

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bondronat 2 mg concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een injectieflacon met 2 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 2 mg ibandroninezuur (als natriummonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bondronat is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor

- Preventie van voorvallen betreffende het skelet (pathologische fracturen, botcomplicaties die radiotherapie of chirurgie vereisen) bij patiënten met borstkanker en botmetastasen
- Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie met of zonder metastasen

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Bondronat therapie moet alleen geïnitieerd worden door artsen met ervaring in de behandeling van kanker.

Dosering

Preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen

De aanbevolen dosis bij preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen is 6 mg intraveneuze injectie iedere 3-4 weken gegeven. De dosis moet toegediend worden als infuus gedurende ten minste 15 minuten.

Een kortere infusietijd (bijvoorbeeld 15 min.) moet alleen toegepast worden bij patiënten met een normale nierfunctie of een matig verminderde nierfunctie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van een kortere infusietijd bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 50 ml/min. Voorschrijvers moeten de rubriek *Patiënten met verminderde nierfunctie* (rubriek 4.2) raadplegen voor aanbevelingen over dosering en toediening bij deze patiëntgroep.

Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie

Alvorens te starten met de behandeling met Bondronat moet de patiënt adequaat zijn gerehydrateerd met 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride-oplossing. Er moet rekening worden gehouden met de ernst van de hypercalciëmie alsook met het type tumor. Over het algemeen hebben patiënten met osteolytische botmetastasen lagere doses nodig dan patiënten met hypercalciëmie van het humorale type. Bij de meeste patiënten met een ernstige hypercalciëmie (albumine-gecorrigeerd serumcalcium* ≥ 3 mmol/l

of ≥ 12 mg/dl) zal 4 mg een adequate eenmalige dosis zijn. Bij patiënten met een matige hypercalciëmie (albumine-gecorrigeerd serumcalcium < 3 mmol/l of < 12 mg/dl) is 2 mg een effectieve dosis. De maximale dosis gebruikt in klinische studies was 6 mg, waarbij echter geen verbetering van de werkzaamheid werd waargenomen.

* NB: albumine-gecorrigeerde serumcalciumconcentraties worden als volgt berekend:

$$\text{albumine-gecorrigeerd serumcalcium (mmol/l)} = \text{serumcalcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumine (g/l)}] + 0,8$$

Of

$$\text{albumine-gecorrigeerd serumcalcium (mg/dl)} = \text{serumcalcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumine (g/dl)}]$$

Voor het omrekenen van albumine-gecorrigeerd serumcalcium van mmol/l naar mg/dl dient men het met 4 te vermenigvuldigen.

In de meeste gevallen kan de verhoogde serumcalciumspiegel binnen 7 dagen worden genormaliseerd. De mediane tijd tot recidief (hernieuwde toename van het albumine-gecorrigeerd serumcalcium boven 3 mmol/l) bedraagt 18-19 dagen voor de 2 mg en 4 mg doses. Voor de 6 mg dosis bedroeg de mediane tijd tot recidief 26 dagen.

Een beperkt aantal patiënten (50 patiënten) kreeg een tweede infusie voor hypercalciëmie toegediend. Herhaling van de behandeling kan overwogen worden bij hernieuwd optreden van hypercalciëmie of bij onvoldoende werkzaamheid.

Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie moet als een intraveneuze infusie gedurende 2 uur worden toegediend.

Speciale populaties

Patiënten met verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Patiënten met verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een mild verminderde nierfunctie ($\text{CLcr} \geq 50$ en < 80 ml/min). Bij patiënten met een matig ($\text{CLcr} \geq 30$ en < 50 ml/min) of ernstig verminderde nierfunctie ($\text{CLcr} < 30$ ml/min) die behandeld worden voor de preventie van voorvallen betreffende het skelet bij borstkanker en botmetastasen, moeten de volgende doseringsaanbevelingen worden gevolgd (zie rubriek 5.2):

Creatinineklaring (ml/min)	Dosis	Infusievolume ¹ en infusietijd ²
≥ 50 $\text{CLcr} < 80$	6 mg (6 ml concentraat voor oplossing voor infusie)	100 ml gedurende 15 minuten
≥ 30 $\text{CLcr} < 50$	4 mg (4 ml concentraat voor oplossing voor infusie)	500 ml gedurende 1 uur
< 30	2 mg (2 ml concentraat voor oplossing voor infusie)	500 ml gedurende 1 uur

¹ 0,9% natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing

² Toediening iedere 3 tot 4 weken

Een infusietijd van 15 minuten is niet onderzocht bij kankerpatiënten met een $\text{CLcr} < 50$ ml/min.

Ouderen (> 65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Bondronat bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1 en rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Voor intraveneuze toediening.

De inhoud van de injectieflacon moet als volgt worden gebruikt:

- Preventie van voorvallen betreffende het skelet – toegevoegd aan 100 ml isotone natriumchloride-oplossing of 100 ml 5% dextrose-oplossing en toegediend als infuus gedurende ten minste 15 minuten. Zie ook de rubriek over dosering hierboven voor patiënten met een verminderde nierfunctie.
- Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie – toegevoegd aan 500 ml isotone natriumchloride-oplossing of 500 ml 5% dextrose-oplossing en toegediend als infuus gedurende 2 uur.

Enkel voor eenmalig gebruik. Gebruik alleen een heldere oplossing zonder deeltjes.

Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie moet als intraveneus infuus worden toegediend.

Er moet voorzichtigheid betracht worden om Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie niet intra-arterieel of paraveneus toe te dienen omdat dit tot weefselschade kan leiden.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme

Hypocalciëmie en andere stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme moeten effectief behandeld worden vóór de aanvang van de behandeling met Bondronat voor gemetastaseerde botziekte.

Toereikende inname van calcium en vitamine D is belangrijk bij alle patiënten. Patiënten moeten extra calcium en/of vitamine D krijgen indien de inname via het dieet onvoldoende is.

Anafylactische reactie/shock

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

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

Osteonecrose van de kaak

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

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

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

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

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

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

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

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang

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

Atypische femurfracturen

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

Op basis van een individuele beoordeling van de voordelen en risico's moet worden overwogen om de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met verdenking op een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt.

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

Patiënten met verminderde nierfunctie

Klinische studies hebben geen bewijs aangetoond voor verslechtering van de nierfunctie bij langdurige Bondronat therapie. Desalniettemin wordt op geleide van de klinische beoordeling van de individuele patiënt aanbevolen om nierfunctie, serumcalcium, fosfaat en magnesium te controleren bij patiënten die behandeld worden met Bondronat (zie rubriek 4.2).

Patiënten met verminderde leverfunctie

Voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie kan geen doseringsadvies worden gegeven daar er geen klinische gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.2).

Patiënten met verminderde hartfunctie

Overhydratatie moet worden vermeden bij patiënten met verhoogd risico op hartfalen.

Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor andere bisfosfonaten

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor andere bisfosfonaten.

Hulpstof met bekend effect

Bondronat is in wezen natrium-vrij.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Metabole interacties worden niet waarschijnlijk geacht, omdat ibandroninezuur de voornaamste humane hepatische P450 isoenzymen niet remt en het is aangetoond dat het het levercytochroom P450 systeem bij ratten niet induceert (zie rubriek 5.2). Ibandroninezuur wordt alleen geëlimineerd door renale secretie en ondergaat geen bio-transformatie.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd wanneer bisfosfonaten worden toegediend met aminoglycosiden, aangezien beide stoffen de serumcalciumspiegels gedurende langere perioden kunnen verlagen. Aan het mogelijk bestaan van gelijktijdige hypomagnesiëmie moet ook aandacht worden besteed.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens over het gebruik van ibandroninezuur bij zwangere vrouwen. Studies bij ratten hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Daarom mag Bondronat niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

De behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie gaat het meest frequent gepaard met een verhoging van de lichaamstemperatuur. Minder vaak is een daling van de serumcalciumwaarde tot onder de normale grenzen (hypocalciëmie) gemeld. In de meeste gevallen is er geen specifieke behandeling noodzakelijk en verdwijnen de symptomen na enkele uren/dagen.

Bij de preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen gaat de behandeling het meest frequent gepaard met asthenie gevolgd door een verhoging van de lichaamstemperatuur en hoofdpijn.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 geeft de bijwerkingen weer uit de fase III hoofdstudies (Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie: 311 patiënten behandeld met Bondronat 2 mg of 4 mg; Preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen: 152 patiënten behandeld met Bondronat 6 mg) en uit ervaring na het op de markt brengen.

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

Tabel 1 Bijwerkingen gemeld bij intraveneuze toediening van Bondronat

Systeem/orgaan-klasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie	Cystitis, vaginitis, orale candidiasis			
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd		Benigne huidneoplasma			
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Anemie, bloeddyscrasie			
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheid†, bronchospasme†, angio-oedeem†, anafylactische reactie/shock†**	Astma exacerbatie
Endocriene aandoeningen	Parathyroïd aandoening				
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypocalciëmie**	Hypofosfatemie			
Psychische stoornissen		Slaapstoornis, angst, affectabiliteit			
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid, dysgeusie (smaakverstoring)	Cerebrovasculaire aandoening, zenuwwortelbeschadiging, amnesie, migraine, neuralgie, hypertonie, hyperesthesie, circumorale paresthesie, parosmie			
Oogaandoeningen	Staar		Oogontsteking†**		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Doofheid			
Hartaandoeningen	Bundeltakblok	Myocardiale ischemie, cardiovasculaire aandoening, palpitaties			
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum-aandoeningen	Faryngitis	Longoedeem, stridor			

Systeem/orgaan-klasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, braken, dyspepsie, maag-darmpijn, tandaandoening	Gastro-enteritis, gastritis, mondzweren, dysfagie, cheilitis			
Lever- en galaandoeningen		Cholelithiasis			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidaandoening, ecchymose	Uitslag, alopecia		Stevens-johnsonsyndroom†, erythema multiforme†, bulleuze dermatitis†	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Osteo-artritis, myalgie, artralgie, gewrichtsaandoening, botpijn		Atypische subtrochantere en diafysaire femur-schachtfracturen†	Osteonecrose van de kaak†**, Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaat-klasse)†	
Nier- en urinewegaandoeningen		Urineretentie, niercyste			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Bekkenpijn			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts, griepachtige ziekteverschijnselen**, perifeer oedeem, asthenie, dorst	Hypothermie			
Onderzoeken	Verhoogd gamma-GT, verhoogd creatinine	Verhoogd alkalisch fosfatase in bloed, gewichtsafname			
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Verwonding, pijn op de injectieplaats			

**Zie hieronder voor verdere informatie

†Waargenomen bij post-marketing ervaringen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypocalciëmie

Een verlaagde renale calciumuitscheiding kan gepaard gaan met een verlaging van de serumfosfaatspiegels. Daarvoor zijn geen therapeutische maatregelen noodzakelijk. Het serumcalcium kan dalen tot hypocalciëmie waarden.

Griepachtige ziekteverschijnselen

Griepachtige ziekteverschijnselen bestaande uit koorts, rillingen, bot- en/of spierpijn-achtige pijn zijn voorgekomen. In de meeste gevallen was geen specifieke behandeling noodzakelijk en verdwenen de symptomen na enkele uren/dagen.

Osteonecrose van de kaak

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

Oogontstekingen

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

Anafylactische reactie/shock

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Tot op heden is geen ervaring opgedaan met acute vergiftigingen door Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie. Daar in preklinisch onderzoek bij hoge doses zowel de nieren als de lever de doelwitorganen voor toxiciteit bleken te zijn, moeten de nier- en leverfuncties worden gecontroleerd. Een klinisch relevante hypocalciëmie moet door intraveneuze toediening van calciumgluconaat worden verholpen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Ibandroninezuur behoort tot de groep van bisfosfonaten, welke specifiek inwerken op het bot. De selectieve invloed op botweefsel is gebaseerd op de hoge affiniteit van bisfosfonaten voor botmineralen. Bisfosfonaten werken, door de osteoclastische activiteit te remmen, alhoewel het exacte werkingsmechanisme nog onduidelijk is.

In vivo voorkomt ibandroninezuur experimenteel geïnduceerde botafbraak, die wordt veroorzaakt door het niet functioneren van de gonaden, door retinoiden, tumoren of tumorextracten. De remming van de endogene botresorptie is ook aangetoond in Ca 45 kinetische studies en door het vrijkomen van radioactieve tetracycline, die tevoren in het skelet was geïncorporeerd.

Bij doses die aanmerkelijk hoger waren dan de farmacologische werkzame doses had ibandroninezuur geen enkele invloed op de botmineralisatie.

Botresorptie als gevolg van maligne aandoening wordt gekenmerkt door overmatige botresorptie die niet in balans is met voldoende botvorming. Ibandroninezuur remt selectief de osteoclastactiviteit. Zo wordt de botresorptie verminderd waardoor de skeletcomplicaties van de maligne ziekte verminderen.

Klinische studies naar de behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie

Klinisch onderzoek naar hypercalciëmie bij maligniteit heeft aangetoond dat de remmende werking van ibandroninezuur op een door tumor geïnduceerde osteolyse en vooral op een door tumor geïnduceerde hypercalciëmie, wordt gekenmerkt door afname van serumcalcium en calciumuitscheiding via de urine.

Binnen de aanbevolen doseringsrichtlijnen zijn de volgende responspercentages met bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen tijdens klinische onderzoeken aangetoond bij patiënten met als uitgangswaarde een albumine-gecorrigeerd serumcalcium $\geq 3,0$ mmol/l na adequate rehydratie:

Dosis ibandroninezuur	% patiënten met respons	90% betrouwbaarheidsinterval
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

De mediane tijd tot het bereiken van normocalciëmie bij deze patiënten en deze doseringen, bedraagt 4-7 dagen. De mediane tijd tot recidief (toename van albumine-gecorrigeerd serumcalcium boven 3,0 mmol/l) bedroeg 18 tot 26 dagen.

Klinische studies naar de preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen

Klinische studies bij patiënten met borstkanker en botmetastasen hebben aangetoond dat er een dosisafhankelijk remmend effect op de botosteolyse is, uitgedrukt door merkers van botresorptie en een dosisafhankelijk effect op skeletgebeurtenissen.

Preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen als gevolg van borstkanker met Bondronat 6 mg intraveneus toegediend werd beoordeeld in één gerandomiseerde placebo gecontroleerde fase III studie met een duur van 96 weken. Vrouwelijke patiënten met borstkanker en radiologisch vastgestelde botmetastasen, werden gerandomiseerd tussen placebo (158 patiënten) en 6 mg Bondronat (154 patiënten). De resultaten van deze studie worden hieronder samengevat.

Primaire werkzaamheidseindpunten

Het primaire eindpunt van de studie was de Skelet Morbiditeits Periode Ratio (SMPR). Dit was een samengesteld eindpunt dat de volgende skelet gerelateerde gebeurtenissen (SRE) als sub-componenten had:

- Radiotherapie op het bot voor behandeling van fracturen/ dreigende fracturen
- Chirurgie van het bot voor behandeling van fracturen
- Vertebrale fracturen
- Non-vertebrale fracturen

De analyse van de SMPR werd aangepast aan de tijd en nam in aanmerking dat een of meerdere gebeurtenissen die voorkwamen in een enkele periode van 12 weken mogelijk gerelateerd kunnen zijn. Meerdere gebeurtenissen werden daardoor slechts een keer geteld voor het doel van de analyse. Gegevens uit deze studie toonden een significant voordeel voor intraveneus Bondronat 6 mg boven placebo aan voor wat betreft de reductie van SREs gemeten door een aan de tijd aangepaste SMPR

($p=0,004$). Het aantal SREs was ook significant afgenomen met Bondronat 6 mg en er was een 40 % afname in het risico van een SRE boven placebo (relatief risico 0,6, $p=0,003$). De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 2.

Tabel 2 Werkzaamheidsresultaten (borstkankerpatiënten met gemetastaseerde botziekte)

	Alle skelet gerelateerde gebeurtenissen (SREs)		
	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-waarde
SMPR (per patiëntjaar)	1,48	1,19	$p=0,004$
Aantal gebeurtenissen (per patiënt)	3,64	2,65	$p=0,025$
SRE relatief risico	-	0,60	$p=0,003$

Secundaire werkzaamheidseindpunten

Een statistisch significante verbetering in botpijnscore werd aangetoond voor intraveneus Bondronat 6 mg in vergelijking met placebo. De pijnafname was gedurende de hele studie consistent onder de basiswaarde en ging gepaard met een significant afgenomen gebruik van analgetica. De vermindering in Kwaliteit van Leven was significant minder bij met Bondronat behandelde patiënten vergeleken met placebo. Tabel 3 is een overzichtstabel van deze secundaire werkzaamheidsresultaten.

Tabel 3 Secundaire werkzaamheidsresultaten (borstkankerpatiënten met gemetastaseerde botziekte)

	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-waarde
Botpijn *	0,21	-0,28	$p<0,001$
Analgetica gebruik *	0,90	0,51	$p=0,083$
Kwaliteit van Leven *	-45,4	-10,3	$p=0,004$

* Gemiddelde verandering vanaf baseline tot de laatste bepaling.

Er was een duidelijke afname van urinemarkers van botresorptie (pyridinoline en deoxypyridinoline) bij patiënten behandeld met Bondronat en deze was statistisch significant in vergelijking met placebo.

In een studie bij 130 patiënten met gemetastaseerde borstkanker is de veiligheid van Bondronat toegediend via een 1 uur durend infuus vergeleken met toediening via een 15 minuten durend infuus. Er werd geen verschil gezien in de indicatoren voor de nierfunctie. Het algemene bijwerkingprofiel van ibandroninezuur na toediening via een 15 minuten durend infuus was consistent met het bekende veiligheidsprofiel voor langere infusietijden en er werden geen nieuwe bevindingen gedaan met betrekking tot veiligheid die gerelateerd waren aan het gebruik van een infusietijd van 15 minuten.

Een infusietijd van 15 minuten werd niet bestudeerd in kankerpatiënten met een creatinineklaring van <50 ml/min.

Pediatrie patiënten (zie rubiek 4.2 en rubiek 5.2)

De veiligheid en werkzaamheid van Bondronat bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na een twee uur durende infusie van 2, 4 of 6 mg ibandroninezuur zijn de farmacokinetische parameters evenredig met de dosis.

Distributie

Na initiële systemische blootstelling bindt ibandroninezuur snel aan het bot of wordt uitgescheiden in de urine. Bij mensen is het klaarblijkelijke terminale verdelingsvolume ten minste 90 l en de hoeveelheid van de dosis die het bot bereikt wordt geschat op 40-50 % van de circulerende dosis. Eiwitbinding in humaan plasma is ongeveer 87 % bij therapeutische concentraties, waardoor interactie met andere geneesmiddelen als gevolg van substitutie onwaarschijnlijk is.

Biotransformatie

Er is geen bewijs dat ibandroninezuur bij dieren of mensen gemetaboliseerd wordt.

Eliminatie

Het bereik van waargenomen klaarblijkelijke halfwaardetijden is breed en afhankelijk van de dosis en assaygevoeligheid, maar de klaarblijkelijke terminale halfwaardetijd ligt in het algemeen tussen de 10 en 60 uur. Vroege plasmaspiegels dalen echter snel, waarbij 10 % van de piekwaarden bereikt worden binnen 3 en 8 uur na respectievelijk intraveneuze of orale toediening. Er werd geen systemische ophoping waargenomen wanneer ibandroninezuur intraveneus eenmaal iedere 4 weken gedurende 48 weken toegediend werd aan patiënten met gemetastaseerde botziekte.

De totale klaring van ibandroninezuur is laag met gemiddelde waarden tussen 84-160 ml/min. Nierklaring (ongeveer 60 ml/min bij gezonde postmenopauzale vrouwen) neemt 50-60 % van de totale klaring voor zijn rekening en is gerelateerd aan de creatinineklaring. Er wordt aangenomen dat het verschil tussen de klaarblijkelijk totale en renale klaring de opname door het bot weergeeft.

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

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Geslacht

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

Ras

Er is geen bewijs voor klinisch relevante interethnische verschillen tussen Aziaten en Kaukasiërs bij ibandroninezuur dispositie. Er is slechts een erg beperkt aantal gegevens beschikbaar bij patiënten van Afrikaanse herkomst.

Patiënten met verminderde nierfunctie

De blootstelling aan ibandroninezuur bij patiënten met een verschillende mate van verminderde nierfunctie is gerelateerd aan de creatinineklaring (CLcr). Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (gemiddeld geschatte CLcr = 21,2 ml/min), steeg de dosis-gecorrigeerde gemiddelde AUC_{0-24h} met 110% vergeleken met gezonde vrijwilligers. In de klinisch farmacologische trial WP18551 steeg na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 6 mg (15 minuten infusie), de gemiddelde AUC₀₋₂₄ met 14% en 86%, respectievelijk bij patiënten met milde (gemiddeld geschatte CLcr=68,1 ml/min) en matig (gemiddeld geschatte CLcr=41,2 ml/min) verminderde nierfunctie vergeleken met gezonde vrijwilligers (gemiddeld geschatte CLcr=120 ml/min). De gemiddelde C_{max} was niet verhoogd bij patiënten met mild verminderde nierfunctie en nam met 12% toe bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie. Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een mild verminderde nierfunctie (CLcr ≥50 en <80 ml/min). Bij patiënten met een matig (CLcr ≥30 en <50 ml/min) of ernstig verminderde nierfunctie (CLcr <30 ml/min) die behandeld worden voor de

preventie van voorvallen betreffende het skelet bij borstkanker en botmetastasen, wordt een aanpassing van de dosis aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2)

Er zijn geen farmacokinetische gegevens voor ibandroninezuur bij patiënten die verminderde leverfunctie hebben. De lever speelt geen significante rol in de klaring van ibandroninezuur omdat het niet gemetaboliseerd wordt maar geklaard via uitscheiding via de nieren en door opname in het bot. Daarom zijn dosisaanpassingen niet noodzakelijk bij patiënten met verminderde leverfunctie. Bovendien is het onwaarschijnlijk dat hypoproteïnemie bij ernstige leverziekte leidt tot klinisch significante verhogingen in de vrije plasmaconcentraties aangezien eiwitbinding van ibandroninezuur ongeveer 87 % is bij therapeutische concentraties.

Ouderen (zie rubriek 4.2)

In een multivariantieanalyse werd niet gevonden dat leeftijd een onafhankelijke factor van een van de bestudeerde farmacokinetische parameters is. Omdat de nierfunctie daalt met de leeftijd is dit de enige factor waar rekening mee gehouden moet worden (zie paragraaf verminderde nierfunctie).

Pediatrie patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.1)

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Bondronat bij patiënten jonger dan 18 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden. Evenals bij andere bisfosfonaten, is vastgesteld dat de nier het primaire doelorgaan is met betrekking tot systemische toxiciteit.

Mutageniteit/ carcinogeniteit:

Er werd geen indicatie voor carcinogene potentie waargenomen. Testen voor genotoxiciteit onthulden geen bewijs voor genetische activiteit voor ibandroninezuur.

Reproductietoxiciteit:

Er werden geen aanwijzingen van directe foetale toxiciteit of teratogene effecten waargenomen voor ibandroninezuur bij intraveneus behandelde ratten en konijnen. In reproductiestudies bij ratten waar oraal werd toegediend, bestonden de effecten op de vruchtbaarheid uit een toename van pre-implantatieverlies bij doseringen van 1 mg/kg/dag en hoger. In reproductiestudies bij ratten waar intraveneus werd toegediend, verminderde ibandroninezuur het aantal spermatozoïden bij doseringen van 0,3 en 1 mg/kg/dag, verminderde vruchtbaarheid bij mannetjes bij 1 mg/kg/dag en bij vrouwtjes bij 1,2 mg/kg/dag. Bijwerkingen van ibandroninezuur in reproductietoxiciteit studies bij de rat waren degene die verwacht werden bij deze klasse van geneesmiddelen (bisfosfonaten). Ze omvatten een verminderd aantal van implantatieplaatsen, verstoring van de natuurlijke bevalling (dystocia), een verhoging van inwendige variaties (nierbekken urineleider syndroom) en tandafwijkingen bij F1 nakomelingen van ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Azijnzuur (99 %)
Natriumacetaat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Om eventuele onverenigbaarheden te vermijden, mag Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie uitsluitend worden verdund met een isotone oplossing van natriumchloride of van 5 % glucose.

Bondronat mag niet gemengd worden met calcium-bevattende oplossingen.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

Na reconstitutie: 24 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities vóór reconstitutie.

Na reconstitutie: Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de gebruiksbewaartijden en omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zijn normalerwijze niet langer dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C, tenzij reconstitutie onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bondronat wordt geleverd in verpakkingen van 1 injectieflacon (2 ml glazen injectieflacon, type I glas met een broombutylrubberen stop).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

In het milieu terechtkomen van geneesmiddelen moet worden geminimaliseerd.

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

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

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

EU/1/96/012/004

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juni 1996

Datum van laatste verlenging: 25 juni 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bondronat 50 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg ibandroninezuur (als natriummonohydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Bevat 88,1 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Witte tot gebroken witte filmomhulde tabletten, langwerpige vorm, met "L2" gegraveerd op de ene zijde en "IT" op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bondronat is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de preventie van voorvallen betreffende het skelet (pathologische fracturen, botcomplicaties die radiotherapie of chirurgie vereisen) bij patiënten met borstkanker en botmetastasen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Bondronat therapie moet alleen gestart worden door artsen met ervaring in de behandeling van kanker.

Dosering

De aanbevolen dosis is één 50 mg filmomhulde tablet eenmaal daags.

Speciale populaties

Patiënten met verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Patiënten met verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een mild verminderde nierfunctie ($CL_{Cr} \geq 50$ en < 80 ml/min).

Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie ($CL_{Cr} \geq 30$ en < 50 ml/min) wordt aanbevolen om de dosis aan te passen naar één 50 mg filmomhulde tablet om de dag (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) is de aanbevolen dosis één 50 mg filmomhulde tablet eenmaal per week. Zie de doseringsinstructies hierboven.

Ouderen (> 65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Bondronat bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Bondronat tabletten moeten na een nacht vasten (ten minste 6 uur) en vóór het eerste voedsel of de eerste drank van de dag ingenomen worden. Geneesmiddelen en supplementen (inclusief calcium) moeten eveneens vermeden worden vóór de inname van Bondronat tabletten. Het vasten moet voortgezet worden gedurende ten minste 30 minuten na het innemen van de tablet. Water mag op ieder moment gedurende de Bondronat behandeling genomen worden (zie rubriek 4.5). Er mag geen water worden gebruikt met een hoge concentratie calcium. Als er een vermoeden is van een eventuele hoge calciumconcentratie in het leidingwater (hard water), wordt het aangeraden om gebotteld water te gebruiken met een lage concentratie mineralen.

- De tabletten moeten in zijn geheel met een vol glas water (180 tot 240 ml) doorgeslikt worden terwijl de patiënt rechtop zit of staat.
- Na de inname van Bondronat moeten patiënten gedurende 60 minuten niet gaan liggen.
- Patiënten mogen niet op de tablet kauwen of zuigen en mogen de tablet niet fijnmalen vanwege mogelijke oropharynx ulceratie.
- Water is de enige drank die met Bondronat ingenomen mag worden.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme

Hypocalciëmie en andere stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme moeten effectief behandeld worden vóór de aanvang van de behandeling met Bondronat. Toereikende inname van calcium en vitamine D is belangrijk bij alle patiënten. Patiënten moeten extra calcium en/of vitamine D te krijgen indien de inname via het dieet onvoldoende is.

Gastro-intestinale irritatie

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

Bijwerkingen zoals oesofagitis, zweren van de slokdarm en oesofageale erosies, die in sommige gevallen ernstig waren en ziekenhuisopname vereisten, zelden met bloeding of gevolgd door slokdarmvernauwing of perforatie, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met orale bisfosfonaten. Het risico op ernstige oesofageale bijwerkingen lijkt groter te zijn bij patiënten die zich niet houden aan de doseringsinstructies en/of die orale bisfosfonaten blijven innemen na het ontwikkelen van symptomen die duiden op oesofageale irritatie. Patiënten moeten bijzondere aandacht besteden aan de doseringsinstructies en moeten in staat zijn zich daaraan te houden (zie rubriek 4.2). Artsen moeten alert zijn op verschijnselen die wijzen op een mogelijke slokdarmreactie. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om te stoppen met Bondronat en medische hulp te zoeken indien zij dysfagie, odynofagie, retrosternale pijn, of nieuw of erger wordend brandend maagzuur ontwikkelen.

Hoewel er tijdens gecontroleerde klinische studies geen bewijs van een toegenomen risico werd gezien, zijn bij post-marketinggebruik van orale bisfosfonaten maag- en duodenale zweren gemeld, waarvan sommige ernstig en met complicaties.

Acetylsalicylzuur en NSAID's

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

Osteonecrose van de kaak

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

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

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

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

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

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

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

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang

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

Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en diafysaire femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden vanaf direct onder de

trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze fracturen treden op na minimaal of geen trauma. Sommige patiënten ervaren pijn in de dij of lies, weken tot maanden voor het optreden van een volledige femorale fractuur, vaak samen met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek. De fracturen zijn in veel gevallen bilateraal. Daarom moet het contralaterale femur worden onderzocht bij patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld en een femurschachtfractuur hebben opgelopen. Ook is slechte genezing van deze fracturen gemeld.

Op basis van een individuele beoordeling van de voordelen en risico's moet worden overwogen om de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met verdenking op een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt.

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

Nierfunctie

Klinische studies hebben geen bewijs aangetoond voor een verslechtering van de nierfunctie bij langdurige Bondronat therapie. Desalniettemin wordt op geleide van de klinische beoordeling van de individuele patiënt aanbevolen om nierfunctie, serumcalcium, fosfaat en magnesium te controleren bij patiënten die behandeld worden met Bondronat.

Zeldzame erfelijke aandoeningen

Bondronat tabletten bevatten lactose en dienen daarom niet toegediend te worden aan patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen met galactose intolerantie, Lapp lactase-deficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor andere bisfosfonaten

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor andere bisfosfonaten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddel-voedsel interacties

Het is waarschijnlijk dat calciumsupplementen, antacida en sommige orale medicamenten die multivalente kationen (zoals aluminium, magnesium, ijzer) bevatten, interfereren met de absorptie van Bondronat. Daarom moet met dergelijke producten, inclusief voedsel, de inname 30 minuten uitgesteld worden volgend op orale toediening.

De biologische beschikbaarheid was ongeveer 75 % verminderd wanneer Bondronat tabletten 2 uur na een standaard maal werden toegediend. Daarom wordt aanbevolen dat de tabletten na een nacht vasten (ten minste 6 uur) worden ingenomen en het vasten moet voortgezet worden tot 30 minuten nadat de dosis genomen is (zie rubriek 4.2).

Interacties met andere geneesmiddelen

Metabole interacties worden niet waarschijnlijk geacht, omdat ibandroninezuur de voornaamste humane hepatische P450 isoenzymen niet remt en het is aangetoond dat het het levercytochroom P450 systeem bij ratten niet induceert (zie rubriek 5.2). Ibandroninezuur wordt alleen geëlimineerd door renale secretie en ondergaat geen bio-transformatie.

H₂-antagonisten en andere geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen

Bij gezonde mannelijke vrijwilligers en bij postmenopauzale vrouwen veroorzaakte intraveneus ranitidine een verhoging in de biologische beschikbaarheid van ibandroninezuur met ongeveer 20 % (wat de normale variatie van de biologische beschikbaarheid van ibandroninezuur is) waarschijnlijk als gevolg van een verminderde maagactiviteit. Er is echter geen dosisaanpassing vereist wanneer Bondronat wordt toegediend met H₂-antagonisten of andere geneesmiddelen die de maag pH verhogen.

Acetylsalicylzuur en NSAID's

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

Aminoglycosiden

Voorzichtigheid is geboden wanneer bisfosfonaten toegediend worden samen met aminoglycosiden, aangezien beide stoffen de serumcalciumspiegels kunnen verlagen gedurende langere perioden. Er moet eveneens aandacht worden besteed aan het mogelijk bestaan van gelijktijdige hypomagnesiëmie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens over het gebruik van ibandroninezuur bij zwangere vrouwen. Studies bij ratten hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Daarom mag Bondronat niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ibandroninezuur wordt uitgescheiden in moedermelk. Studies bij zogende ratten hebben de aanwezigheid van lage spiegels van ibandroninezuur in de melk aangetoond volgend op intraveneuze toediening. Bondronat mag niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest ernstige bijwerkingen die zijn gemeld zijn anafylactische reactie/shock, atypische femurfracturen, osteonecrose van de kaak, gastro-intestinale irritatie en oogontsteking (zie paragraaf "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen" en rubriek 4.4). De behandeling ging het meest frequent gepaard met een daling van de serumcalciumwaarde tot onder de normale grenzen (hypocalciëmie), gevolgd door dyspepsie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 geeft de bijwerkingen weer uit 2 fase III hoofdstudies (Preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen: 286 patiënten behandeld met Bondronat 50 mg oraal toegediend) en op ervaring na het op de markt brengen.

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

Tabel 1 Bijwerkingen gemeld bij orale toediening van Bondronat

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie			
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheid†, bronchospasme†, angio-oedeem†, anafylactische reactie/shock†**	Astma exacerbatie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypocalciëmie**				
Zenuwstelselaandoeningen		Paresthesie, dysgeusie (smaakverstoring)			
Oogaandoeningen			Oogontsteking†*		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Oesofagitis, buikpijn, dyspepsie, misselijkheid	Bloeding, duodenale zweer, gastritis, dysfagie, droge mond			
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus		Stevens-johnsonsyndroom†, erythema multiforme†, bulleuze dermatitis†	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Atypische subtrocantere en diafysaire femur-schachtfracturen†	Osteonecrose van de kaak†**, Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse)†	
Nier- en urinewegaandoeningen		Azotemie (uremie)			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Pijn op de borst, griepachtige ziekteverschijnselen, malaise, pijn			
Onderzoeken		Parathyroïd hormoon in het bloed verhoogd			

**Zie hieronder voor verdere informatie

† Waargenomen bij post-marketing ervaringen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypocalciëmie

Een vermindering van de renale calciumuitscheiding kan samengaan met een daling in het serumfosfaatgehalte, die geen therapeutische maatregelen behoeft. Het serumcalciumgehalte kan dalen tot hypocalciëmie waarden.

Osteonecrose van de kaak

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

Oogontsteking

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

Anafylactische reactie/shock

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met Bondronat. Orale overdosering kan echter resulteren in voorvallen van het bovenste maagdarmkanaal, zoals maagklachten, brandend maagzuur, oesophagitis, gastritis of een maagzweer. Melk en antacida moeten gegeven worden om Bondronat te binden. Vanwege het risico op slokdarmirritatie, mag braken niet opgewekt worden en moet de patiënt volledig rechtop blijven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmaco-therapeutische categorie: Geneesmiddelen voor de behandeling van botziekten, bisfosfonaten, ATC-code: M05BA06.

Ibandroninezuur behoort tot de groep van bisfosfonaten, welke specifiek inwerken op het bot. De selectieve invloed op botweefsel is gebaseerd op de hoge affiniteit van bisfosfonaten voor botmineralen. Bisfosfonaten werken, door de osteoclastische activiteit te remmen, alhoewel het exacte werkingsmechanisme nog onduidelijk is.

In vivo voorkomt ibandroninezuur experimenteel geïnduceerde botafbraak, die wordt veroorzaakt door het niet functioneren van de gonaden, door retinoiden, tumoren of tumorextracten. De remming van de endogene botresorptie is ook aangetoond in ⁴⁵Ca kinetische studies en door het vrijkomen van radioactieve tetracycline, die tevoren in het skelet was geïncorporeerd.

Bij doses die aanmerkelijk hoger waren dan de farmacologische werkzame doses had ibandroninezuur geen enkele invloed op de botmineralisatie.

Botresorptie als gevolg van maligne aandoening wordt gekenmerkt door overmatige botresorptie die niet in balans is met voldoende botvorming. Ibandroninezuur remt selectief de osteoclast activiteit. Zo wordt de botresorptie verminderd waardoor de skeletcomplicaties van de maligne ziekte verminderen.

Klinische studies bij patiënten met borstkanker en botmetastasen hebben aangetoond dat er een dosisafhankelijk remmend effect op de botosteolyse is, uitgedrukt door merkers van botresorptie en een dosisafhankelijk effect op skeletgebeurtenissen.

Preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen met Bondronat 50 mg tabletten werd onderzocht in twee gerandomiseerde placebo gecontroleerde fase III studie met een duur van 96 weken. Vrouwelijke patiënten met borstkanker en radiologisch vastgestelde botmetastasen werden gerandomiseerd tussen placebo (277 patiënten) en 50 mg Bondronat (287 patiënten). De resultaten van deze studie worden hieronder samengevat.

Primaire werkzaamheidseindpunten

Het primaire eindpunt van de studie was de Skelet Morbiditeits Periode Ratio (SMPR). Dit was een samengesteld eindpunt dat de volgende skelet gerelateerde gebeurtenissen (SRE) als sub-componenten had:

- Radiotherapie op het bot voor behandeling van fracturen/ dreigende fracturen
- Chirurgie van het bot voor behandeling van fracturen
- Vertebrale fracturen
- Non-vertebrale fracturen

De analyse van de SMPR werd aangepast aan de tijd en nam in aanmerking dat een of meerdere gebeurtenissen die voorkwamen in een enkele periode van 12 weken mogelijk gerelateerd kunnen zijn. Meerdere gebeurtenissen werden daardoor slechts een keer geteld voor het doel van de analyse. Samengevoegde gegevens uit deze studies toonden een significant voordeel voor Bondronat 50 mg p.o. boven placebo aan voor wat betreft de reductie van SREs gemeten door een aan de tijd aangepaste SMPR ($p=0,041$). Er was een 38 % afname in het risico om een SRE te ontwikkelen voor patiënten met Bondronat behandeld in vergelijking met placebo (relatief risico 0,62, $p=0,003$). De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 2.

Tabel 2 Werkzaamheidsresultaten (borstkankerpatiënten met gemetastaseerde botziekte)

	Alle skelet gerelateerde gebeurtenissen (SREs)		
	Placebo n=277	Bondronat 50 mg n=287	p-waarde
SMPR (per patiëntjaar)	1,15	0,99	$p=0,041$
SRE relatief risico	-	0,62	$p=0,003$

Secundaire werkzaamheidseindpunten

Een statistisch significante verbetering in botpijnscore werd aangetoond voor Bondronat 50 mg in vergelijking met placebo. De pijnafname was gedurende de hele studie consistent onder de basiswaarde en ging gepaard met een significant afgenomen gebruik van analgetica in vergelijking met placebo. De afname in Kwaliteit van Leven en WHO performance status was significant minder bij met Bondronat behandelde patiënten in vergelijking met placebo. Urineconcentraties van botresorptiemerker CTx (C-terminaal telopeptide vrijgekomen uit type I collageen) waren significant afgenomen in de Bondronat groep in vergelijking met placebo. Deze reductie van urine CTx spiegels was significant gecorreleerd met het primaire eindpunt SMPR (Kendall-tau-b ($p<0,001$)). In tabel 3 is een overzichtstabel van deze secundaire werkzaamheidsresultaten weergegeven.

Tabel 3 Secundaire werkzaamheidsresultaten (borstkankerpatiënten met gemetastaseerde botziekte)

	Placebo n=277	Bondronat 50 mg n=287	p-waarde
Botpijn *	0,20	-0,10	P=0,001
Analgetica gebruik *	0,85	0,60	p=0,019
Kwaliteit van Leven *	-26,8	-8,3	p=0,032
WHO performance score *	0,54	0,33	P=0,008
Urine CTx **	10,95	-77,32	P=0,001

* Gemiddelde verandering vanaf baseline tot de laatste bepaling

** Mediane verandering vanaf baseline tot de laatste bepaling

Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2)

De veiligheid en werkzaamheid van Bondronat bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van ibandroninezuur in het bovenste maagdarmkanaal is snel na orale toediening. Maximale waargenomen plasmaconcentraties in nuchtere toestand werden bereikt binnen 0,5 tot 2 uur (mediaan 1 uur) in nuchtere toestand en de absolute biologische beschikbaarheid was ongeveer 0,6 %. De mate van absorptie is verstoord wanneer het samen met voedsel en dranken (anders dan water) ingenomen wordt. De biologische beschikbaarheid is afgenomen met ongeveer 90 % wanneer ibandroninezuur ingenomen wordt tegelijk met een standaardontbijt in vergelijking met de biologische beschikbaarheid die gezien wordt bij nuchtere personen. Wanneer het 30 minuten voor een maaltijd ingenomen wordt is de reductie in biologische beschikbaarheid ongeveer 30 %. Er is geen relevante afname in biologische beschikbaarheid als ibandroninezuur ingenomen wordt 60 minuten voor het eerste voedsel van de dag.

De biologische beschikbaarheid was met ongeveer 75 % afgenomen wanneer Bondronat tabletten ongeveer 2 uur na een standaardmaaltijd werden toegediend. Daarom wordt het aanbevolen dat de tabletten ingenomen worden na een nacht vasten (minimaal 6 uur) en het vasten moet voortgezet worden gedurende ten minste 30 minuten nadat de dosis genomen is (zie rubriek 4.2).

Distributie

Na initiële systemische blootstelling bindt ibandroninezuur snel aan het bot of wordt uitgescheiden in de urine. Bij mensen is het klaarblijkelijke terminale verdelingsvolume ten minste 90 l en de hoeveelheid van de dosis die het bot bereikt wordt geschat op 40-50 % van de circulerende dosis. Eiwitbinding in humaan plasma is ongeveer 87 % bij therapeutische concentraties, waardoor interactie met andere geneesmiddelen als gevolg van substitutie onwaarschijnlijk is.

Biotransformatie

Er is geen bewijs dat ibandroninezuur in dieren of mensen gemetaboliseerd wordt.

Eliminatie

Het geabsorbeerde deel van ibandroninezuur wordt uit de circulatie verwijderd via botabsorptie (geschat op 40-50 %) en het overige wordt onveranderd uitgescheiden via de nier. Het niet geabsorbeerde deel van ibandroninezuur wordt via de faeces onveranderd uitgescheiden.

Het bereik van waargenomen klaarblijkelijke halfwaardetijden is breed en afhankelijk van de dosis en assaygevoeligheid, maar de klaarblijkelijke terminale halfwaardetijd ligt in het algemeen tussen de 10 en 60 uur. Vroege plasmaspiegels dalen echter snel, waarbij 10 % van de piekwaarden bereikt worden binnen 3 en 8 uur na respectievelijk intraveneuze of orale toediening.

De totale klaring van ibandroninezuur is laag met gemiddelde waarden tussen 84 – 160 ml/min. Nierklaring (ongeveer 60 ml/min bij gezonde postmenopauzale vrouwen) neemt 50-60 % van de totale klaring voor zijn rekening en is gerelateerd aan de creatinineklaring. Er wordt aangenomen dat het verschil tussen de klaarblijkelijk totale en renale klaring de opname door het bot weergeeft.

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

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Geslacht

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

Ras

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

Patiënten met verminderde nierfunctie

De blootstelling aan ibandroninezuur bij patiënten met verschillende mate van verminderde nierfunctie is gerelateerd aan creatinineklaring (CLcr). Personen met een ernstig verminderde nierfunctie (CLcr \leq 30 ml/min) die dagelijks 10 mg ibandroninezuur oraal toegediend kregen gedurende 21 dagen, hadden 2- tot 3-voudig verhoogde plasmaconcentraties vergeleken met personen met een normale nierfunctie (CLcr \geq 80 ml/min). De totale klaring van ibandroninezuur was verminderd tot 44 ml/min bij personen met een ernstig verminderde nierfunctie, vergeleken met 129 ml/min bij personen met normale nierfunctie. Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een mild verminderde nierfunctie (CLcr \geq 50 en $<$ 80 ml/min). Bij patiënten met een matig (CLcr \geq 30 en $<$ 50 ml/min) of ernstig verminderde nierfunctie (CLcr $<$ 30 ml/min) wordt een aanpassing van de dosis aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2)

Er zijn geen farmacokinetische gegevens voor ibandroninezuur bij patiënten die een verminderde leverfunctie hebben. De lever speelt geen significante rol in de klaring van ibandroninezuur aangezien het niet gemetaboliseerd wordt maar geklaard door renale uitscheiding en door opname in het bot. Daarom is dosisaanpassing niet noodzakelijk bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Bovendien is het onwaarschijnlijk dat hypoproteïnemie bij ernstige leverziekte leidt tot klinisch significante toenames in de vrije plasmaconcentratie, aangezien de eiwitbinding van ibandroninezuur ongeveer 87 % is bij therapeutische concentraties.

Ouderen (zie rubriek 4.2)

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

Pediatrie patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.1)

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Bondronat bij patiënten jonger dan 18 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden. Evenals bij andere bisfosfonaten, is vastgesteld dat de nier het primaire doelorgaan is met betrekking tot systemische toxiciteit.

Mutageniteit/carcinogeniteit:

Er werd geen aanwijzing voor carcinogene potentie waargenomen. Testen voor genotoxiciteit onthulden geen bewijs voor genetische activiteit voor ibandroninezuur.

Reproductietoxiciteit:

Er werden geen aanwijzingen voor directe foetale toxiciteit of teratogene effecten waargenomen voor ibandroninezuur bij intraveneus behandelde ratten en konijnen. In reproductiestudies bij ratten waar oraal werd toegediend bestonden de effecten op de vruchtbaarheid uit een toename van pre-implantatieverlies bij doseringen van 1 mg/kg/dag en hoger. In reproductiestudies bij ratten waar intraveneus werd toegediend, verminderde ibandroninezuur het aantal spermatozoïden bij doseringen van 0,3 en 1 mg/kg/dag, verminderde vruchtbaarheid bij mannetjes bij 1 mg/kg/dag en bij vrouwtjes bij 1,2 mg/kg/dag. Bijwerkingen van ibandroninezuur in reproductietoxiciteit studies bij de rat waren degene die verwacht werden bij deze klasse van geneesmiddelen (bisfosfonaten). Deze omvatten een verminderd aantal implantatieplaatsen, verstoring van de natuurlijke bevalling (dystocia), een verhoging van inwendige variaties (nierbekken urineleider syndroom) en tandafwijkingen bij F1 nakomelingen van ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat

Povidon

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Stearinezuur

Colloïdaal silica, watervrij

Tabletomhulsel

Hypromellose

Titaniumdioxide (E 171)

Talk

Macrogol 6000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bondronat 50 mg filmomhulde tabletten worden geleverd in doordrukstrips (aluminium) met 7 tabletten per doordrukstrip, die geleverd worden in verpakkingen van 28 of 84 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. In het milieu terechtkomen van geneesmiddelen moet worden geminimaliseerd.

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juni 1996
Datum van laatste verlenging: 25 juni 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bondronat 6 mg concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een injectieflacon met 6 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 6 mg ibandroninezuur (als natriummonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bondronat is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor

- Preventie van voorvallen betreffende het skelet (pathologische fracturen, botcomplicaties die radiotherapie of chirurgie vereisen) bij patiënten met borstkanker en botmetastasen
- Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie met of zonder metastasen

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Bondronat therapie moet alleen gestart worden door artsen met ervaring in de behandeling van kanker.

Dosering

Preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen

De aanbevolen dosis bij preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen is 6 mg intraveneuze injectie, iedere 3-4 weken gegeven. De dosis moet toegediend worden als infuus gedurende ten minste 15 minuten.

Een kortere infusietijd (bijvoorbeeld 15 min.) moet alleen toegepast worden bij patiënten met een normale nierfunctie of een matig verminderde nierfunctie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van een kortere infusietijd bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 50 ml/min. Voorschrijvers moeten de rubriek *Patiënten met verminderde nierfunctie* (rubriek 4.2) raadplegen voor aanbevelingen over dosering en toediening bij deze patiëntgroep.

Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie

Alvorens te starten met de behandeling met Bondronat moet de patiënt adequaat zijn gerehydrateerd met 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride-oplossing. Er moet rekening worden gehouden met de ernst van de hypercalciëmie alsook met het type tumor. Over het algemeen hebben patiënten met osteolytische botmetastasen lagere doses nodig dan patiënten met hypercalciëmie van het humorale type. Bij de meeste patiënten met een ernstige hypercalciëmie (albumine-gecorrigeerd serumcalcium* ≥ 3 mmol/l of ≥ 12 mg/dl) zal 4 mg een adequate eenmalige dosis zijn. Bij patiënten met een matige

hypercalciëmie (albumine-gecorrigeerd serumcalcium < 3 mmol/l of < 12 mg/dl) is 2 mg een effectieve dosis. De maximale dosis gebruikt in klinische studies was 6 mg, waarbij echter geen verbetering van de werkzaamheid werd waargenomen.

* NB: albumine-gecorrigeerde serumcalciumconcentraties worden als volgt berekend:

$$\begin{aligned} \text{albumine-gecorrigeerd serumcalcium (mmol/l)} &= \text{serumcalcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumine (g/l)}] + 0,8 \\ \text{albumine-gecorrigeerd serumcalcium (mg/dl)} &= \text{serumcalcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumine (g/dl)}] \end{aligned}$$

Of

Voor het omrekenen van albumine-gecorrigeerd serumcalcium van mmol/l naar mg/dl dient men het met 4 te vermenigvuldigen.

In de meeste gevallen kan de verhoogde serumcalciumspiegel binnen 7 dagen worden genormaliseerd. De mediane tijd tot recidief (hernieuwde toename van het albumine-gecorrigeerd serumcalcium boven 3 mmol/l) bedraagt 18-19 dagen voor de 2 mg en 4 mg doses. Voor de 6 mg dosis bedroeg de mediane tijd tot recidief 26 dagen.

Een beperkt aantal patiënten (50 patiënten) kreeg een tweede infusie voor hypercalciëmie toegediend. Herhaling van de behandeling kan overwogen worden bij hernieuwd optreden van hypercalciëmie of bij onvoldoende werkzaamheid.

Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie moet als een intraveneuze infusie gedurende 2 uur worden toegediend.

Speciale populaties

Patiënten met verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Patiënten met verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een mild verminderde nierfunctie (CLcr \geq 50 en <80 ml/min). Bij patiënten met een matig (CLcr \geq 30 en <50 ml/min) of ernstig verminderde nierfunctie (CLcr <30 ml/min) die behandeld worden voor de preventie van voorvallen betreffende het skelet bij borstkanker en botmetastasen, moeten de volgende doseringsaanbevelingen worden gevolgd (zie rubriek 5.2):

Creatinineklaring (ml/min)	Dosis	Infusievolume ¹ en infusietijd ²
\geq 50 CLcr <80	6 mg (6 ml concentraat voor oplossing voor infusie)	100 ml gedurende 15 minuten
\geq 30 CLcr <50	4 mg (4 ml concentraat voor oplossing voor infusie)	500 ml gedurende 1 uur
<30	2 mg (2 ml concentraat voor oplossing voor infusie)	500 ml gedurende 1 uur

¹ 0,9% natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing

² Toediening iedere 3 tot 4 weken

Een infusietijd van 15 minuten is niet onderzocht bij kankerpatiënten met een CLcr < 50 ml/min.

Ouderen (> 65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Bondronat bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1 en rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Voor intraveneuze toediening.

De inhoud van de injectieflacon moet als volgt worden gebruikt:

- Preventie van voorvallen betreffende het skelet – toegevoegd aan 100 ml isotone natriumchloride-oplossing of 100 ml 5% dextrose-oplossing en toegediend als infuus gedurende ten minste 15 minuten. Zie ook de rubriek over dosering hierboven voor patiënten met een verminderde nierfunctie.
- Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie – toegevoegd aan 500 ml isotone natriumchloride-oplossing of 500 ml 5% dextrose-oplossing en toegediend als infuus gedurende 2 uur.

Enkel voor eenmalig gebruik. Gebruik alleen een heldere oplossing zonder deeltjes.

Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie moet als intraveneus infuus worden toegediend.

Er moet voorzichtigheid betracht worden om Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie niet intra-arterieel of paraveneus toe te dienen omdat dit tot weefselschade kan leiden.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme

Hypocalciëmie en andere stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme moeten effectief behandeld worden vóór de aanvang van de behandeling met Bondronat voor gemetastaseerde botziekte.

Toereikende inname van calcium en vitamine D is belangrijk bij alle patiënten. Patiënten moeten extra calcium en/of vitamine D krijgen indien de inname via het dieet onvoldoende is.

Anafylactische reactie/shock

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

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

Osteonecrose van de kaak

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

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

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

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

- De potentie van het geneesmiddel om de botresorptie te remmen (hoger risico voor zeer krachtige middelen), de toedieningsweg (hoger risico voor parenterale toediening) en cumulatieve dosis van het middel tegen botresorptie

- Kanker, comorbiditeiten (bijv. bloedarmoede, stollingsstoornissen, infectie), roken
- Gelijktijdige behandelingen: corticosteroïden, chemotherapie, angiogeneseremmers, radiotherapie aan hoofd en nek
- Gebrekkige mondhygiëne, periodontale aandoening, slecht passend kunstgebit, geschiedenis van gebitsaandoeningen, invasieve tandheelkundige ingrepen (bijv. tandextracties).

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

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

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang

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

Atypische femurfracturen

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

Op basis van een individuele beoordeling van de voordelen en risico's moet worden overwogen om de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met verdenking op een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt.

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

Patiënten met verminderde nierfunctie

Klinische studies hebben geen bewijs getoond voor de verslechtering van de nierfunctie bij langdurige Bondronat therapie. Desalniettemin wordt op geleide van de klinische beoordeling van de individuele patiënt aanbevolen om nierfunctie, serumcalcium, fosfaat en magnesium te controleren bij patiënten die behandeld worden met Bondronat (zie rubriek 4.2).

Patiënten met verminderde leverfunctie

Voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie kan geen doseringsadvies worden gegeven daar er geen klinische gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.2).

Patiënten met verminderde hartfunctie

Overhydratatie moet worden vermeden bij patiënten met verhoogd risico op hartfalen.

Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor andere bisfosfonaten

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor andere bisfosfonaten.

Hulpstof met bekend effect

Bondronat is in wezen natrium-vrij.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Metabole interacties worden niet waarschijnlijk geacht, omdat ibandroninezuur de voornaamste humane hepatische P450 isoenzymen niet remt en het is aangetoond dat het het levercytochroom P450 systeem bij ratten niet induceert (zie rubriek 5.2). Ibandroninezuur wordt alleen geëlimineerd door renale secretie en ondergaat geen bio-transformatie.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd wanneer bisfosfonaten worden toegediend met aminoglycosiden, aangezien beide stoffen de serumcalciumspiegels gedurende langere perioden kunnen verlagen. Aan het mogelijk bestaan van gelijktijdige hypomagnesiëmie moet ook aandacht worden besteed.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens over het gebruik van ibandroninezuur bij zwangere vrouwen. Studies bij ratten hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Daarom mag Bondronat niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

De behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie gaat het meest frequent gepaard met een verhoging van de lichaamstemperatuur. Minder vaak is een daling van de serumcalciumwaarde tot onder de normale grenzen (hypocalciëmie) gemeld. In de meeste gevallen is er geen specifieke behandeling noodzakelijk en verdwijnen de symptomen na enkele uren/dagen.

Bij de preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen gaat de behandeling het meest frequent gepaard met asthenie gevolgd door een verhoging van de lichaamstemperatuur en hoofdpijn.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 geeft de bijwerkingen weer uit de fase III hoofdstudies (Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie: 311 patiënten behandeld met Bondronat 2 mg of 4 mg; Preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen: 152 patiënten behandeld met Bondronat 6 mg) en uit ervaring na het op de markt brengen.

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

Tabel 1 Bijwerkingen gemeld bij intraveneuze toediening van Bondronat

Systeem/orgaan-klasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie	Cystitis, vaginitis, orale candidiasis			
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd		Benigne huidneoplasma			
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Anemie, bloeddyscrasie			
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheid†, bronchospasme†, angio-oedeem†, anafylactische reactie/shock† **	Astma exacerbatie
Endocriene aandoeningen	Parathyroïd aandoening				
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypocalciëmie**	Hypofosfatemie			
Psychische stoornissen		Slaapstoornis, angst, affect-labiliteit			

Systeem/orgaan-klasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid, dysgeusie (smaakverstoring)	Cerebrovasculaire aandoening, zenuwwortelbeschadiging, amnesie, migraine, neuralgie, hypertonie, hyperesthesie, circumorale paresthesie, parosmie			
Oogaandoeningen	Staar		Oogontsteking†**		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Doofheid			
Hartaandoeningen	Bundeltakblok	Myocardiale ischemie, cardiovasculaire aandoening, palpitaties			
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum-aandoeningen	Faryngitis	Longoedeem, Stridor			
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, braken, dyspepsie, maagdarmpijn, tandaandoening	Gastro-enteritis, gastritis, mondzweren, dysfagie, cheilitis			
Lever- en galaandoeningen		Cholelithiasis			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidaandoening, ecchymose	Uitslag, alopecia		Stevens-johnson-syndroom†, erythema multiforme†, bulleuze dermatitis†	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Osteo-artritis, myalgie, artralgie, gewrichtsaandoening, botpijn		Atypische subtrochantere en diafysaire femurschacht fracturen†	Osteonecrose van de kaak†**, Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaat-klasse)†	

Systeem/orgaan-klasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen		Urineretentie, niercyste			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Bekkenpijn			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts, griepachtige ziekteverschijnselen**, perifeer oedeem, asthenie, dorst	Hypothermie			
Onderzoeken	Verhoogd gamma-GT, verhoogd creatinine	Verhoogd alkalische fosfatase in bloed, gewichtsafname			
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Verwonding, pijn op de injectieplaats			

**Zie hieronder voor verdere informatie

† Waargenomen bij post-marketing ervaringen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypocalciëmie

Een verlaagde renale calciumuitscheiding kan gepaard gaan met een verlaging van de serumfosfaatspiegels. Daarvoor zijn echter geen therapeutische maatregelen noodzakelijk. Het serumcalcium kan dalen tot hypocalciëmie waarden.

Griepachtige ziekteverschijnselen

Griepachtige ziekteverschijnselen bestaande uit koorts, rillingen, bot- en/of spierpijn-achtige pijn zijn voorgekomen. In de meeste gevallen was geen specifieke behandeling noodzakelijk en verdwenen de symptomen na enkele uren/dagen.

Osteonecrose van de kaak

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

Oogontstekingen

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

Anafylactische reactie/shock

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Tot op heden is geen ervaring opgedaan met acute vergiftigingen door Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie. Daar in preklinisch onderzoek bij hoge doses zowel de nieren als de lever de doelwitorganen voor toxiciteit bleken te zijn, moeten de nier- en leverfuncties worden gecontroleerd. Een klinisch relevante hypocalciëmie moet door intraveneuze toediening van calciumgluconaat worden verholpen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmaco-therapeutische categorie: Geneesmiddelen voor de behandeling van botziekten, Bisfosfonaten, ATC-code: M05BA06.

Ibandroninezuur behoort tot de groep van bisfosfonaten, welke specifiek inwerken op het bot. De selectieve invloed op botweefsel is gebaseerd op de hoge affiniteit van bisfosfonaten voor botmineralen. Bisfosfonaten werken, door de osteoclastische activiteit te remmen, alhoewel het exacte werkingsmechanisme nog onduidelijk is.

In vivo voorkomt ibandroninezuur experimenteel geïnduceerde botafbraak, die wordt veroorzaakt door het niet functioneren van de gonaden, door retinoïden, tumoren of tumorextracten. De remming van de endogene botresorptie is ook aangetoond in ⁴⁵Ca kinetische studies en door het vrijkomen van radioactieve tetracycline, die tevoren in het skelet was geïncorporeerd.

Bij doses die aanmerkelijk hoger waren dan de farmacologische werkzame doses had ibandroninezuur geen enkele invloed op de botmineralisatie.

Botresorptie als gevolg van maligne aandoening wordt gekenmerkt door overmatige botresorptie die niet in balans is met voldoende botvorming. Ibandroninezuur remt selectief de osteoclastactiviteit. Zo wordt de botresorptie verminderd waardoor de skeletcomplicaties van de maligne ziekte verminderen.

Klinische studies naar de behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie

Klinisch onderzoek naar hypercalciëmie bij maligniteit heeft aangetoond dat de remmende werking van ibandroninezuur op een door tumor geïnduceerde osteolyse en vooral op een door tumor geïnduceerde hypercalciëmie, wordt gekenmerkt door afname van serumcalcium en calciumuitscheiding via de urine.

Binnen de aanbevolen doseringsrichtlijnen zijn de volgende responspercentages met bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen tijdens klinische onderzoeken aangetoond bij patiënten met als uitgangswaarde een albumine-gecorrigeerd serumcalcium $\geq 3,0$ mmol/l na adequate rehydratie:

Dosis ibandroninezuur	% patiënten met respons	90% betrouwbaarheidsinterval
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

De mediane tijd tot het bereiken van normocalciëmie bij deze patiënten en deze doseringen, bedraagt 4- 7 dagen. De mediane tijd tot recidief (toename van albumine-gecorrigeerd serumcalcium boven 3,0 mmol/l) bedroeg 18 tot 26 dagen.

Klinische studies naar de preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen

Klinische studies bij patiënten met borstkanker en botmetastasen hebben aangetoond dat er een dosisafhankelijk remmend effect op de botosteolyse is, uitgedrukt door merkers van botresorptie en een dosisafhankelijk effect op skeletgebeurtenissen.

Preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen met Bondronat 6 mg intraveneus toegediend werd beoordeeld in één gerandomiseerde placebo gecontroleerde fase III studie met een duur van 96 weken. Vrouwelijke patiënten met borstkanker en radiologisch vastgestelde botmetastasen, werden gerandomiseerd tussen placebo (158 patiënten) en 6 mg Bondronat (154 patiënten). De resultaten van deze studie worden hieronder samengevat.

Primaire werkzaamheidseindpunten

Het primaire eindpunt van de studie was de Skelet Morbiditeits Periode Ratio (SMPR). Dit was een samengesteld eindpunt dat de volgende skelet gerelateerde gebeurtenissen (SRE) als sub-componenten had:

- Radiotherapie op het bot voor behandeling van fracturen/ dreigende fracturen
- Chirurgie van het bot voor behandeling van fracturen
- Vertebrale fracturen
- Non-vertebrale fracturen

De analyse van de SMPR werd aangepast aan de tijd en nam in aanmerking dat een of meerdere gebeurtenissen die voorkwamen in een enkele periode van 12 weken mogelijk gerelateerd kunnen zijn. Meerdere gebeurtenissen werden daardoor slechts een keer geteld voor het doel van de analyse. Gegevens uit deze studie toonden een significant voordeel voor intraveneus Bondronat 6 mg boven placebo aan voor wat betreft de reductie van SREs gemeten door een aan de tijd aangepaste SMPR ($p=0,004$). Het aantal SREs was ook significant afgenomen met Bondronat 6 mg en er was een 40 % afname in het risico van een SRE boven placebo (relatief risico 0,6, $p=0,003$). De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 2.

Tabel 2 Werkzaamheidsresultaten (borstkankerpatiënten met gemetastaseerde botziekte)

	Alle skelet gerelateerde gebeurtenissen (SREs)		
	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-waarde
SMPR (per patiënt jaar)	1,48	1,19	$p=0,004$
Aantal gebeurtenissen (per patiënt)	3,64	2,65	$p=0,025$
SRE relatief risico	-	0,60	$p=0,003$

Secundaire werkzaamheidseindpunten

Een statistisch significante verbetering in botpijnscore werd aangetoond voor intraveneus Bondronat 6 mg in vergelijking met placebo. De pijnafname was gedurende de hele studie consistent onder de basiswaarde en ging gepaard met een significant afgenomen gebruik van analgetica. De vermindering in Kwaliteit van Leven was significant minder bij met Bondronat behandelde patiënten vergeleken met placebo. Tabel 3 is een overzichtstabel van deze secundaire werkzaamheidsresultaten.

Tabel 3 Secundaire werkzaamheidsresultaten (borstkankerpatiënten met gemetastaseerde botziekte)

	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-waarde
Botpijn *	0,21	-0,28	p<0,001
Analgetica gebruik *	0,90	0,51	p=0,083
Kwaliteit van Leven *	-45,4	-10,3	p=0,004

* Gemiddelde verandering vanaf baseline tot de laatste bepaling.

Er was een duidelijke afname van urinemarkers van botresorptie (pyridinoline en deoxypyridinoline) bij patiënten behandeld met Bondronat en deze was statistisch significant in vergelijking met placebo.

In een studie bij 130 patiënten met gemetastaseerde borstkanker is de veiligheid van Bondronat toegediend via een 1 uur durend infuus vergeleken met toediening via een 15 minuten durend infuus. Er werd geen verschil gezien in de indicatoren voor de nierfunctie. Het algemene bijwerkingprofiel van ibandroninezuur na toediening via een 15 minuten durend infuus was consistent met het bekende veiligheidsprofiel voor langere infusietijden en er werden geen nieuwe bevindingen gedaan met betrekking tot veiligheid die gerelateerd waren aan het gebruik van een infusietijd van 15 minuten.

Een infusietijd van 15 minuten werd niet bestudeerd in kankerpatiënten met een creatinineklaring van <50 ml/min.

Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2)

De veiligheid en werkzaamheid van Bondronat bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na een twee uur durende infusie van 2, 4 of 6 mg ibandroninezuur zijn de farmacokinetische parameters evenredig met de dosis.

Distributie

Na initiële systemische blootstelling bindt ibandroninezuur snel aan het bot of wordt uitgescheiden in de urine. Bij mensen is het klaarblijkelijke terminale verdelingsvolume ten minste 90 l en de hoeveelheid van de dosis die het bot bereikt wordt geschat op 40-50 % van de circulerende dosis. Eiwitbinding in humaan plasma is ongeveer 87 % bij therapeutische concentraties, waardoor interactie met andere geneesmiddelen als gevolg van substitutie onwaarschijnlijk is.

Biotransformatie

Er is geen bewijs dat ibandroninezuur bij dieren of mensen gemetaboliseerd wordt.

Eliminatie

Het bereik van waargenomen klaarblijkelijke halfwaardetijden is breed en afhankelijk van de dosis en assaygevoeligheid, maar de klaarblijkelijke terminale halfwaardetijd ligt in het algemeen tussen de 10 en 60 uur. Vroege plasmaspiegels dalen echter snel, waarbij 10 % van de piekwaarden bereikt worden binnen 3 en 8 uur na respectievelijk intraveneuze of orale toediening. Er werd geen systemische ophoping waargenomen wanneer ibandroninezuur intraveneus eenmaal iedere 4 weken gedurende 48 weken toegediend werd aan patiënten met gemetastaseerde botziekte.

De totale klaring van ibandroninezuur is laag met gemiddelde waarden tussen 84-160 ml/min. Nierklaring (ongeveer 60 ml/min bij gezonde postmenopauzale vrouwen) neemt 50-60 % van de totale klaring voor zijn rekening en is gerelateerd aan de creatinineklaring. Er wordt aangenomen dat het verschil tussen de klaarblijkelijk totale en renale klaring de opname door het bot weergeeft.

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

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Geslacht

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

Ras

Er is geen bewijs voor klinisch relevante interethnische verschillen tussen Aziaten en Kaukasiërs bij ibandroninezuur dispositie. Er is slechts een erg beperkt aantal gegevens beschikbaar bij patiënten van Afrikaanse herkomst.

Patiënten met verminderde nierfunctie

De blootstelling aan ibandroninezuur bij patiënten met een verschillende mate van verminderde nierfunctie is gerelateerd aan de creatinineklaring (CL_{cr}). Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (gemiddeld geschatte CL_{cr} = 21,2 ml/min), steeg de dosis-gecorrigeerde gemiddelde AUC_{0-24h} met 110% vergeleken met gezonde vrijwilligers. In de klinisch farmacologische trial WP18551 steeg na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 6 mg (15 minuten infusie), de gemiddelde AUC₀₋₂₄ met 14% en 86%, respectievelijk bij patiënten met mild (gemiddeld geschatte CL_{cr}=68,1 ml/min) en matig (gemiddeld geschatte CL_{cr}=41,2 ml/min) verminderde nierfunctie vergeleken met gezonde vrijwilligers (gemiddeld geschatte CL_{cr}=120 ml/min). De gemiddelde C_{max} was niet verhoogd bij patiënten met mild verminderde nierfunctie en nam met 12% toe bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie. Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een mild verminderde nierfunctie (CL_{cr} ≥50 en <80 ml/min). Bij patiënten met een matig (CL_{cr} ≥30 en <50 ml/min) of ernstig verminderde nierfunctie (CL_{cr} <30 ml/min) die behandeld worden voor de preventie van voorvallen betreffende het skelet bij borstkanker en botmetastasen, wordt een aanpassing van de dosis aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2)

Er zijn geen farmacokinetische gegevens voor ibandroninezuur bij patiënten die verminderde leverfunctie hebben. De lever speelt geen significante rol in de klaring van ibandroninezuur omdat het niet gemetaboliseerd wordt maar geklaard via uitscheiding via de nieren en door opname in het bot. Daarom zijn dosisaanpassingen niet noodzakelijk bij patiënten met verminderde leverfunctie. Bovendien is het onwaarschijnlijk dat hypoproteïnemie bij ernstige leverziekte leidt tot klinisch significante verhogingen in de vrije plasmaconcentraties aangezien eiwitbinding van ibandroninezuur ongeveer 87 % is bij therapeutische concentraties.

Ouderen (zie rubriek 4.2)

In een multivariantieanalyse werd niet gevonden dat leeftijd een onafhankelijke factor van een van de bestudeerde farmacokinetische parameters is. Omdat de nierfunctie daalt met de leeftijd is dit de enige factor waar rekening mee gehouden moet worden (zie paragraaf verminderde nierfunctie).

Pediatrie patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.1)

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Bondronat bij patiënten jonger dan 18 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden. Evenals bij andere bisfosfonaten, is vastgesteld dat de nier het primaire doelorgaan is met betrekking tot systemische toxiciteit.

Mutageniteit/ carcinogeniteit:

Er werd geen indicatie voor carcinogene potentie waargenomen. Testen voor genotoxiciteit onthulden geen bewijs voor genetische activiteit voor ibandroninezuur.

Reproductietoxiciteit:

Er werden geen aanwijzingen van directe foetale toxiciteit of teratogene effecten waargenomen voor ibandroninezuur bij intraveneus behandelde ratten en konijnen. In reproductiestudies bij ratten waar oraal werd toegediend, bestonden de effecten op de vruchtbaarheid uit een toename van pre-implantatieverlies bij doseringen van 1 mg/kg/dag en hoger. In reproductiestudies bij ratten waar intraveneus werd toegediend, verminderde ibandroninezuur het aantal spermatozoïden bij doseringen van 0,3 en 1 mg/kg/dag, verminderde vruchtbaarheid bij mannetjes bij 1 mg/kg/dag en bij vrouwtjes bij 1,2 mg/kg/dag. Bijwerkingen van ibandroninezuur in reproductietoxiciteit studies bij de rat waren degene die verwacht werden bij deze klasse van geneesmiddelen (bisfosfonaten). Ze omvatten een verminderd aantal van implantatieplaatsen, verstoring van de natuurlijke bevalling (dystocia), een verhoging van inwendige variaties (nierbekken urineleider syndroom) en tandafwijkingen bij F1 nakomelingen van ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Azijnzuur (99 %)
Natriumacetaat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Om eventuele onverenigbaarheden te vermijden, mag Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie uitsluitend worden verdund met een isotone oplossing van natriumchloride of van 5 % glucose.

Bondronat mag niet gemengd worden met calcium-bevattende oplossingen.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar
Na reconstitutie: 24 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities vóór reconstitutie.
Na reconstitutie: Bewaren bij 2°C - 8°C (in de koelkast).

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de gebruiksbewaartijden en omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zijn normalerwijze niet langer dan 24 uur bij 2°C - 8°C, tenzij reconstitutie onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bondronat wordt geleverd in verpakkingen van 1, 5 en 10 injectieflacons (6 ml glazen injectieflacons, type I glas met een broombutylrubberen stop). Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

In het milieu terechtkomen van geneesmiddelen moet worden geminimaliseerd.

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

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/012/011
EU/1/96/012/012
EU/1/96/012/013

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juni 1996

Datum van laatste verlenging: 25 juni 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Contraat voor oplossing voor infusie

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

Filmomhulde tabletten

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

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

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

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

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

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

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bondronat 2 mg concentraat voor oplossing voor infusie
ibandroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere injectieflacon bevat 2 mg ibandroninezuur (als natriummonohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumacetaat, natriumchloride, azijnzuur en water voor injecties. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik, voor infusie na verdunning

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities vóór reconstitutie. Na verdunnen is de bereide infuusoplossing stabiel gedurende 24 uur bij 2 °C– 8 °C (in een koelkast)

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

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

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

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

EU/1/96/012/004

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon

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

Bondronat 2 mg concentraat voor oplossing voor infusie
ibandroninezuur
i.v. gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bondronat 50 mg filmomhulde tabletten
ibandroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg ibandroninezuur (als natriummonohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De tabletten bevatten ook lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Niet op de tabletten zuigen of kauwen. De tabletten niet fijnmalen
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

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

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

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

EU/1/96/012/009: 28 filmomhulde tabletten
EU/1/96/012/010: 84 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

bondronat 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

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

Blister folie

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bondronat 50 mg filmomhulde tabletten
ibandroninezuur

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Ma
Di
Woe
Don
Vrij
Zat
Zon

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bondronat 6 mg concentraat voor oplossing voor infusie
ibandroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere injectieflacon bevat 6 mg ibandroninezuur (als natriummonohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumacetaat, natriumchloride, azijnzuur en water voor injecties. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon
5 injectieflacons
10 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik, voor infusie na verdunning

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities vóór reconstitutie. Na verdunnen is de bereide infuusoplossing stabiel gedurende 24 uur bij 2 °C – 8 °C (in een koelkast)

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

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

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

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

EU/1/96/012/011: 1 injectieflacon
EU/1/96/012/012: 5 injectieflacons
EU/1/96/012/013: 10 injectieflacons

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon

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

Bondronat 6 mg concentraat voor oplossing voor infusie
ibandroninezuur
i.v. gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Bondronat 2 mg concentraat voor oplossing voor infusie ibandroninezuur

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Bondronat bevat de werkzame stof ibandroninezuur. Dit behoort tot een groep geneesmiddelen die bisfosfonaten worden genoemd.

Bondronat wordt gebruikt bij volwassenen en is aan u voorgeschreven als u borstkanker heeft die zich heeft uitgezaaid naar uw botten (uitzaaiingen worden ook wel botmetastasen genoemd).

- Het helpt botbreuken (fracturen) te voorkomen.
- Het helpt andere botproblemen, waarbij operatie of radiotherapie noodzakelijk kunnen zijn, te voorkomen.

Bondronat kan ook worden voorgeschreven als u een verhoogd calciumgehalte in uw bloed heeft vanwege een tumor.

Bondronat werkt door het remmen van de hoeveelheid calcium die uit uw botten verloren gaat. Dit helpt het zwakker worden van uw botten te stoppen.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- u bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6
- u heeft lage calciumwaarden in uw bloed of u heeft dit ooit gehad.

U mag dit geneesmiddel niet toegediend krijgen als een van bovenstaande op u van toepassing is. Indien u niet zeker bent, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Bondronat gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Sinds het op de markt komen is een bijwerking genaamd 'osteonecrose van de kaak' (botschade in de kaak) zeer zelden gemeld bij patiënten die Bondronat krijgen tegen kanker-gerelateerde aandoeningen. Osteonecrose van de kaak kan ook optreden na het stoppen van de behandeling.

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

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

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

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

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

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

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- als u allergisch bent voor andere bisfosfonaten
- als u hoge of lage waarden van vitamine D, calcium of andere mineralen heeft
- als u nierproblemen heeft
- als u problemen heeft met uw hart en uw arts heeft aangeraden uw dagelijkse inname van vloeistoffen te beperken.

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

Als u een van de volgende verschijnselen krijgt, zoals kortademigheid/moeilijkheden met ademen, een strak gevoel in de keel, zwelling van de tong, duizeligheid, een gevoel van bewustzijnsverlies, roodheid of zwelling van het gezicht, uitslag op het lichaam, misselijkheid en overgeven, moet u direct uw arts of verpleegkundige waarschuwen (zie rubriek 4).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bondronat mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Bondronat nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is omdat Bondronat de wijze waarop andere geneesmiddelen werken kan beïnvloeden. Ook kunnen sommige andere geneesmiddelen de wijze waarop Bondronat werkt beïnvloeden.

In het bijzonder, vertel het uw arts of apotheker indien u een type antibioticum injectie ontvangt die ‘aminoglycoside’ wordt genoemd, zoals gentamicine. Dit is omdat aminoglycosiden en Bondronat beide de hoeveelheid calcium in uw bloed kunnen verlagen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Gebruik dan geen Bondronat. Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U mag rijden en machines bedienen, omdat het te verwachten is dat Bondronat geen of een verwaarloosbare invloed zal hebben op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen. Neem eerst contact op met uw arts als u een voertuig wilt besturen, machines of gereedschap wilt gebruiken.

Bondronat bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dit betekent dat het in wezen ‘natrium-vrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik van dit geneesmiddel

- Bondronat wordt meestal gegeven door een arts of ander medisch personeel met ervaring met de behandeling van kanker
- Het wordt gegeven als een infusie in uw ader.

Uw arts kan regelmatig bloedtesten uitvoeren terwijl u Bondronat gebruikt. Dit is om te controleren of u de juiste hoeveelheid van dit geneesmiddel ontvangt.

Hoeveel u moet gebruiken

Uw arts zal uitzoeken hoeveel Bondronat aan u toegediend zal worden afhankelijk van uw ziekte. Als u borstkanker heeft die uitgezaaid is naar uw botten, dan is de aanbevolen dosering 3 injectieflacons (6 mg) iedere 3-4 weken, als een infusie in uw ader gedurende ten minste 15 minuten. Als u een verhoogd calciumgehalte in uw bloed heeft vanwege een tumor, dan is de aanbevolen dosering een enkele toediening van 1 injectieflacon (2 mg) of 2 injectieflacons (4 mg), afhankelijk van de ernst van uw ziekte. Het geneesmiddel moet worden toegediend als een infusie in uw ader gedurende 2 uur. Een herhaalde dosis kan worden overwogen in het geval er onvoldoende respons is of wanneer uw ziekte opnieuw optreedt.

Uw arts kan uw dosis en duur van de intraveneuze infusie aanpassen indien u nierproblemen heeft.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Raadpleeg onmiddellijk een verpleegkundige of een arts indien u een van de volgende ernstige bijwerkingen ondervindt – u kunt urgente medische behandeling nodig hebben:

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

- aanhoudende oogpijn of oogontsteking
- pijn, zwakte of een onprettig gevoel in uw dij, heup of lies, die u niet eerder had. U heeft mogelijk vroege verschijnselen van een mogelijke, ongebruikelijke breuk van uw dijbeen.

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

- pijn of een zweer in uw mond of kaak. U heeft mogelijk vroege verschijnselen van ernstige kaakproblemen (necrose (dood botweefsel) in het kaakbot)

- neem contact op met uw arts als u oorpijn, uitscheiding uit het oor en/of een oorinfectie heeft. Dit kunnen tekenen van botschade in het oor zijn
- jeuk, zwelling van uw gezicht, lippen, tong en keel met ademhalingsmoeilijkheden. U kunt een ernstige, mogelijk levensbedreigende, allergische reactie hebben (zie rubriek 2)
- ernstige huidreacties.

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- astma-aanval.

Andere mogelijke bijwerkingen

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

- griepachtige verschijnselen, waaronder koorts, beven en rillen, zich ongemakkelijk voelen, vermoeidheid, botpijn en pijnlijke spieren en gewrichten. Deze verschijnselen verdwijnen doorgaans binnen enkele uren of dagen. Vertel het een verpleegkundige of arts indien de bijwerkingen hinderlijk worden of langer dan een paar dagen aanhouden
- stijging van de lichaamstemperatuur
- maag- of buikpijn, indigestie, misselijkheid, overgeven of diarree (dunne ontlasting)
- lage calcium- of fosfaatgehalten in uw bloed
- veranderingen in resultaten van uw bloedtesten, zoals Gamma GT of creatinine
- een hartprobleem dat ‘bundeltakblok’ wordt genoemd
- pijn in uw botten of spieren
- hoofdpijn, duizelig voelen, zwak voelen
- dorstig gevoel, zere keel, verandering in smaakervaring
- gezwollen benen of voeten
- gewrichtspijn, gewrichtsontsteking, of andere gewrichtsproblemen
- problemen met uw bijschildklier
- kneuzingen
- infecties
- een probleem met uw ogen dat ‘cataract’ of ‘staar’ wordt genoemd
- huidproblemen
- tandproblemen.

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

- beven of rillen
- uw lichaamstemperatuur wordt te laag (hypothermie)
- een aandoening die de bloedvaten in uw hersenen beïnvloedt, ‘cerebrovasculaire aandoening’ genaamd (beroerte of hersenbloeding)
- problemen met hart- en bloedsomloop (waaronder hartkloppingen, hartaanval, hypertensie (hoge bloeddruk) en spataderen)
- veranderingen in uw bloedcellen (anemie)
- een hoog gehalte alkalische fosfatase in uw bloed
- vochtophoping en zwelling (lymfoedeem)
- vocht in uw longen
- maagproblemen zoals buikgriep (gastro-enteritis) of ontsteking van het maagslijmvlies (gastritis)
- galstenen
- niet kunnen urineren, blaasontsteking (cystitis)
- migraine
- zenuwpijn, beschadigde zenuwwortel
- doofheid
- verhoogde gevoeligheid voor geluid, smaak, aanraking of veranderingen in reuk
- moeite met slikken
- mondzweren, gezwollen lippen (cheilitis), spruw
- jeuk of tintelende huid om uw mond

- pijn in het bekken, afscheiding, jeuk of pijn in de vagina
- een huidaangroei, goedaardig huidneoplasme genaamd
- geheugenverlies
- problemen met slapen, angstig voelen, emotionele instabiliteit of stemmingsveranderingen
- huiduitslag
- haarverlies
- pijn of verwonding op de injectieplaats
- gewichtsverlies
- niercyste (met vocht gevulde holte in de nieren).

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum
- Na oplossen is de oplossing voor infusie stabiel gedurende 24 uur bij 2°C - 8°C (in een koelkast)
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de oplossing niet helder is of deeltjes bevat.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ibandroninezuur. Eén injectieflacon met 2 ml van een concentraat voor oplossing voor infusie bevat 2 mg ibandroninezuur (als natriummonohydraat)
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, azijnzuur, natriumacetaat en water voor injecties.

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

Bondronat is een kleurloze, heldere oplossing. Bondronat wordt geleverd als verpakkingen met 1 injectieflacon (2 ml injectieflacon van type I glas met een broombutylrubberen stop).

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Dosering: Preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen

De aanbevolen dosis voor preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen is 6 mg intraveneus gegeven elke 3-4 weken. De dosis moet gedurende minstens 15 minuten via een infuus worden toegediend.

Patiënten met verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een mild verminderde nierfunctie (CLCr ≥ 50 en < 80 ml/min). Bij patiënten met een matig (CLCr ≥ 30 en < 50 ml/min) of ernstig verminderde nierfunctie (CLCr < 30 ml/min) die behandeld worden voor de preventie van voorvallen betreffende het skelet bij borstkanker en botmetastasen, moeten de volgende doseringsaanbevelingen worden gevolgd:

Creatinineklaring (ml/min)	Dosis	Infusievolume ¹ en infusietijd ²
≥ 50 CLCr < 80	6 mg (6 ml concentraat voor oplossing voor infusie)	100 ml gedurende 15 minuten
≥ 30 CLCr < 50	4 mg (4 ml concentraat voor oplossing voor infusie)	500 ml gedurende 1 uur
< 30	2 mg (2 ml concentraat voor oplossing voor infusie)	500 ml gedurende 1 uur

¹ 0,9% natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing

² Toediening iedere 3 tot 4 weken

Een infusietijd van 15 minuten werd niet onderzocht bij kankerpatiënten met een CLCr < 50 ml/min.

Dosering: Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie

Bondronat wordt over het algemeen toegediend in een ziekenhuisomgeving. De dosis wordt door de arts bepaald met inachtneming van de volgende factoren.

Voorafgaand aan behandeling met Bondronat moet de patiënt voldoende gerehydrateerd worden met 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride. Zowel de ernst van de hypercalciëmie als het type tumor moeten worden overwogen. Bij de meeste patiënten met ernstige hypercalciëmie (voor albumine-gecorrigeerd serumcalcium* ≥ 3 mmol/l of ≥ 12 mg/dl) zal 4 mg als enkele dosering voldoende zijn. Bij patiënten met een matige hypercalciëmie (voor albumine-gecorrigeerd serumcalcium < 3 mmol/l of < 12 mg/dl) is 2 mg een effectieve dosering. De hoogste dosis gebruikt in klinische studies was 6 mg, maar deze dosis heeft geen toegevoegde waarde qua werkzaamheid.

* NB: albumine-gecorrigeerde serumcalciumconcentraties worden als volgt berekend:

$$\text{albumine-gecorrigeerd serumcalcium (mmol/l)} = \text{serumcalcium (mmol/l)} - [0.02 \times \text{albumine (g/l)}] + 0.8$$

of

$$\text{albumine-gecorrigeerd serumcalcium (mg/dl)} = \text{serumcalcium (mg/dl)} + 0.8 \times [4 - \text{albumine (g/dl)}]$$

Voor het omrekenen van albumine-gecorrigeerd serumcalcium van mmol/l naar mg/dl dient men het met 4 te vermenigvuldigen.

In de meeste gevallen kan een verhoogde serumcalciumspiegel teruggebracht worden naar de normale waarde binnen 7 dagen. De mediane tijd tot terugval (herhaalde verhoging van voor albumine-gecorrigeerd serumcalcium tot boven 3 mmol/l) was 18-19 dagen voor de 2 mg en 4 mg doses. De mediane tijd tot terugval was 26 dagen bij een dosis van 6 mg.

Dosering en wijze van toediening

Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie moet worden toegediend als een intraveneuze infusie.

Voor dit doel wordt de inhoud van de injectieflacon als volgt gebruikt:

- Preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen - toegevoegd aan 100 ml isotone natriumchlorideoplossing of 100 ml 5% dextrose-oplossing en toegediend via een infuus gedurende minstens 15 minuten. Zie ook bovenstaande doseringsrubriek voor patiënten met verminderde nierfunctie.
- Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie - toegevoegd aan 500 ml isotone natriumchlorideoplossing of 500 ml 5% dextrose-oplossing en toegediend via een infuus gedurende 2 uur.

Let op:

Om mogelijke onverenigbaarheden te voorkomen, moet Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie alleen gemengd worden met isotone natriumchlorideoplossing of met 5% glucoseoplossing. Calcium-bevattende oplossingen mogen niet gemengd worden met Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie.

Verdunde oplossingen zijn voor eenmalig gebruik. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt.

Het wordt aanbevolen om het product onmiddellijk na verdunning te gebruiken (zie rubriek 5 van deze bijsluiters "Hoe bewaart u dit middel?").

Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie moet als intraveneus infuus worden toegediend. Er moet voorzichtigheid betracht worden om Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie niet intra-arterieel of paraveneus toe te dienen omdat dit tot weefselschade kan leiden.

Frequentie van toediening

Voor de behandeling van tumor-geïnduceerde hypercalciëmie wordt Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie meestal als eenmalige infusie toegediend.

Voor de preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen wordt de Bondronat infusie herhaald met tussenpozen van 3-4 weken.

Duur van de behandeling

Een beperkt aantal patiënten (50 patiënten) kreeg een tweede infusie toegediend voor hypercalciëmie. Herhaalde behandeling kan overwogen worden bij terugkerende hypercalciëmie of onvoldoende werkzaamheid.

Bij patiënten met borstkanker en botmetastasen moet Bondronat infusie elke 3-4 weken worden toegediend. In klinische studies is de behandeling voortgezet tot 96 weken.

Overdosering

Tot nu toe is er geen ervaring met acute vergiftiging door Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie. Aangezien zowel de nier als de lever doelwitorganen bleken te zijn voor toxiciteit in preklinische studies met hoge doseringen, moeten zowel de nier- als leverfunctie gecontroleerd worden.

Klinisch relevante hypocalciëmie (zeer lage serumcalciumwaarden) moet worden gecorrigeerd door intraveneuze toediening van calciumgluconaat.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Bondronat 50 mg filmomhulde tabletten Ibandroninezuur

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Wat is Bondronat en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Bondronat bevat de werkzame stof ibandroninezuur. Dit behoort tot een groep geneesmiddelen die bisfosfonaten worden genoemd.

Bondronat wordt gebruikt bij volwassenen en is aan u voorgeschreven als u borstkanker heeft die zich heeft uitgezaaid naar uw botten (uitzaaiingen worden ook wel metastasen genoemd).

- Het helpt botbreuken (fracturen) te voorkomen.
- Het helpt ook andere botproblemen, waarbij operatie of radiotherapie noodzakelijk kunnen zijn, te voorkomen.

Bondronat werkt door het remmen van de hoeveelheid calcium die uit uw botten verloren gaat. Dit helpt het zwakker worden van uw botten te stoppen.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- u bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6
- u heeft problemen met uw slokdarm (oesofagus), zoals vernauwing of moeite met slikken
- u bent niet in staat ten minste een uur lang (60 minuten) te staan of rechtop te zitten
- u heeft lage calciumwaarden in uw bloed of u heeft dit ooit gehad

Gebruik dit geneesmiddel niet als een van bovenstaande op u van toepassing is. Indien u niet zeker bent, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Bondronat gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Sinds het op de markt komen is een bijwerking genaamd ‘osteonecrose van de kaak’ (botschade in de kaak) zeer zelden gemeld bij patiënten die Bondronat krijgen tegen kanker-gerelateerde aandoeningen. Osteonecrose van de kaak kan ook optreden na het stoppen van de behandeling.

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

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

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

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

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

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

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u allergisch bent voor andere bisfosfonaten
- als u problemen heeft met slikken of met de spijsvertering
- als u een hoge of lage vitamine D waarde of van andere mineralen in het bloed heeft
- als u nierproblemen heeft

Irritatie, ontsteking of zweren van de slokdarm (oesophagus) kunnen voorkomen. Vaak gaan deze gepaard met symptomen als ernstige pijn op de borst, ernstige pijn bij het doorslikken van eten en/of drinken, ernstige misselijkheid of braken, vooral wanneer u geen vol glas water drinkt en/of wanneer u binnen een uur na inname van Bondronat gaat liggen. Als u deze symptomen krijgt, stop dan met de inname van Bondronat en neem direct contact op met uw arts (zie rubriek 3 en 4).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bondronat mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Bondronat nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is omdat Bondronat de wijze waarop andere geneesmiddelen werken kan beïnvloeden. Ook kunnen sommige andere geneesmiddelen de wijze waarop Bondronat werkt beïnvloeden.

In het bijzonder, vertel het uw arts of apotheker indien u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- supplementen die calcium, magnesium, ijzer of aluminium bevatten

- acetylsalicylzuur en niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, "NSAID's" genaamd, zoals ibuprofen of naproxen. Dit is omdat NSAID's en Bondronat beide de maag en darm kunnen irriteren
- een type antibioticum injectie die "aminoglycoside" wordt genoemd, zoals gentamicine. Dit is omdat aminoglycosiden en Bondronat beide de hoeveelheid calcium in uw bloed kunnen verlagen

Het gebruik van geneesmiddelen die het maagzuur verminderen, zoals cimetidine en ranitidine, kan de effecten van Bondronat licht verhogen.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Neem Bondronat niet in met voedsel of andere dranken dan water, omdat Bondronat minder effectief is als het met voedsel of drinken wordt ingenomen (zie rubriek 3).

Neem Bondronat in ten minste 6 uur nadat u voor het laatst iets gegeten, gedronken of andere geneesmiddelen of supplementen (bijv. producten die calcium (melk), aluminium, magnesium en ijzer bevatten) ingenomen heeft, behalve water. Wacht, nadat u uw tablet heeft ingenomen, ten minste 30 minuten. Daarna kunt u weer uw eerste voedsel en drinken nemen en andere geneesmiddelen of supplementen (zie rubriek 3).

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Gebruik dan geen Bondronat. Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U mag rijden en machines bedienen, omdat het te verwachten is dat Bondronat geen of een verwaarloosbare invloed zal hebben op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen. Neem eerst contact op met uw arts als u een voertuig wilt besturen, machines of gereedschap wilt gebruiken.

Bondronat bevat lactose

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

3. Hoe neemt u dit middel in?

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

Neem uw tablet in ten minste 6 uur nadat u voor het laatst iets gegeten, gedronken of andere geneesmiddelen of supplementen ingenomen heeft, behalve water. Water met een hoog gehalte aan calcium mag niet worden gebruikt. Als er een vermoeden is van een eventueel hoog gehalte aan calcium in het leidingwater (hard water), wordt het aangeraden om water uit een fles met een laag gehalte aan mineralen te gebruiken.

Uw arts kan regelmatig bloedtesten uitvoeren terwijl u Bondronat inneemt. Dit is om te controleren dat u de juiste hoeveelheid van dit geneesmiddel ontvangt.

Gebruik van dit geneesmiddel

Het is belangrijk dat u Bondronat op het juiste tijdstip en op de juiste wijze inneemt. Dit is omdat het irritatie, ontsteking of zweren in uw slokdarm (oesofagus) kan veroorzaken.

U kunt dit voorkomen door het volgende te doen:

- Neem uw tablet in zodra u wakker wordt, voordat u uw eerste voedsel, drank, andere geneesmiddelen of supplementen inneemt.

- Neem uw tablet met alleen een vol glas water (ongeveer 200 ml) in. Neem uw tablet niet met een andere drank dan water in.
- Slik de tablet in zijn geheel in. Kauw, zuig of vermaal de tablet niet. Laat de tablet niet in uw mond oplossen.
- Wacht ten minste 30 minuten nadat u uw tablet heeft genomen. Daarna kunt u uw eerste eten en drinken innemen en andere geneesmiddelen of supplementen gebruiken.
- Blijf rechtop (zitten of staan) terwijl u uw tabletten neemt en gedurende een uur (60 minuten) daarna. Anders kan een deel van het geneesmiddel weer in uw slokdarm (oesofagus) terugkomen.

Hoeveel moet u innemen?

De gebruikelijke dosering van Bondronat is 1 tablet per dag. Als u matige nierproblemen heeft, kan uw arts de dosering verminderen naar 1 tablet om de dag. Als u ernstige nierproblemen heeft, kan uw arts uw dosering verminderen naar 1 tablet per week.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel tabletten inneemt, raadpleeg onmiddellijk een arts of ga naar het ziekenhuis. Drink een vol glas melk voordat u gaat. Laat uzelf niet overgeven. Ga niet liggen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u dagelijks een tablet inneemt, sla dan de gemiste dosis volledig over. Vervolg als gebruikelijk op de volgende dag. Indien u een tablet om de dag of iedere week inneemt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Blijf Bondronat innemen zolang uw arts u dit aangeeft. Dit is omdat het geneesmiddel alleen zal werken als het de gehele tijd wordt ingenomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Stop het gebruik van Bondronat en raadpleeg onmiddellijk een verpleegkundige of arts indien u een van de volgende ernstige bijwerkingen ondervindt – u kunt urgente medische behandeling nodig hebben:

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

- misselijk zijn, brandend maagzuur en ongemak tijdens het slikken (ontsteking van uw slokdarm)

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

- ernstige maagpijn. Dit kan een teken zijn van een zweer in het eerste deel van de darmen (twaalfvingerige darm) die aan het bloeden is, of van een ontsteking van uw maag (gastritis)

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

- aanhoudende oogpijn of oogontsteking
- pijn, zwakte of een onprettig gevoel in uw dij, heup of lies, die u niet eerder had. U heeft mogelijk vroege verschijnselen van een mogelijke, ongebruikelijke breuk van uw dijbeen

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

- pijn of een zweer in uw mond of kaak. U heeft mogelijk vroege verschijnselen van ernstige kaakproblemen (necrose (dood botweefsel) in het kaakbot)

- neem contact op met uw arts als u oorpijn, uitscheiding uit het oor en/of een oorinfectie heeft. Dit kunnen tekenen van botschade in het oor zijn
- jeuk, zwelling van uw gezicht, lippen, tong en keel met ademhalingsmoeilijkheden. U kunt een ernstige, mogelijk levensbedreigende, allergische reactie hebben op het geneesmiddel
- ernstige huidreacties

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- astma-aanval

Andere mogelijke bijwerkingen

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

- maagpijn, indigestie
- laag calciumgehalte in uw bloed
- gevoel van zwakte

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

- pijn op de borst
- jeuk of tintelende huid (paresthesie)
- griepachtige symptomen, een algemeen gevoel van onwel zijn of pijn
- droge mond, vreemde smaak in uw mond of problemen met slikken
- bloedarmoede (anemie)
- hoge waarden van ureum of hoge waarden van bijschildklierhormoon in uw bloed

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ibandroninezuur. Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg ibandroninezuur (natriummonohydraat).

De andere stoffen in dit middel zijn:

- tablet kern: lactosemonohydraat, povidon, microkristallijne cellulose, crospovidon, gezuiverd stearinezuur, colloïdaal watervrij siliciumdioxide.
- tabletomhulsel: hypromellose, titaniumdioxide (E 171), talk, macrogol 6000.

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

De filmomhulde tabletten hebben een langwerpige vorm en een witte tot gebroken witte kleur. L2/IT is er in gegraveerd. Ze zijn beschikbaar in verpakkingen van 28 en 84 tabletten. Het kan zijn dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

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

Fabrikant

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

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

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Bondronat 6 mg concentraat voor oplossing voor infusie ibandroninezuur

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Bondronat bevat de werkzame stof ibandroninezuur. Dit behoort tot een groep geneesmiddelen die bisfosfonaten worden genoemd.

Bondronat wordt gebruikt bij volwassenen en is aan u voorgeschreven als u borstkanker heeft die zich heeft uitgezaaid naar uw botten (uitzaaiingen worden ook wel metastasen genoemd).

- Het helpt botbreuken (fracturen) te voorkomen.
- Het helpt andere botproblemen, waarbij operatie of radiotherapie noodzakelijk kunnen zijn, te voorkomen.

Bondronat kan ook worden voorgeschreven als u een verhoogd calciumgehalte in uw bloed heeft vanwege een tumor.

Bondronat werkt door het remmen van de hoeveelheid calcium die uit uw botten verloren gaat. Dit helpt het zwakker worden van uw botten te stoppen.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- u bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6
- u heeft lage calciumwaarden in uw bloed of u heeft dit ooit gehad.

U mag dit geneesmiddel niet toegediend krijgen als een van bovenstaande punten op u van toepassing is. Indien u niet zeker bent, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Bondronat gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Sinds het op de markt komen is een bijwerking genaamd 'osteonecrose van de kaak' (botschade in de kaak) zeer zelden gemeld bij patiënten die Bondronat krijgen tegen kanker-gerelateerde aandoeningen. Osteonecrose van de kaak kan ook optreden na het stoppen van de behandeling.

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

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

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

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

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

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

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- als u allergisch bent voor andere bisfosfonaten
- als u hoge of lage waarden heeft van vitamine D, calcium of andere mineralen heeft
- als u nierproblemen heeft
- als u problemen heeft met uw hart en uw arts heeft u aangeraden om uw dagelijkse inname van vloeistoffen te beperken.

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

Als u een van de volgende verschijnselen krijgt, zoals kortademigheid/moeilijkheden met ademen, een strak gevoel in de keel, zwelling van de tong, duizeligheid, een gevoel van bewustzijnsverlies, roodheid of zwelling van het gezicht, uitslag op het lichaam, misselijkheid en overgeven, moet u direct uw arts of verpleegkundige waarschuwen (zie rubriek 4).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bondronat mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Bondronat nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is omdat Bondronat de wijze waarop andere geneesmiddelen werken kan beïnvloeden. Ook kunnen sommige andere geneesmiddelen de wijze waarop Bondronat werkt beïnvloeden.

In het bijzonder, vertel het uw arts of apotheker indien u een type antibioticum injectie ontvangt die "aminoglycoside" wordt genoemd, zoals gentamicine. Dit is omdat aminoglycosiden en Bondronat beiden de hoeveelheid calcium in uw bloed kunnen verlagen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Gebruik dan geen Bondronat. Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U mag rijden en machines bedienen, omdat het te verwachten is dat Bondronat geen of een verwaarloosbare invloed zal hebben op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen. Neem eerst contact op met uw arts als u een voertuig wilt besturen, machines of gereedschap wilt gebruiken.

Bondronat bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dit betekent dat het in wezen ‘natrium-vrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik van dit geneesmiddel

- Bondronat wordt meestal gegeven door een arts of ander medisch personeel met ervaring met de behandeling van kanker.
- Het wordt gegeven als een infusie in uw ader.

Uw arts kan regelmatig bloedtesten uitvoeren terwijl u Bondronat gebruikt. Dit is om te controleren of u de juiste hoeveelheid van dit geneesmiddel ontvangt.

Hoeveel u moet gebruiken

Uw arts zal uitzoeken hoeveel Bondronat aan u toegediend zal worden afhankelijk van uw ziekte. Uw arts kan uw dosering aanpassen als u nierklachten heeft.

Als u borstkanker heeft die uitgezaaid is naar uw botten, dan is de aanbevolen dosering 1 injectieflacon (6 mg) iedere 3-4 weken, als een infusie in uw ader gedurende tenminste 15 minuten.

Als u een verhoogd calciumgehalte in uw bloed heeft vanwege een tumor, dan is de aanbevolen dosering een enkele toediening van 2 mg of 4 mg, afhankelijk van de ernst van uw ziekte. Het geneesmiddel moet worden toegediend als een infusie in uw ader gedurende 2 uur. Een herhaalde dosis kan worden overwogen in het geval er onvoldoende respons is of wanneer uw ziekte opnieuw optreedt.

Uw arts kan uw dosis en duur van de intraveneuze infusie aanpassen indien u nierproblemen heeft.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Raadpleeg onmiddellijk een verpleegkundige of een arts indien u een van de volgende ernstige bijwerkingen ondervindt – u kunt urgente medische behandeling nodig hebben:

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

- aanhoudende oogpijn of oogontsteking
- pijn, zwakte of een onprettig gevoel in uw dij, heup of lies, die u niet eerder had. U heeft mogelijk vroege verschijnselen van een mogelijke, ongebruikelijke breuk van uw dijbeen.

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

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

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- astma-aanval.

Andere mogelijke bijwerkingen

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

- griepachtige verschijnselen, waaronder koorts, beven en rillen, zich ongemakkelijk voelen, vermoeidheid, botpijn en pijnlijke spieren en gewrichten. Deze verschijnselen verdwijnen doorgaans binnen enkele uren of dagen. Vertel het een verpleegkundige of arts indien de bijwerkingen hinderlijk worden of langer dan een paar dagen aanhouden
- stijging van de lichaamstemperatuur
- maag- of buikpijn, indigestie, misselijkheid, overgeven of diarree (dunne ontlasting)
- lage calcium- of fosfaatgehalten in uw bloed
- veranderingen in resultaten van uw bloedtesten, zoals Gamma GT of creatinine
- een hartprobleem dat ‘bundeltakblok’ wordt genoemd
- pijn in uw botten of spieren
- hoofdpijn, duizelig voelen, zwak voelen
- dorstig gevoel, zere keel, verandering in smaakervaring
- gezwollen benen of voeten
- gewrichtspijn, gewrichtsontsteking, of andere gewrichtsproblemen
- problemen met uw bijnier
- kneuzingen
- infecties
- een probleem met uw ogen dat ‘cataract’ of ‘staar’ wordt genoemd
- huidproblemen
- tandproblemen.

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

- beven of rillen
- uw lichaamstemperatuur wordt te laag (hypothermie)
- een aandoening die de bloedvaten in uw hersenen beïnvloedt, ‘cerebrovasculaire aandoening’ genaamd (beroerte of hersenbloeding)
- problemen met hart- en bloedsomloop (waaronder hartkloppingen, hartaanval, hypertensie (hoge bloeddruk) en spataderen)
- veranderingen in uw bloedcellen (anemie)
- een hoog gehalte alkalische fosfatase in uw bloed
- vochtophoping en zwelling (lymfoedeem)
- vocht in uw longen
- maagproblemen zoals buikgriep (gastro-enteritis) of ontsteking van het maagslijmvlies (gastritis)
- galstenen
- niet kunnen urineren, blaasontsteking (cystitis)
- migraine
- zenuwpijn, beschadigde zenuwwortel

- doofheid
- verhoogde gevoeligheid voor geluid, smaak, aanraking of veranderingen in reuk
- moeite met slikken
- mondzweren, gezwollen lippen (cheilitis), spruw
- jeuk of tintelende huid om uw mond
- pijn in het bekken, afscheiding, jeuk of pijn in de vagina
- een huidangroei, goedaardig huidneoplasme genaamd
- geheugenverlies
- problemen met slapen, angstig voelen, emotionele instabiliteit of stemmingsveranderingen
- huiduitslag
- haarverlies
- pijn of verwonding op de injectieplaats
- gewichtsverlies
- niercyste (met vocht gevulde holte in de nieren).

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum
- Na oplossen is de oplossing voor infusie stabiel gedurende 24 uur bij 2°C - 8°C (in een koelkast)
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de oplossing niet helder is of deeltjes bevat.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ibandroninezuur. Eén injectieflacon met 6 ml van een concentraat voor oplossing voor infusie bevat 6 mg ibandroninezuur (als natriummonohydraat)
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, azijnzuur, natriumacetaat en water voor injecties.

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

Bondronat is een kleurloze, heldere oplossing. Bondronat wordt geleverd als verpakkingen met 1, 5 en 10 injectieflacons (6 ml injectieflacon van type I glas met een broombutylrubberen stop). Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Dosering: Preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen

De aanbevolen dosis voor preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen is 6 mg intraveneus gegeven iedere 3-4 weken. De dosis moet gedurende minstens 15 minuten via een infuus worden toegediend.

Patiënten met verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een mild verminderde nierfunctie (CLCr ≥ 50 en < 80 ml/min). Bij patiënten met een matig (CLCr ≥ 30 en < 50 ml/min) of ernstig verminderde nierfunctie (CLCr < 30 ml/min) die behandeld worden voor de preventie van voorvallen betreffende het skelet bij borstkanker en botmetastasen, moeten de volgende doseringsaanbevelingen te worden gevolgd:

Creatinineklaring (ml/min)	Dosis	Infusievolume ¹ en infusietijd ²
≥ 50 CLCr < 80	6 mg (6 ml concentraat voor oplossing voor infusie)	100 ml gedurende 15 minuten
≥ 30 CLCr < 50	4 mg (4 ml concentraat voor oplossing voor infusie)	500 ml gedurende 1 uur
< 30	2 mg (2 ml concentraat voor oplossing voor infusie)	500 ml gedurende 1 uur

¹ 0,9% natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing

² Toediening iedere 3 tot 4 weken

Een infusietijd van 15 minuten werd niet onderzocht bij kankerpatiënten met een CLCr < 50 ml/min.

Dosering: Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie

Bondronat wordt over het algemeen toegediend in een ziekenhuisomgeving. De dosis wordt door de arts bepaald met inachtneming van de volgende factoren.

Voorafgaand aan behandeling met Bondronat moet de patiënt voldoende gerehydrateerd worden met 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride. Zowel de ernst van de hypercalciëmie als het type tumor moeten worden overwogen. Bij de meeste patiënten met ernstige hypercalciëmie (voor albumine-gecorrigeerd serumcalcium* ≥ 3 mmol/l of ≥ 12 mg/dl) zal 4 mg als enkele dosering voldoende zijn. Bij patiënten met een matige hypercalciëmie (voor albumine-gecorrigeerd serumcalcium < 3 mmol/l of < 12 mg/dl) is 2 mg een effectieve dosering. De hoogste dosis gebruikt in klinische studies was 6 mg, maar deze dosis heeft geen toegevoegde waarde qua werkzaamheid.

* NB: albumine-gecorrigeerde serumcalciumconcentraties worden als volgt berekend:

$$\begin{aligned} \text{albumine-gecorrigeerd serumcalcium (mmol/l)} &= \text{serumcalcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumine (g/l)}] + 0,8 \\ &\text{of} \\ \text{albumine-gecorrigeerd serumcalcium (mg/dl)} &= \text{serumcalcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumine (g/dl)}] \end{aligned}$$

Voor het omrekenen van albumine-gecorrigeerd serumcalcium van mmol/l naar mg/dl moet men het met 4 vermenigvuldigen.

In de meeste gevallen kan een verhoogde serumcalciumspiegel teruggebracht worden naar de normale waarde binnen 7 dagen. De mediane tijd tot terugval (herhaalde verhoging van voor albumine-gecorrigeerd serumcalcium tot boven 3 mmol/l) was 18-19 dagen voor de 2 mg en 4 mg doses. De mediane tijd tot terugval was 26 dagen bij een dosis van 6 mg.

Dosering en wijze van toediening

Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie moet worden toegediend als een intraveneuze infusie.

Voor dit doel wordt de inhoud van de injectieflacon als volgt gebruikt:

- Preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen toegevoegd aan 100 ml isotone natriumchlorideoplossing of 100 ml 5% dextrose-oplossing en toegediend via een infuus gedurende minstens 15 minuten. Zie ook bovenstaande doseringsrubriek voor patiënten met verminderde nierfunctie
- Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie - toegevoegd aan 500 ml isotone natriumchlorideoplossing of 500 ml 5% dextrose-oplossing en toegediend via een infuus gedurende 2 uur.

Let op:

Om mogelijke onverenigbaarheden te voorkomen, moet Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie alleen gemengd worden met isotone natriumchlorideoplossing of met 5% glucoseoplossing. Calcium bevattende oplossingen mogen niet gemengd worden met Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie.

Verdunde oplossingen zijn bestemd voor eenmalig gebruik. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes moeten gebruikt worden.

Het wordt aanbevolen om het product onmiddellijk na verdunning te gebruiken (zie rubriek 5 van deze bijsluiter "Hoe bewaart u dit middel?").

Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie moet als intraveneus infuus worden toegediend. Er moet voorzichtigheid betracht worden om Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie niet intra-arterieel of paraveneus toe te dienen omdat dit tot weefselschade kan leiden.

Frequentie van toediening

Voor de behandeling van tumor-geïnduceerde hypercalciëmie wordt Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie meestal als eenmalige infusie toegediend.

Voor de preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen wordt de Bondronat infusie herhaald met tussenpozen van 3-4 weken.

Duur van de behandeling

Een beperkt aantal patiënten (50 patiënten) kreeg een tweede infusie toegediend voor hypercalciëmie. Herhaalde behandeling kan overwogen worden bij terugkerende hypercalciëmie of onvoldoende werkzaamheid.

Bij patiënten met borstkanker en botmetastasen moet Bondronat infusie iedere 3-4 weken worden toegediend. In klinische studies is de behandeling voortgezet tot 96 weken.

Overdosering

Tot nu toe is er geen ervaring met acute vergiftiging door Bondronat concentraat voor oplossing voor infusie. Aangezien zowel de nier als de lever doelwitorganen bleken te zijn voor toxiciteit in preklinische studies met hoge doseringen, moeten zowel de nier- als leverfunctie gecontroleerd worden.

Klinisch relevante hypocalciëmie (zeer lage serumcalciumwaarden) moet worden gecorrigeerd door intraveneuze toediening van calciumgluconaat.