Hvordan du oppbevarer Bondronat").

Bondronat konsentrat til infusjonsvæske skal gis som intravenøs infusjon. Forsiktighet må utvises for å sikre at Bondronat konsentrat til infusjonsvæske ikke administreres via intra-artiell eller paranervøs administrasjon, da dette kan føre til vevsskader.

Administreringshyppighet

Ved behandling av tumorindusert hyperkalsemi, skal Bondronat konsentrat til infusjonsvæske vanligvis gis som en enkelt infusjon.

Ved forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser, skal Bondronat infusjon gjentas med intervaller på 3 - 4 uker.

Behandlingens varighet

Et begrenset antall pasienter (50 pasienter) har fått en gjentatt infusjon for hyperkalsemi. Gjentatt behandling kan vurderes i tilfeller av tilbakevendende hyperkalsemi eller utilstrekkelig effekt.

For pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser, skal Bondronat infusjon administreres hver 3. - 4. uke. I kliniske studier har behandlingen fortsatt i opptil 96 uker.

Dersom du gis for mye av Bondronat

Det er ingen erfaring med akutt forgiftning med Bondronat konsentrat til infusjonsvæske. Siden både nyre og lever er vist å være målorganer i prekliniske toksisitetsstudier med høye doser bør derfor nyre- og leverfunksjonen overvåkes.

Klinisk relevant hypokalsemi (svært lave serumkalsiumnivåer) bør korrigeres ved intravenøs administrasjon av kalsiumglukonat.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for ibandronsyre, natriumibandronat, har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Det anbefales at produktinformasjonen (preparatomtalen (SPC) og pakningsvedlegget) for alle formuleringer revideres for å reflektere dagens kunnskap om osteonekrose i kjeven (ONJ) og for å optimalisere risikominimering.

I tillegg, selv om risikoen for ONJ kan være godt kjent for forskrivere, er ytterligere oppmerksomhet om en slik risiko nødvendig for pasientene. Dermed anses det berettiget å innføre et pasientkort for parenterale formuleringer som et ekstra risikoreduserende tiltak mot ONJ. Disse endringene er foreslått etter konklusjoner av PRAC etter gjennomgang av PSUR for zoledronsyre. PRAC konkluderte med at risikoen for osteonekrose (eller dødt benvev) i kjeven fortsatt er svært lav, men har anbefalt en rekke tiltak for å minimere risikoen. Det ble også besluttet å introdusere de samme tiltakene for ibandronsyre som for andre bisfosfonater og denosumab. Hensikten er å gjennomføre lignende ordlyd på tvers av alle berørte preparater for å optimalisere risikobegrensning og sikre konsistens i informasjonen som gis til pasienter.

Til tross for mangel av vesentlig ny informasjon rapportert i denne PSURen om ONJ, er det foreslått at innehaver av markedsføringstillatelsen implementerer oppdateringene i SPC, vedlegg II og pakningsvedlegget og i pasientkortet med hensyn til ONJ for å optimalisere risikobegrensningen, da det betraktes som en klasse informasjon.

Derfor, i lys av de data som er presentert i evaluert PSUR, vurderer PRAC at endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder ibandronsyre er berettiget.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for ibandronsyre, natriumibandronat, mener CHMP at nytte-/risikoforholdet av legemidler som inneholder virkestoffet ibandronsyre, natriumibandronat er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).