

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bondenza 150 mg filmovertukne tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukne tabletter

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

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

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

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

Hvis patienterne opdager, at de har glemt at tage en Bondenza-tablet 150 mg, skal de tage den næste morgen forudsat at der er mindst 7 dage til næste dosis. Derefter skal de igen tage en tablet én gang om måneden som oprindeligt planlagt.

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

Patienterne må ikke tage to tabletter indenfor samme uge.

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

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

### Specielle populationer

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

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

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

#### *Patienter med nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

#### *Ældre population (> 65 år)*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

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

### Administration

Til oral anvendelse.

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Hypokalcæmi

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

#### Gastrointestinal irritation

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

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

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

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

#### Knoglenekrose i kæben

Knoglenekrose i kæben, normalt i forbindelse med tandudtrækning og /eller lokal infektion (herunder osteomyelitis), er rapporteret blandt kræftpacienter, der får behandlingsregimer inkluderende primært intravenøst administrerede bisphosphonater. Mange af disse patienter fik også kemoterapi og kortikosteroider. Knoglenekrose i kæben er også rapporteret blandt patienter med osteoporose, der får orale bisphosphonater.

En tandundersøgelse med passende forebyggende tandlægearbejde bør overvejes hos patienter med samtidige risikofaktorer (som kræft, kemoterapi, strålebehandling, kortikosteroider, dårlig mundhygiejne) før behandling med bisphosphonater.

Under behandling, bør patienterne undgå invasive tandbehandlinger. For de patienter, der udvikler knoglenekrose i kæben, under behandling med bisphosphonater, kan tandkirurgi forværre tilstanden. I tilfælde af tandbehandling, er der ikke tilgængelige data på, hvorvidt det er sikrest at afbryde bisphosphonatbehandlingen eller ej. En individuel klinisk vurdering, baseret på fordele og ulemper, bør udføres af den behandlende læge, og tilpasses behandlingsplanen for hver enkelt patient.

#### Atypiske frakturer på femur

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

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

#### Nedsat nyrefunktion

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

#### Galactoseintolerans

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

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

#### *Lægemiddel-fødevarerinteraktion*

Den orale biotilgængelighed for ibandronsyre er generelt nedsat ved tilstedeværelse af føde. Specielt produkter indeholdende calcium, herunder mælk og andre multivalente kationer (som f.eks. aluminium, magnesium, jern) vil sandsynligvis påvirke absorptionen af Bondenza. Dette er i

overensstemmelse med resultater fra dyrestudier. Patienterne skal derfor faste natten over (mindst 6 timer) inden indtagelse af Bondenza og fortsætte med at faste 1 time efter indtagelsen af Bondenza (se pkt. 4.2).

#### *Interaktioner med andre lægemidler*

Metaboliske interaktioner anses ikke for sandsynlige, da ibandronsyre ikke hæmmer de primære humane CYP-isoenzymer og er vist ikke at inducere CYP-systemet hos rotter (se pkt. 5.2).

Ibandronsyre elimineres udelukkende ved renal ekskretion og gennemgår ikke biotransformation.

#### Calciumtilskud, antacida og visse orale lægemidler indeholdende multivalente kationer

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

#### Acetylsalicylsyre og NSAID

I et to-års studie hos postmenopausale kvinder med osteoporose (BM 16549) var incidensen af øvre gastrointestinale hændelser hos patienter, som samtidig tog acetylsalicylsyre eller NSAIDs, den samme hos patienter, som tog ibandronsyre 2,5 mg daglig eller 150 mg én gang om måneden efter et og to år.

#### H<sub>2</sub>-receptorantagonister eller syrepumpehæmmere

Af de mere end 1.500 patienter, som indgik i studie BM 16549, der sammenlignede månedlig behandling med ibandronsyre med daglig behandling, anvendte 14 % og 18 % H<sub>2</sub>-receptorantagonister eller syrepumpehæmmere efter henholdsvis et og to år. Incidensen af øvre gastrointestinale hændelser var den samme hos patienter, som blev behandlet med 150 mg Bondenza én gang om måneden, som hos patienter, som blev behandlet med 2,5 mg ibandronsyre daglig.

Hos raske mandlige forsøgspersoner og hos postmenopausale kvinder medførte intravenøs administration af ranitidin en ca. 20 % øgning i biotilgængeligheden af ibandronsyre, formentlig som et resultat af den reducerede gastriske surhedsgrad. Da øgningen ligger inden for den normale variabilitet for biotilgængeligheden af ibandronsyre, anses dosisjustering ikke for nødvendig, når Bondenza administreres sammen med H<sub>2</sub>-antagonister eller andre aktive substanser, som øger gastrisk pH.

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

#### Graviditet

Der er ikke tilstrækkelig erfaring med anvendelse af ibandronsyre til gravide. Studier med rotter har vist en vis reproduktionstoksisitet (se pkt 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Bondenza bør ikke anvendes ved graviditet.

#### Amning

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

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

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

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

### Tabel over bivirkninger

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

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

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

| Bivirkninger er anført efter MedDRA systemorganklasse og frekvenser. Frekvenserne er defineret på følgende måde: meget almindelig (> 1/10), almindelig ( $\geq 1/100$ til < 1/10), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ til < 1/100), sjælden ( $\geq 1/10.000$ til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). De alvorligste bivirkninger er nævnt først inden for hver gruppe. |                                                                                              |                                                                                                 |                                                        |                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Systemorgan-klasse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Almindelig                                                                                   | Ikke almindelig                                                                                 | Sjælden                                                | Meget sjælden                 |
| <b>Immunsystemet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                              |                                                                                                 | Overfølsomhedsreaktioner                               | Anafylaktisk reaktion/shock*† |
| <b>Nervesystemet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Hovedpine                                                                                    | Svimmelhed                                                                                      |                                                        |                               |
| <b>Øjne</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                              |                                                                                                 | Inflammation i øjet*†                                  |                               |
| <b>Mave-tarm-kanalen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Øsofagitis, gastritis, gastro-øsofageal reflukssygdom, dyspepsi, diarré, mavesmerter, kvalme | Øsofagitis inklusive øsofageale ulcerationer eller strikturer og dysfagi, opkastning, flatulens | Duodenitis                                             |                               |
| <b>Hud og subkutane væv</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Udslæt                                                                                       |                                                                                                 | Angioødem, anafylaktisk ødem, urticaria                |                               |
| <b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Artralgi, myalgi, muskuloskeletale smerter, muskelkramper, muskuloskeletal stivhed           | Rygsmærter                                                                                      | Atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer † | Knoglenekrose i kæben*†       |
| <b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Influenzalignende sygdom*                                                                    | Træthed                                                                                         |                                                        |                               |

\* Se yderligere information nedenfor

† Identificeret ved erfaring efter markedsføring

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### Gastrointestinale bivirkninger

Patienter med tidligere forekomst af gastrointestinale sygdomme, inklusive patienter med mavesår uden nylig blødning eller indlæggelse, og patienter med dyspepsi eller medicinsk behandlet reflux, var inkluderet i studiet, med behandling én gang om måneden. For disse patienter var der ingen forskel i incidensen af øvre gastrointestinale bivirkninger, uanset om de fik 150 mg én gang om måneden eller 2,5 mg daglig.

##### Influenzalignende sygdom

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

##### Knoglenekrose i kæben

Knoglenekrose i kæben er rapporteret hos patienter, der behandles med bisphosphonater. Hovedparten af rapporterne omhandler kræftpatienter, men lignende tilfælde er også rapporteret hos patienter, der

behandles for osteoporose. Knoglenekrose i kæben er normalt forbundet med tandudtrækning og / eller lokal infektion (herunder osteomyelitis). Kræftdiagnose, kemoterapi, strålebehandling, kortikosteroider og dårlig mundhygiejne er også anset som risikofaktorer (se pkt 4.4).

#### Inflammation i øjet

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

#### Anafylaktisk reaktion/shock

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

### **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

#### *Virkningsmekanisme*

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

#### *Farmakodynamisk virkning*

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

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

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

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

I et fase I bioækvivalens-studie hos 72 postmenopausale kvinder, som fik 150 mg oralt hver 28. dag, i alt 4 doser, blev der set hæmning af serum-CTX efter første dosis allerede 24 timer efter indtagelsen

(median hæmning 28 %) med median maksimal hæmning (69 %) 6 dage senere. Efter tredje og fjerde dosis var den mediane maksimale hæmning 6 dage efter indtagelsen 74 % med et fald til en median hæmning på 56 % 28 dage efter indtagelsen af fjerde dosis. Efter ingen yderligere behandling er der et tab af suppression af de biokemiske markører for knogleresorption.

#### *Klinisk virkning*

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

#### Bondenza 150 mg én gang om måneden

##### Knoglemineraltæthed (BMD)

I et to-års, dobbeltblindt multicenterstudie (BM 16549) var Bondenza 150 mg én gang om måneden mindst ligeså effektivt som ibandronsyre 2,5 mg daglig til at øge BMD hos postmenopausale kvinder med osteoporose (lumbal BMD T score under -2,5 SD ved *baseline*).

Dette blev vist ved både den primære analyse efter et år og i den bekræftende analyse efter to års endpoint (tabel 2).

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

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

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

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

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

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

### Biokemiske markører for knogleomsætning

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

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

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

### Ibandronsyre 2,5 mg daglig

I det første tre-års randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede frakturstudie (MF 4411) påvist et statistisk signifikant og medicinsk relevant fald i hyppigheden af nye røntgen-morfometriske og kliniske vertebrale frakturer (tabel 3). I denne undersøgelse blev ibandronsyre undersøgt ved doser på 2,5 mg daglig og 20 mg intermitterende som et eksploratorisk regime. Ibandronsyre blev indtaget 60 minutter før første indtagelse af mad eller drikkevarer (post-dosis fasteperiode). Undersøgelsen omfattede kvinder i alderen 55 til 80 år, som var mindst 5 år postmenopausale, havde et lumbal BMD på 2 til 5 SD under den præmenopausale middelværdi (T-score) i mindst én ryghvirvel [L1-L4], og som havde haft 1-4 tidligere vertebrale frakturer. Alle patienter fik dagligt 500 mg calcium og 400 IE vitamin D. Effekten evalueredes hos 2.928 patienter. Ibandronsyre 2,5 mg administreret dagligt resulterede i en statistisk signifikant og medicinsk relevant reduktion i forekomsten af nye vertebrale frakturer. Dette regime reducerede forekomsten af nye røntgenverificerede vertebrale frakturer med 62 % ( $p=0,0001$ ) gennem den 3-årige undersøgelsesperiode. En relativ risikoreduktion på 61 % blev observeret efter 2 år ( $p=0,0006$ ). Ingen statistisk signifikant forskel blev opnået efter 1 års behandling ( $p=0,056$ ). Antifraktur-effekten var konsistent gennem hele undersøgelsen. Der var ingen tegn på aftagende effekt over tid. Hyppigheden af kliniske vertebrale frakturer blev desuden signifikant reduceret med 49 % ( $p=0,011$ ). Den udtalte effekt på vertebrale frakturer viste sig desuden ved en statistisk signifikant reduktion i højdetab sammenlignet med placebo ( $p<0,0001$ ).

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

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

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

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

|                                                                                               | Placebo<br>(N=587)       | Ibandronsyre 2,5 mg daglig<br>(N=575) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| Relativ risikoreduktion<br>Nye morfometriske<br>vertebrale frakturer                          |                          | 59 %<br>(34,5; 74,3)                  |
| Hyppighed af nye morfometriske<br>vertebrale frakturer                                        | 12,54 %<br>(9,53; 15,55) | 5,36 %<br>(3,31; 7,41)                |
| Relativ risikoreduktion af kliniske<br>vertebrale frakturer                                   |                          | 50 %<br>(9,49; 71,90)                 |
| Hyppighed af kliniske vertebrale<br>frakturer                                                 | 6,97 %<br>(4,67; 9,27)   | 3,57 %<br>(1,89; 5,24)                |
| BMD – gennemsnitlig ændring i<br>forhold til <i>baseline</i> - lumbal columna<br>- efter 3 år | 1,13 %<br>(0,6; 1,7)     | 7,01 %<br>(6,5; 7,6)                  |
| BMD – gennemsnitlig ændring i<br>forhold til <i>baseline</i> -total hofte- efter 3<br>år      | -0,70 %<br>(-1,1; -0,2)  | 3,59 %<br>(3,1; 4,1)                  |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

### Absorption

Absorptionen af ibandronsyre i den øvre mavetarmkanal er hurtig efter oral administration og plasmakoncentrationen øges dosisafhængigt op til 50 mg oral indtagelse, mens der ses større end

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

#### *Distribution*

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

#### *Biotransformation*

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

#### *Elimination*

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

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

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

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

#### Farmakokinetik hos særlige populationer

##### *Køn*

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

##### *Race*

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

##### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Den renale clearance for ibandronsyre hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion er lineært relateret til kreatininclearance (CL<sub>Cr</sub>).

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med mild eller moderat nyrefunktionsnedsættelse (CL<sub>Cr</sub> ≥ 30 ml/min), som vist i studie BM 16459, hvor de fleste patienter havde mild til moderat nyrefunktionsnedsættelse.

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

#### *Patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2)*

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

#### *Ældre population (se pkt. 4.2)*

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

#### *Pædiatrisk population (se pkt. 4.2 og 5.1)*

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

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

#### *Mutagenicitet/karcinogenicitet:*

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

#### *Reproduktionstoksicitet:*

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

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

#### Tabletterne

Lactosemonohydrat

Povidon

Mikrokrystallinsk cellulose

Crospovidon

Stearinsyre

Silica, kolloid vandfri

#### Tabletovertræk

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Talcum

Makrogol 6000

### 6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

### 6.3 Opbevaringstid

5 år.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Bondenza 150 mg filmovertukne tabletter leveres i blisterpakninger (PVC/PVDC, forseget med aluminiumsfolie) indeholdende 1 eller 5 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### 6.6 Regler for bortskaffelse

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

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Storbritannien

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/03/266/003

EU/1/03/266/004

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. februar 2004

Dato for seneste fornyelse: 20. februar 2009

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere informationer om Bondenza er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bondenza 3 mg injektionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

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

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Natrium (mindre end 1 mmol pr. dosis)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering:

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

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

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

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

#### Specielle populationer

##### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

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

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

##### *Patienter med nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

#### *Ældre population (>65 år)*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

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

#### Administration

Til intravenøs anvendelse.

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Administrationsfejl

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

#### Hypokalcæmi

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

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

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

#### Anafylaktisk reaktion/shock

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

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

#### Nedsat nyrefunktion

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

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

#### Patienter med nedsat hjertefunktion

Overhydrering skal undgås hos patienter med risiko for hjertesvigt.

#### Knoglerekrose i kæben

Knoglerekrose i kæben, normalt i forbindelse med tandudtrækning og /eller lokal infektion (herunder osteomyelitis), er rapporteret blandt kræftpatienter, der får behandlingsregimer primært med intravenøst administrerede bisphosphonater. Mange af disse patienter fik også kemoterapi og

kortikosteroider. Knoglenekrose i kæben er også rapporteret blandt patienter med osteoporose, der får orale bisphosphonater.

En tandundersøgelse med passende forebyggende tandlægearbejde bør overvejes hos patienter med samtidige risikofaktorer (som kræft, kemoterapi, strålebehandling, kortikosteroider, dårlig mundhygiejne) før behandling med bisphosphonater.

Under behandling, bør patienterne undgå invasive tandbehandlinger. For de patienter, der udvikler knoglenekrose i kæben, under behandling med bisphosphonater, kan tandkirurgi forværre tilstanden. I tilfælde af tandbehandling, er der ikke tilgængelige data på, hvorvidt det er sikrest at afbryde bisphosphonatbehandlingen eller ej. En individuel klinisk vurdering, baseret på fordele og ulemper, bør udføres af den behandlende læge, og tilpasses behandlingsplanen for hver enkelt patient.

#### Atypiske frakturer på femur

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

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

Bondenza er stort set uden natrium

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

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

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

##### Graviditet

Der er ikke tilstrækkelig erfaring med anvendelse af ibandronsyre til gravide. Studier med rotter har vist en vis reproduktionstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Bondenza bør ikke anvendes ved graviditet.

##### Amning

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

##### Fertilitet

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

#### 4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

#### 4.8 Bivirkninger

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

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

##### Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser en oversigt over bivirkninger.

Sikkerheden af oral behandling med ibandronsyre 2,5 mg daglig er undersøgt hos 1251 patienter, som indgik i 4 placebo-kontrollerede kliniske studier. Langt hovedparten af disse patienter var fra det pivotale tre-års frakturstudie (MF4411). Bondenzas sikkerhedsprofil stammer fra kontrollerede kliniske forsøg og bivirkninger set efter markedsføring. De hyppigst indberettede bivirkninger var artralgi og influenzalignende symptomer. Disse symptomer ses typisk i forbindelse med den første dosis, er oftest kortvarige, lette eller moderate og forsvinder normalt under fortsat behandling uden anden behandling (se afsnit "Influenzalignende sygdom").

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

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

| Bivirkninger er anført efter MedDRA systemorganklasse og frekvenser. Frekvenserne er defineret på følgende måde: meget almindelig ( $> 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ ), sjældent ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ ), meget sjældent ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). De alvorligste bivirkninger er nævnt først indenfor hver gruppe. |                                                                |                                        |                                                        |                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Systemorganklasse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Almindelig                                                     | Ikke almindelig                        | Sjældent                                               | Meget sjældent                |
| <b>Immunsystemet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                |                                        | Overfølsomhedsreaktioner                               | Anafylaktisk reaktion/shock*† |
| <b>Nervesystemet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Hovedpine                                                      |                                        |                                                        |                               |
| <b>Øjne</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                |                                        | Inflammation i øjet*†                                  |                               |
| <b>Vaskulære sygdomme</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                | Flebitis/tromboflebitis                |                                                        |                               |
| <b>Mave-tarmkanalen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Gastritis, dyspepsi, diarré, mavesmerter, kvalme, Forstoppelse |                                        |                                                        |                               |
| <b>Hud og subkutane væv</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Udslæt                                                         |                                        | Angioødem, ansigtsødem/hævelse, urticaria              |                               |
| <b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Artralgi, myalgi, muskuloskeletale smerter, rygsmerter         | Knoglesmerter                          | Atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer † | Knoglenekrose i kæben*†       |
| <b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Influenzalignende sygdom* træthed                              | Reaktioner på injektionsstedet, asteni |                                                        |                               |

\* Se yderligere information nedenfor

† Identificeret ved erfaring efter markedsføring

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### Influenzalignende sygdom

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

##### Knoglenekrose i kæben

Knoglenekrose i kæben er rapporteret hos patienter, der behandles med biphosphonater. Hovedparten af rapporterne omhandler kræftpatienter, men lignende tilfælde er også rapporteret hos patienter, der behandles for osteoporose. Knoglenekrose i kæben er normalt forbundet med tandudtrækning og/eller lokal infektion (herunder osteomyelitis). Kræftdiagnose, kemoterapi, strålebehandling, kortikosteroider og dårlig mundhygiejne er også anset som risikofaktorer (se pkt. 4.4).

##### Inflammation i øjet

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

##### Anafylaktisk reaktion/shock

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

## 4.9 Overdosering

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

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

#### *Virkningsmekanisme*

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

#### *Farmakodynamisk virkning*

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Klinisk virkning

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

#### Bondenza 3 mg injektion hver 3 måned

#### Knoglemineraltæthed (BMD)

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Biokemiske markører for knogleomsætning*

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

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

#### Ibandronsyre tabletter, 2,5 mg daglig

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

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

#### *Absorption*

Ikke relevant

#### *Distribution*

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

#### *Biotransformation*

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

#### *Elimination*

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

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

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

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

### Farmakokinetik hos særlige populationer

#### *Køn*

Farmakokinetikken for ibandronsyre er ens hos mænd og kvinder.

### *Race*

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

### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Den renale clearance for ibandronsyre hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion er lineært relateret til kreatininclearance (CL<sub>Cr</sub>).

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med mild eller moderat nyrefunktionsnedsættelse (CL<sub>Cr</sub> ≥ 30 ml/min).

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

### *Patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2)*

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

### *Ældre population (se pkt. 4.2)*

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

### *Pædiatrisk population (se pkt. 4.2 og 5.1)*

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

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

### *Mutagenicitet/karcinogenicitet:*

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

### *Reproduktionstoksicitet:*

Der er ikke udført specifikke studier for 3-måneders regimet. I studier med daglig intravenøs administration fandtes der ikke tegn på direkte føtal toksisk eller teratogen effekt af ibandronsyre hos rotter og kaniner. Legemsvægten var reduceret hos F<sub>1</sub>-afkommet hos rotter. I reproduktionsstudier hos rotter var effekten på fertiliteten øget præimplantationstab ved orale doser på 1 mg/kg/døgn og derover. I reproduktionsstudier hos rotter nedsatte ibandronsyre sædkvaliteten ved intravenøs indgift af 0,3 og 1 mg/kg/døgn og fertiliteten hos hanner ved 1 mg/kg/døgn og hos hunner ved 1,2 mg/kg/døgn. Andre bivirkninger af ibandronsyre hos rotter i reproduktionstoksicitets-studierne var de samme som for øvrige bisphosphonater. De omfatter en nedsættelse af implantationssteder,

forstyrrelser af den normale fødsel (dystocia), og en øgning af viscerale forandringer (renal pelvis ureter syndrom).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumchlorid  
Iseddikesyre  
Natriumacetattrihydrat  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

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

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

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

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

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

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/03/266/005  
EU/1/03/266/006

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. februar 2004  
Dato for seneste fornyelse: 20. februar 2009

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

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

## **A      FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Filmovertrukne tabletter:

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

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte:

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

## **B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE LIDDELVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### Lægemiddelovervågningssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at det lægemiddelovervågningssystem, som er beskrevet i modul 1.8.1 i markedsføringstilladelsen, er på plads og fungerer før og under markedsføringen af lægemidlet.

### Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de lægemiddelovervågningsaktiviteter, som er beskrevet i lægemiddelovervågningsplanen (ifølge aftalen i RMP, modul 1.8.2. i markedsføringstilladelsen), og sørge for efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af Udvalget for Lægemidler til Mennesket (CHMP).

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til mennesker skal den opdaterede RMP fremsendes samtidig med den næste periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal der fremsendes en opdateret RMP

- når der modtages nye oplysninger, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, lægemiddelovervågningsplan eller på risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (lægemiddelovervågning eller risikominimering)
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

PSUR'er

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **•      BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

#### A. ETIKETTERING

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

Bondenza 150 mg filmovertrukne tabletter  
Ibandronsyre

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

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Tabletterne indeholder også lactose. Se indlægssedlen for yderligere information

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

Filmovertrukne tabletter  
1 filmovertrukken tablet  
3 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

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

Måned 1 \_/\_/\_ 3 filmovertrukne tabletter  
Måned 2 \_/\_/\_ 3 filmovertrukne tabletter  
Måned 3 \_/\_/\_ 3 filmovertrukne tabletter

Skriv datoen for indtagelsen af tabletten ned

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

Opbevares utilgængeligt for børn

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

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/03/266/003 1 filmovertrukken tablet  
EU/1/03/266/004 3 filmovertrukne tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Bondenza 150 mg

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

Bondenza 150 mg filmovertrukne tabletter  
Ibandronsyre

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration Ltd.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

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

Bondenza 3 mg injektionsvæske, opløsning  
Ibandronsyre

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

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

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

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Læs indlægssedlen inden brug  
Kun til intravenøs brug

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

Opbevares utilgængeligt for børn

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

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/03/266/005 1 fyldt injektionssprøjte  
EU/1/03/266/006 4 fyldte injektionssprøjter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

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

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

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

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

3 mg/3 ml

**6. ANDET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**B. INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Bondenza

150 mg filmovertrukne tabletter

Ibandronsyre

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

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

### Øversigt over indlægssedlen

**Planlæg indtagelsen af Bondenza med de aftagelige klistermærker i din personlige kalender**

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

### 1. Virkning og anvendelse

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

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

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

Jo tidligere en kvinde når menopausen, jo større er risikoen for knoglebrud ved osteoporose. Andre forhold som kan øge risikoen for knoglebrud er:

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

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

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

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

### Tag ikke Bondenza:

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

### Advarsler og forsigtighedsregler

Visse personer skal være særlig forsigtige når de tager Bondenza. Kontakt lægen, før du tager Bondenza:

- hvis du har problemer med mineralmetabolismen (f.eks. vitamin D mangel).
- hvis dine nyrer ikke fungerer normalt.
- hvis du har synkebesvær eller problemer med fordøjelsen.
- hvis du får tandbehandling eller tandoperation, skal du fortælle din tandlæge, at du er i behandling med Bondenza.

Der kan forekomme irritation, inflammation (betændelse) eller sårdannelse i spiserøret, ofte med symptomer som stærk smerte i brystet, stærk smerte efter at have sunket mad og/eller drikke, voldsom kvalme eller opkastning, især hvis du ikke drikker et helt glas almindeligt vand, og/eller hvis du ligger ned inden for én time efter, du har taget Bondenza. Hvis du udvikler disse symptomer, skal du stoppe med at tage Bondenza og straks kontakte din læge (se punkt 3).

### Børn og teenagere

Giv ikke Bondenza til børn og teenagere under 18 år

### Brug af anden medicin sammen med Bondenza

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Specielt:

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

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

### Brug af Bondenza sammen med mad og drikke

**Indtag ikke Bondenza sammen med mad.** Bondenza er mindre effektivt, når det indtages sammen med mad. **Du må drikke vand, men ingen andre drikkevarer** (se 3. Sådan skal du tage Bondenza).

### Graviditet og amning

Tag ikke Bondenza hvis du er gravid eller ammer. Hvis du skal tage Bondenza, bør du holde op med at amme.

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

### Trafik- og arbejdssikkerhed

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

### **Bondenza indeholder lactose.**

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

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

Tag altid Bondenza nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.  
**Den sædvanlige dosis Bondenza er 1 tablet én gang om måneden.**

#### **Ved indtagelsen af din månedlige tablet**

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

- **Tag én Bondenza 150 mg tablet én gang om måneden.**
- **Vælg en månedsdato**, så det er let at huske. Du kan vælge enten den samme dato (som f.eks. den 1. i hver måned) eller den samme dag (som f.eks. den første søndag i hver måned) til indtagelsen af din Bondenzatablet. Vælg en dato som bedst passer til dine rutiner.
- Indtag Bondenza tabletten **mindst 6 timer efter, at du sidst har spist eller drukket**, bortset fra vand.
- Indtag Bondenza tabletten
  - **efter at du er stået op om morgenen**, og
  - **før du har fået noget at spise eller drikke** (dvs. på tom mave)
- **Synk tabletten med et helt glas vand** (mindst 180 ml).  
**Indtag ikke** tabletten sammen med vand med et højt kalkindhold, frugtjuice eller andre drikkevarer end vand. Hvis der er usikkerhed omkring et eventuelt for højt kalkindhold i postevandet, anbefales det at bruge vand på flaske med et lavt mineralindhold.
- **Synk tabletten hel** – lad være med at tygge den, knuse den eller opløse den i munden.
- **I løbet af den følgende time (60 minutter)** efter at du har indtaget tabletten
  - **lig ikke ned**: Hvis du ikke er oprejst (stående eller siddende), kan noget af medicinen løbe tilbage i spiserøret
-  **spis ikke noget**
-  **drik ikke noget** (undtagen postevand, hvis du har brug for det)
- **indtag ikke anden medicin**
- Efter du har ventet én time, kan du indtage dagens første måltid eller drikkevarer. Efter du har spist, er det i orden at ligge ned eller indtage anden medicin.

**Indtag ikke** tabletten ved sengetid eller før du er stået op.

#### **Fortsat indtagelse af Bondenza**

Det er vigtigt, at du anvender Bondenza hver måned, så længe lægen ordinerer det. Bondenza kan kun behandle osteoporose så længe du fortsætter med at tage det.

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

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

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

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

Hvis du glemmer at tage din tablet om morgenen på den valgte dag, **må du ikke tage tabletten senere på dagen.** Kig i stedet i din kalender og find ud af hvornår din næste planlagte dosis skal indtages:

##### **Hvis din næste planlagte dosis skal tages efter kun 1 til 7 dage.**

Du skal vente med at tage tabletten, indtil næste planlagte dosis, hvor du indtager tabletten som normalt. Derefter skal du fortsætte med at tage én tablet én gang om måneden på de planlagte dage, som du har markeret i din kalender.

##### **Hvis din næste planlagte dosis skal tages efter mere end 7 dage.**

Du skal tage én tablet morgenen efter, du er kommet i tanke om, at du har glemt at tage tabletten. Derefter skal du fortsætte med at tage én tablet én gang om måneden på de planlagte dage, som du har markeret i din kalender.

**Tag aldrig to Bondenza tabletter i den samme uge.**

## **4. Bivirkninger**

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

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

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

- influenzalignende symptomer herunder feber, rysten og skælven, ubehag, knoglesmerter samt smerter i muskler og led. Tal med sundhedspersonalet eller lægen, hvis nogle af symptomerne bliver generende eller varer mere end et par dage.
- udslæt. Du kan have fået en allergisk reaktion over for medicinen.

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

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

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

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

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

- smerte eller ømhed i munden eller kæben. Du kan have tidlige tegn på alvorlige problemer med kæben (nekrose (dødt knoglevæv) i kæbeknoglen)
- alvorlig, eventuelt livstruende, allergisk reaktion.

#### **Andre bivirkninger**

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

- hovedpine
- halsbrand, ubehag ved synkning, mavesmerter (kan skyldes irriteration/betændelse i maven), fordøjelsesbesvær, kvalme, diarré (løs mave)
- muskelkrampe, stivhed i dine led og lemmer

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

- svimmelhed
- luft i maven (luftafgang fra tarmen, følelse af oppustethed)
- rygsmerter
- følelse af at være træt og udmattet

**Sjælden** (kan forekomme hos 1 ud af 1.000 behandlede)

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

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

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

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

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

**Bondenza indeholder:**

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

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

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

#### **Udseende og pakningsstørrelser**

Bondenza tabletter er hvide til råhvide, aflange og mærket med "BNVA" på den ene side og "150" på den anden side. Tabletter findes i blisterpakninger indeholdende 1 og 3 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Magyarország**

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

### **Česká republika**

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

### **Malta**

(See United Kingdom)

### **Danmark**

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

### **Nederland**

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

### **Deutschland**

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

### **Norge**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 112 401

### **Österreich**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Polska**

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

### **España**

Faes Farma, S.A.  
Tel: +34 - 94 481 83 00

### **Portugal**

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

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

### **România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

G.A Stamatis & Co.(Cyprus) Ltd  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7039831

**Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

**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

Denne indlægsseddel blev senest ændret den { MM/Å/ÅÅ }

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## TEKST PÅ HUSKESEDLERNE

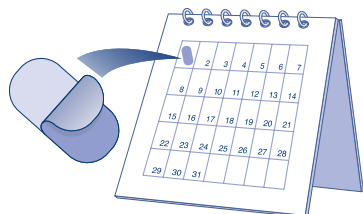
### PLANLÆGNING AF HVORNÅR BONDENZA SKAL INDtages

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

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

Anvend de aftagelige klistermærker, som er vist nedenfor, til at markere datoen i din kalender.

Så snart du har indtaget din tablet, krydser du af i feltet på huskesedlen.



### AFTAGELIGE KLISTERMÆRKER TIL DIN PERSONLIGE KALENDER

Månedlig tablet    Månedlig tablet    Månedlig tablet

Bondenza            Bondenza            Bondenza

Det er vigtigt at tage Bondenza hver måned.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Bondenza 3 mg injektionsvæske, opløsning ibandronsyre

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

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

#### Oversigt over indlægssedlen

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

#### 1. Virkning og anvendelse

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

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

Bondenza injektion fås som en klar farveløs, klar opløsning i en fyldt injektionssprøjte til intravenøs injektion af en læge eller anden sundhedsperson. **Injicer ikke Bondenza selv.**

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

Jo tidligere en kvinde når menopausen, jo større er risikoen for knoglebrud ved osteoporose. Andre forhold, som kan øge risikoen for knoglebrud, er:

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

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

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

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

### Du må ikke få Bondenza:

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

### Advarsler og forsigtighedsregler

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

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

Der er rapporteret om tilfælde af alvorlige, nogle gange dødelige, allergiske reaktioner hos patienter, der har fået ibandronsyre intravenøst.

Du skal omgående kontakte læge eller sundhedspersonale, hvis du oplever et af følgende symptomer: Åndenød/vejrtrækningsbesvær, følelse af at halsen snørret sig sammen, hævelse af tungen, svimmelhed, følelse af at miste bevidstheden, rødme eller hævelse af ansigtet, hududslæt, kvalme og opkastning (se punkt 4)..

### Børn og teenagere

Giv ikke Bondenza til børn og teenagere under 18 år.

### Brug af anden medicin sammen med Bondenza

Fortæl altid lægen, sundhedspersonalet eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

### Graviditet og amning

Du må ikke tage Bondenza hvis du er gravid eller der er mulighed for at du bliver gravid. Hvis du ammer, skal du stoppe med amningen for at kunne få Bondenza.

Tal med din læge eller apoteket før du tager dette lægemiddel.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

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

**Bondenza indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis (3 ml), d.v.s. den er i det væsentlige natriumfri.**

## 3. Sådan får du Bondenza

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

Injektionen skal gives i en vene af en læge eller en kvalificeret sundhedsperson.

Du må ikke selv foretage injektionen.

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

#### **Når du fortsat får Bondenza**

For at få det bedste udbytte af behandlingen er det vigtigt, at du fortsætter med at få injektionerne hver 3. måned, så længe lægen ordinerer det. Bondenza kan kun behandle osteoporose så længe du fortsætter med behandlingen, også selv om du ikke kan se eller mærke forskel.

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

#### **Hvis der gives for meget Bondenza**

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

#### **Hvis en dosis af Bondenza glemmes**

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

### **4. Bivirkninger**

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

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

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

- influenzalignende symptomer herunder feber, rysten og skælven, ubehag, træthed, knoglesmerter samt smerter i muskler og led. Tal med sundhedspersonalet eller lægen, hvis nogle af symptomerne bliver generende eller varer mere end et par dage.
- udslæt. Du kan have fået en allergisk reaktion over for medicinen.

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

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

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

- smerte eller ømhed i munden eller kæben. Du kan have tidlige tegn på alvorlige problemer med kæben (nekrose (dødt knoglevæv) i kæbeknoglen).
- alvorlig, eventuelt livstruende, allergisk reaktion (se punkt 2)

#### **Andre bivirkninger**

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

- hovedpine
- mavesmerter (så som mavekatar eller mave-tarmkatar), fordøjelsesbesvær, kvalme, diarré (løs mave) eller forstoppelse.
- smerter i muskler, led eller ryg
- følelse af at være træt og udmattet

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

- betændelse i en blodåre
- smerte eller skade på injektionsstedet
- knoglesmerter
- svaghedsfølelse

**Sjælden** (kan forekomme hos 1 ud af 1.000 behandlede)

- nældefeber

Tal med lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

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

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

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**Bondenza indeholder:**

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

### Udseende og pakningsstørrelser

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

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

#### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

**Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

(See United Kingdom)

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 112 401

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

Faes Farma, S.A.  
Tel: +34 - 94 481 83 00

**Portugal**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 544 500

**Κύπρος**

G.A Stamatis & Co.(Cyprus) Ltd  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 -6 7 039831

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Denne indlægsseddel blev senest ændret den { MM/ÅÅÅÅ }**

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Denne information er kun beregnet for sundhedspersonalet.

## INFORMATION TIL SUNDHEDSPERSONALET

**Se produktresuméet vedrørende yderligere oplysninger.**

### **Administration af Bondenza 3 mg injektionsvæske i fyldte injektionssprøjter:**

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

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

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

### **Glemte doser:**

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

### **Overdosis:**

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

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

### **Generelle råd:**

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

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

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

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