

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bondronat 2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med 2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 2 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.  
Klar, färglös lösning

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Bondronat är indicerat till vuxna för:

- Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, skelettkomplikationer som kräver strålning eller kirurgi) hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser
- Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi med eller utan metastaser.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Bipacksedeln och påminnelsekortet ska ges till patienter som behandlas med Bondronat.

Behandling med Bondronat bör endast initieras av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

#### Dosering

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser ("metastasorsakade skelettskador")

Den rekommenderade dosen vid metastasorsakade skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser är 6 mg givet intravenöst var 3:e till 4:e vecka. Dosen ska ges som en infusion under åtminstone 15 minuter.

En kortare infusionstid (dvs. 15 minuter) ska bara användas till patienter med normal njurfunktion eller mildt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data för användning av en kortare infusionstid hos patienter med kreatininclearance mindre än 50 ml/min. Förskrivare bör ta hänsyn till avsnittet *Patienter med nedsatt njurfunktion* (se avsnitt 4.2) för att få doserings- och administreringsrekommendationer för denna patientgrupp.

#### Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi

Före behandling med Bondronat skall patienten rehydreras adekvat med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. Hyperkalcemins svårighetsgrad såväl som tumörtyp skall tas i beaktande. Patienter med osteolytiska benmetastaser kräver i allmänhet lägre doser än patienter med humoral hyperkalcemi. Hos de flesta patienter med allvarlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium\*  $\geq 3$  mmol/l eller  $\geq 12$  mg/dl) är en engångsdos på 4 mg tillräcklig. Hos patienter med

måttlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium < 3 mmol/l eller < 12 mg/dl) är 2 mg en effektiv dos. Den högsta dosen som användes i kliniska prövningar var 6 mg men denna dos ger inga ytterligare fördelar vad gäller effekt.

\*Notera att koncentrationerna av albuminkorrigerat serumkalcium beräknas enligt följande:

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

**Eller**

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

För att konvertera albuminkorrigerat serumkalcium i mmol/l till mg/dl multiplicera med 4.

Vanligtvis kan en förhöjd serumkalciumnivå sänkas till normal nivå inom 7 dagar. Mediantiden till återfall (förnyad ökning av serumalbuminkorrigerat serumkalcium mer än 3 mmol/l) var 18-19 dagar med doser på 2 mg och 4 mg. Mediantiden till återfall var 26 dagar med en dos på 6 mg.

Ett begränsat antal patienter (50 patienter) har fått en andra infusion för hyperkalcemi. Upprepad behandling kan övervägas vid recidiverande hyperkalcemi eller vid otillräcklig effekt.

Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning ska administreras som en intravenös infusion under 2 timmar.

#### Särskilda populationer

##### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

##### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

För patienter med mild njurfunktionsnedsättning ( $Cl_{kr} \geq 50$  och  $< 80$  ml/min) behövs ingen dosanpassning. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning ( $Cl_{kr} \geq 30$  och  $< 50$  ml/min) eller grav njurfunktionsnedsättning ( $Cl_{kr} < 30$  ml/min) bör följande doseringsrekommendationer följas vid förebyggande behandling av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser (se avsnitt 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dos	Infusionsvolym <sup>1</sup> och tid <sup>2</sup>
$\geq 50$ $Cl_{kr} < 80$	6 mg (6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	100 ml på 15 minuter
$\geq 30$ $Cl_{kr} < 50$	4 mg (4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme
$< 30$	2 mg (2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme

<sup>1</sup> 0,9% natriumkloridlösning eller 5% glukoslösning

<sup>2</sup> Administrering var 3:e till 4:e vecka

En infusionstid på 15 minuter har inte studerats hos cancerpatienter med  $Cl_{kr} < 50$  ml/min.

##### *Äldre personer (>65 år)*

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

##### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt av Bondronat hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1 och avsnitt 5.2).

## Administreringssätt

För intravenös administrering.

Innehållet i injektionsflaskan ska användas enligt följande:

- Förebyggande av skelettrelaterade händelser – löses i 100 ml isoton natriumkloridlösning eller 100 ml 5 % glukoslösning och infunderas under minst 15 minuter. Se även doseringsavsnittet ovan för patienter med nedsatt njurfunktion.
- Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi – löses i 500 ml isoton natriumkloridlösning eller 500 ml 5 % glukoslösning och infunderas under 2 timmar.

Endast för engångsbruk. Endast klar lösning utan partiklar ska användas.

Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning ska ges som intravenös infusion. Försiktighet måste iakttas så att Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning inte administreras via intraarteriell eller extravasal administrering eftersom detta kan leda till vävnadsskador.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hypokalcemi.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Patienter med störningar av skelett- och mineralmetabolismen

Hypokalcemi och andra störningar av skelett- och mineralmetabolismen bör behandlas effektivt innan behandling av metastasorsakade skelettskador med Bondronat påbörjas.

Det är viktigt att alla patienter har ett tillräckligt intag av kalcium och vitamin D. Patienter bör få tillägg av kalcium och/eller D-vitamin om kostintaget är otillräckligt.

#### Anafylaktisk reaktion/chock

Fall av anafylaktisk reaktion/chock, inkluderande fatala händelser, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

Adekvat medicinskt stöd och övervakningsmetoder ska finnas till hands vid administrering av Bondronat intravenös injektion. Om anafylaktiska reaktioner eller andra allvarliga överkänslighetsreaktioner/allergiska reaktioner inträffar ska injektionen omedelbart avbrytas och lämplig behandling sättas in.

#### Osteonekros i käken

Osteonekros i käken (ONJ) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsintroduktionen hos patienter som fått Bondronat för onkologiska indikationer (se avsnitt 4.8).

Start av behandling eller ny behandlingsomgång bör senareläggas hos patienter med oläkta öppna mjukdellesioner i munnen.

En tandundersökning med förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med Bondronat påbörjas hos patienter med samtidiga riskfaktorer.

Följande riskfaktorer bör beaktas vid bedömning av patientens risk att utveckla ONJ:

- Potensen av läkemedlet som hämmar benresorptionen (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk vid parenteral administrering) och kumulativ dos av benresorptionsbehandling
- Cancer, komorbida tillstånd (t.ex. anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling av huvud och hals

- Dålig munhygien, parodontal sjukdom, dåligt passande tandprotes, tidigare tandsjukdomar, invasiva tandingrepp t.ex. tandextraktioner

Alla patienter bör uppmuntras att hålla god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och omedelbart rapportera eventuella orala symtom såsom tandlossning, smärta eller svullnad, eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med Bondronat. Under behandling bör invasiva tandingrepp endast utföras efter noggrant övervägande och undvikas i nära anslutning till administrering av Bondronat.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör utarbetas i nära samarbete mellan den behandlande läkaren och en tandläkare eller käkkirurg med expertis om ONJ. Tillfälligt behandlingssuppehåll med Bondronat bör övervägas till dess att tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer om möjligt har begränsats.

#### Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

#### Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats.

Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

Kliniska studier har inte gett några belägg för att långtidsbehandling med Bondronat försämrar njurfunktionen. Dock rekommenderas att njurfunktion, serumkalcium, fosfat och magnesiumnivåer kontrolleras hos patienter som behandlas med Bondronat (se avsnitt 4.2).

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Då kliniska data saknas kan dosrekommendationer ej ges för patienter med allvarlig leverinsufficiens (se avsnitt 4.2).

#### Patienter med nedsatt hjärtfunktion

Övervätskning bör undvikas hos patienter med risk för hjärtsvikt.

#### Patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater.

#### Hjälpämnen med känd effekt

Bondronat är näst intill natriumfritt.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabola interaktioner anses inte troliga då ibandronatsyra inte hämmar de huvudsakliga humana P450 isoenzymerna i levern och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor (se avsnitt 5.2). Ibandronatsyra elimineras enbart genom renal utsöndring och genomgår ingen biotransformering.

Försiktighet tillrådes när bisfosfonater ges tillsammans med aminoglykosider, då båda substanserna kan ge långvarig sänkning av serumkalciumnivåerna. Man bör också vara uppmärksam på eventuell samtidig förekomst av hypomagnesemi.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Det finns inte tillräckligt med data avseende behandling av gravida kvinnor med ibandronatsyra. Studier på råttor har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. Bondronat ska därför inte användas under graviditet.

##### Amning

Det är inte känt om ibandronatsyra passerar över i bröstmjolk. Studier på lakterande råttor har visat på låga nivåer av ibandronatsyra i mjölken efter intravenös administrering. Bondronat ska inte användas vid amning.

##### Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av ibandronatsyra på människa. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten. I studier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten vid höga dagliga doser (se avsnitt 5.3).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mot bakgrund av den farmakodynamiska och farmakokinetiska profilen och rapporterade biverkningar, förväntas att Bondronat har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste rapporterade biverkningarna är anafylaktisk reaktion/chock, atypiska femurfrakturer, osteonekros i käken och okulär inflammation (se under "Beskrivning av utvalda biverkningar" och avsnitt 4.4).

Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi är oftast associerad med en förhöjning av kroppstemperaturen. En sänkning av serumkalciumnivån under normal nivå (hyperkalcemi) rapporteras mer sällan. I de flesta fall krävs ingen specifik behandling och symtomen avtar efter några timmar/dagar.

Vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och benmetastaser associerades behandlingen oftast med asteni följt av förhöjd kroppstemperatur och huvudvärk.

##### Biverkningar i tabellform

I tabell 1 visas biverkningar från den pivotala fas III-prövningen (behandling av tumörinducerad hyperkalcemi: 311 patienter behandlade med Bondronat 2 mg eller 4 mg; förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och benmetastaser: 152 patienter behandlade med Bondronat 6 mg), och från erfarenheter efter godkännandet för försäljning.

Biverkningarna visas enligt MedDRAs klassificering av organsystem och frekvenskategori.

Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $>1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta

(< 1/10 000) ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1 Biverkningar rapporterade vid intravenös administrering av Bondronat**

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Infektioner och infestationer</b>	Infektion	Cystit, vaginit, oral candida-infektion			
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade</b>		Benign hudneoplasm			
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Anemi, bloddyskrasi			
<b>Immunsystemet</b>				Överkänslighet†, bronkospasm†, angioödem†, anafylaktisk reaktion/chock†**	Astma-exacerbation
<b>Endokrina systemet</b>	Parathyroidea-störning				
<b>Metabolism och nutrition</b>	Hypokalcemi**	Hypofosfatemi			
<b>Psykiska störningar</b>		Sömnrubbingar, oro, känslomässig instabilitet			
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk, yrsel, dysgeusi (smakrubbing)	Cerebrovaskulär sjukdom, nervrotskada, amnesi, migrän, neuralgi, hypertoni, hyperestesi, parestesi runt munnen, onormal luktförnimmelse			
<b>Ögon</b>	Katarakt		Okulära inflammationer†**		
<b>Öron och balansorgan</b>		Dövhet			
<b>Hjärtat</b>	Grenblock	Myokardiell ischemi, kardiovaskulär sjukdom, palpitationer			

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Faryngit	Lungödem, väsande andningsljud (stridor)			
<b>Magtarmkanalen</b>	Diarré, kräkningar, dyspepsi, gastrointestinal smärta, tandpåverkan	Gastroenterit, gastrit, munsår, dysfagi, keilit			
<b>Lever och gallvägar</b>		Gallsten (kolelitis)			
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Hudpåverkan, ekkymos	Utslag, alopeci		Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bullös dermatit†	
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Artros, myalgia, artralgi, ledbesvär, skelettsmärta		Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer†	Osteonekros i käken†** Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning) †	
<b>Njuror och urinvägar</b>		Urinretention, renal cista			
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>		Smärta i bäckenet			
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Pyrexia, influensaliknande sjukdom**, perifert ödem, asteni, överdriven törst	Hypotermi			
<b>Undersökningar</b>	Förhöjt gamma-GT, förhöjt kreatinin	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, viktnedgång			
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>		Skada, smärta vid injektionsstället			

\*\*Se ytterligare information nedan.

†Identifierad efter godkännandet för försäljning.



## Beskrivning av utvalda biverkningar

### Hypokalcemi

Reducerad utsöndring av kalcium via njurarna kan åtföljas av en minskning av serumfosfatnivåerna, som inte föranleder terapeutiska åtgärder. Serumkalciumnivån kan sjunka till hypokalcemiska värden.

### Influensaliknande sjukdom

Ett influensaliknande syndrom med feber, frossbrytningar, skelett-och/eller muskelvärksliknande smärta har inträffat. Vanligtvis krävdes ingen särskild behandling och symtomen avtog efter några timmar/dagar.

### Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har rapporterats, i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption såsom ibandronatsyra (se avsnitt 4.4). Fall av ONJ har rapporterats efter marknadsintroduktionen av ibandronatsyra.

### Okulära inflammationer

Okulära inflammationer såsom uveit, episklerit och sklerit har rapporterats vid användning av ibandronatsyra. I några fall upphörde dessa händelser först efter att behandlingen med ibandronatsyra hade satts ut.

### Anafylaktisk reaktion/chock

Fall av anafylaktisk reaktion/chock, inkluderande fatala händelser, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

För närvarande finns ingen erfarenhet av akut förgiftning med Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning. Eftersom både njurar och lever befanns vara målorgan i prekliniska toxicitetsstudier med höga doser, bör njur- och leverfunktion övervakas. Kliniskt relevant hypokalcemi bör korrigeras genom intravenös administrering av kalciumglukonat.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA06.

Ibandronatsyra tillhör gruppen bisfosfonatföreningar vilka verkar specifikt på ben. Grunden för deras selektiva verkan i benvävnad ligger i bisfosfonaternas höga affinitet för benmineral. Bisfosfonater verkar genom att inhibera osteoklasternas aktivitet, men den exakta mekanismen är fortfarande oklar.

*In vivo* förhindrar ibandronatsyra experimentellt inducerad nedbrytning av benvävnad, vilken orsakats av upphörd gonadfunktion, retinoider, tumörer eller tumörextrakt. Inhibering av endogen benresorption har även dokumenterats genom kinetikstudier med <sup>45</sup>Ca och genom frisättning av radioaktivt märkt tetracyclin som först inkorporerats i skelettet.

Vid doser avsevärt högre än de farmakologiskt effektiva doserna hade ibandronatsyra ingen effekt på benmineralisering.

Benresorption vid malign sjukdom karakteriseras av överdriven benresorption som inte balanseras av tillräcklig nybildning av ben. Ibandronatsyra inhiberar selektivt osteoklastisk aktivitet, vilket minskar benresorptionen och därigenom minskar skelettkomplikationer orsakade av den maligna sjukdomen.

#### Kliniska studier vid behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi

Kliniska studier på hyperkalcemi vid malignitet har visat att ibandronatsyras inhibitoriska effekt på tumörinducerad osteolys, och i synnerhet på tumörinducerad hyperkalcemi, karakteriseras av en minskning av serumkalcium och kalciumutsöndring i urinen.

I det dosområde som rekommenderas vid behandling har följande svarsfrekvenser, med respektive konfidensintervall, visats i kliniska provningar i patienter med initialt albuminkorrigerat serumkalcium  $\geq 3$  mmol/l efter adekvat rehydrering.

Dos av ibandronatsyra	% av patienter som svarar	90% konfidensintervall
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Mediantiden för att uppnå normokalcemi hos dessa patienter med dessa doser var 4 till 7 dagar. Mediantiden till recidiv (förnyad höjning av albuminkorrigerat serumkalcium över 3 mmol/l) var 18 till 26 dagar.

#### Kliniska studier vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser ("metastasorsakade skelettskador")

Kliniska studier på patienter med bröstcancer och skelettmetastaser har påvisat en dosberoende inhibitorisk effekt på osteolys av skelettet, uttryckt med benresorptionsmarkörer, och en dosberoende effekt på skelettrelaterade händelser.

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser med Bondronat 6 mg givet intravenöst undersöktes i en randomiserad, placebokontrollerad fas III-studie som pågick under 96 veckor. Kvinnliga patienter med bröstcancer och radiologiskt konfirmerade skelettmetastaser randomiserades till behandling med placebo (158 patienter) eller 6 mg Bondronat (154 patienter). Resultaten från studien sammanfattas nedan.

#### *Primära effektmått*

Det primära effektmåttet (endpoint) i studien var antal perioder med skelettrelaterade händelser (skeletal morbidity period rate, SMPR). Detta var ett sammansatt effektmått bestående av följande skelettrelaterade händelser (SREs) som delkomponenter:

- strålbehandling av skelett för behandling av frakturer/hotande frakturer
- kirurgiska ingrepp i skelett för behandling av frakturer
- vertebrala frakturer
- icke-vertebrala frakturer

Analysen av SMPR justerades med avseende på tid, och en eller flera händelser som uppträdde under en enstaka 12-veckorsperiod bedömdes kunna ha ett möjligt samband. För analysens skull räknades därför multipla händelser bara en gång. Resultaten från studien påvisade en signifikant fördel för intravenöst Bondronat 6 mg jämfört med placebo med avseende på minskningen av antal SRE mätt med tidsjusterad SMPR ( $p=0,004$ ). Antalet SRE reducerades också signifikant med Bondronat 6 mg och risken för en SRE reducerades med 40 % jämfört med placebo (relativ risk 0,6,  $p=0,003$ ). Effektnsultat summeras i Tabell 2.

**Tabell 2    Effektergebnat (bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)**

	Alla skelettrelaterade händelser (SREs)		
	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-värde
SMPR (per patientår)	1,48	1,19	p=0,004
Antal händelser (per patient)	3,64	2,65	p=0,025
Relativ risk för SRE	-	0,60	p=0,003

*Sekundära effektmått*

Jämfört med placebo gav intravenöst Bondronat 6 mg en statistiskt signifikant förbättring avseende skelettsmärtor. Smärtreduktionen låg konstant under baslinjen genom hela studien och åtföljdes av en signifikant minskad analgetikaanvändning. Jämfört med patienter som fått placebo hade Bondronatbehandlade patienter en signifikant mindre försämring av livskvaliteten. En sammanfattning av resultaten av de sekundära effektmåtten presenteras i tabell 3.

**Tabell 3    Resultat av sekundära effektmått (bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)**

	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-värde
Skelettsmärtor *	0,21	-0,28	p<0,001
Analgetikaanvändning *	0,90	0,51	p=0,083
Livskvalitet *	-45,4	-10,3	p=0,004

\* Förändring i genomsnitt från baslinjen till sista utvärdering.

Hos patienter behandlade med Bondronat sågs en markant sänkning av urinmarkörer för benresorption (pyridinolin och deoxypyridinolin) och sänkningen var statistiskt signifikant jämfört med placebo.

I en studie med 130 patienter med metastaserad bröstcancer jämfördes säkerheten för Bondronat infunderat under 1 timme eller 15 minuter. Ingen skillnad observerades för indikatorerna på njurfunktion. Den totala biverkningsprofilen för ibandronatsyra efter infusion på 15 minuter var överensstämmande med den kända säkerhetsprofilen för längre infusionstider och inga nya säkerhetsproblem identifierades som kunde relateras till användning av en infusionstid på 15 minuter.

En infusionstid på 15 minuter har inte studerats hos cancerpatienter med ett kreatininclearance <50 ml/min.

*Pediatrika populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2)*

Säkerhet och effekt av Bondronat hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

**5.2    Farmakokinetiska egenskaper**

Efter en 2 timmar lång infusion av 2, 4 och 6 mg ibandronatsyra är de farmakokinetiska parametrarna proportionella mot dosen.

### *Distribution*

Efter initial systemexponering binder ibandronatsyra snabbt till benvävnad eller utsöndras via urinen. Hos människa är den skenbara terminala distributionsvolumen minst 90 l och av den cirkulerande dosen uppskattas ungefär 40-50 % nå benvävnaden. Proteinbindningen i human plasma är ungefär 87 % vid terapeutiska koncentrationer, och följaktligen är interaktioner med andra läkemedel på grund av bortträngning osannolik.

### *Biotransformering*

Det finns inga belägg för att ibandronatsyra metaboliseras hos djur eller människa.

### *Elimination*

De observerade halveringstiderna varierar beroende på dos och analysens känslighet, men generellt verkar den skenbara terminala halveringstiden vara mellan 10 och 60 timmar. Plasmanivåerna minskar dock snabbt och når 10 % av den maximala nivån inom 3 och 8 timmar efter intravenös respektive oral administrering. När ibandronatsyra administrerades intravenöst en gång var 4:e vecka under 48 veckor till patienter med metastasorsakade skelettskador observerades ingen systemisk ackumulering.

Ibandronatsyra har ett lågt totalt clearance med ett medelvärde på 84-160 ml/min. Renalt clearance (omkring 60 ml/min hos friska postmenopausala kvinnor) står för 50-60 % av totalt clearance och är relaterat till kreatininclearance. Skillnaden mellan skenbart totalt clearance och njurclearance anses återspegla benupptaget.

Utsöndringsvägarna av njurelimination verkar inte inkludera några kända syra- eller bastransportsystem som involverar utsöndringen av andra aktiva substanser. Dessutom inhiberar ibandronatsyra inte de huvudsakliga humana P450 isoenzymerna i levern och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor.

### Farmakokinetik i speciella patientgrupper

#### *Kön*

Ibandronatsyrans biotillgänglighet och farmakokinetik är likartad hos män och kvinnor.

#### *Ras*

Det finns inget belägg för någon kliniskt relevant interetnisk skillnad mellan ibandronatsyrans disposition hos asiater och kaukasier. Det finns få tillgängliga data på patienter med afrikanskt ursprung.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Exponering av ibandronatsyra hos patienter med varierande grader av nedsatt njurfunktion är relaterat till kreatininclearance ( $CL_{kr}$ ). Hos personer med grav njurfunktionsnedsättning (medelvärdet för uppskattat  $CL_{kr}=21,2$  ml/min) ökade medelvärdet för dosjusterat  $AUC_{0-24\text{ tim}}$  med 110 % jämfört med friska försökspersoner. Efter en intravenöst administrerad dos på 6 mg (15 minuters infusion) i den kliniska farmakologistudien WP18551, ökade medelvärdet för  $AUC_{0-24}$  med 14% respektive 86% hos försökspersoner med mild (uppskattat medelvärde för  $CL_{kr}=68,1$  ml/min) respektive måttligt (uppskattat medelvärde för  $CL_{kr}=41,2$  ml/min) nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga (uppskattat medelvärde för  $CL_{kr}=120$  ml/min).

Medelvärdet för  $C_{max}$  ökade inte hos patienter med mild nedsatt njurfunktion och ökade med 12% hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. För patienter med mild njurfunktionsnedsättning ( $CL_{kr}\geq 50$  och  $<80$  ml/min) behövs ingen dosanpassning. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning ( $CL_{kr}\geq 30$  och  $<50$  ml/min) eller grav njurfunktionsnedsättning ( $CL_{kr}<30$  ml/min) rekommenderas dosanpassning vid förebyggande behandling av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser (se avsnitt 4.2).

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)*

Det finns inga farmakokinetiska uppgifter för ibandronatsyra hos patienter med nedsatt leverfunktion. Levern spelar ingen signifikant roll vid clearance av ibandronatsyra, eftersom syran inte metaboliseras utan avlägsnas genom utsöndring via njurarna och genom benupptag. Därför är dosjustering inte

nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom proteinbindningen av ibandronatsyra är ungefär 87 % vid terapeutiska koncentrationer, är det osannolikt att hypoproteinemi vid svår leversjukdom leder till kliniskt signifikanta ökning av fri plasmakoncentration.

*Äldre personer (se avsnitt 4.2)*

I en multivariat analys fann man att ålder inte var en oberoende faktor för de studerade farmakokinetiska parametrarna. Eftersom njurfunktionen försämras med åldern, är det endast denna faktor som måste beaktas (se avsnittet om nedsatt njurfunktion).

*Pediatrika populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.1)*

Det finns inga tillgängliga uppgifter avseende användningen av Bondronat på patienter under 18 år.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Effekter i prekliniska studier sågs endast vid exponering avsevärt högre än maximal klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Liksom för andra bisfosfonater har man funnit att njuren är det primära målorganet för systemisk toxicitet.

*Mutagenitet/karcinogenitet:*

Inga tecken på karcinogena effekter har observerats. Genotoxicitetstester gav inga belägg för någon genetisk aktivitet hos ibandronatsyra.

*Reproduktionstoxicitet:*

Det fanns inga tecken på någon direkt fostertoxicitet eller teratogen effekt av ibandronatsyra hos intravenöst behandlade råttor och kaniner. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering bestod effekterna på fertiliteten av ökade preimplantationsförluster vid dosnivåer på 1 mg/kg/dag och högre. I reproduktionsstudier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra antalet spermier vid doser på 0,3 och 1 mg/kg/dag och minskade fertiliteten hos hannar vid 1 mg/kg/dag och hos honor vid 1,2 mg/kg/dag. De biverkningar som sågs i reproduktionstoxikologiska studier på råttor, var de som förväntades med denna läkemedelsgrupp (bisfosfonater). Dessa inkluderar ett minskat antal implantationsställen, försvårad naturlig förlossning (dystoki), en ökning i visceral variationer (uretärt njurbäckensyndrom) och tandmissbildningar på F1-avkomman hos råttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid  
Ättiksyra (99 %)  
Natriumacetat  
Vatten för injektion

### **6.2 Inkompatibiliteter**

För att undvika eventuella oförenligheter ska Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning endast spädas med isoton natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning.

Bondronat ska inte blandas med kalciuminnehållande lösningar.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år  
Efter spädning: 24 timmar

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar innan spädning.  
Efter spädning: Förvaras vid 2°C - 8°C (i kylskåp).

Av mikrobiologiska skäl bör färdigblandad produkt användas omedelbart. Om så inte sker är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8°C, om inte blandningen skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Bondronat tillhandahålls som förpackningar med 1 injektionsflaska (2 ml typ I-glas injektionsflaska med en gummipropp av bromobutyl).

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.  
Utsläpp av läkemedel i miljön ska minimeras.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/96/012/004

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 25 juni 1996

Datum för den senaste förnyelsen: 25 juni 2006

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bondronat 50 mg filmdragerade tabletter.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).

### Hjälpämne med känd effekt:

Innehåller 88,1 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerade tabletter.

Vita till benvita filmdragerade tabletter med avlång form, märkta med "L2" på ena sidan och "IT" på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Bondronat är indicerat till vuxna vid förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, skelettkomplikationer som kräver strålning eller kirurgi) hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Bondronat bör endast initieras av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

#### Dosering

Rekommenderad dos är en 50 mg filmdragerad tablett per dag.

#### Särskilda populationer

##### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

##### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild njurfunktionsnedsättning ( $Cl_{kr} \geq 50$  och  $< 80$  ml/min).

För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning ( $Cl_{kr} \geq 30$  och  $< 50$  ml/min) rekommenderas en dosjustering till en 50 mg filmdragerad tablett varannan dag (se avsnitt 5.2)

För patienter med grav njurfunktionsnedsättning ( $Cl_{kr} < 30$  ml/min) är rekommenderad dos en 50 mg filmdragerad tablett en gång i veckan. Se doseringsinstruktioner ovan.

##### *Äldre personer (>65 år)*

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

##### *Pediatriska populationen*

Säkerhet och effekt av Bondronat hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1 och 5.2).

### Administreringsätt

För oral användning.

Bondronat skall tas efter en natts fasta (på minst 6 timmar) och före dagens första måltid eller dryck. Läkemedel och kosttillskott (inklusive kalcium) ska likaledes undvikas före intag av Bondronat. Fastan ska fortsätta åtminstone 30 minuter efter tablettintaget. Vatten får intas när som helst under behandlingen med Bondronat (se avsnitt 4.5). Vatten med en hög kalciumkoncentration ska inte användas. Om det finns misstanke om eventuella höga kalciumhalter i kranvattnet (hårt vatten), rekommenderas att buteljerat vatten med lågt mineralinnehåll används.

- Tabletten skall sväljas hel med ett glas vatten (180 – 240 ml) medan patienten står eller sitter i upprätt läge.
- Patienten får inte ligga ner inom 60 minuter efter intag av Bondronat.
- Patienten får inte tugga, suga på eller krossa tabletten på grund av risk för sår i munhåla/svalg (orofaryngeal ulceration).
- Vatten är den enda dryck som får intas tillsammans med Bondronat.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot ibandronatsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hypokalcemi
- Abnormaliteter i esofagus som kan försena esofagustömning som striktur eller akalasi
- Oförmåga att stå eller sitta upprätt i minst 60 minuter

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Patienter med störningar av skelett- och mineralmetabolismen

Hypokalcemi och andra störningar av skelett- och mineralmetabolismen bör behandlas effektivt innan behandling med Bondronat påbörjas. Det är viktigt att alla patienter har ett tillräckligt intag av kalcium och vitamin D. Patienter bör få tillägg av kalcium och/eller D-vitamin om kostintaget är otillräckligt.

#### Gastrointestinal irritation

Oralt administrerade bisfosfonater kan orsaka lokal irritation av den övre gastrointestinala slemhinnan. På grund av dessa eventuellt irriterande effekter och en risk för försämring av den underliggande sjukdomen ska försiktighet iakttas då Bondronat ges till patienter med aktiva övre gastrointestinala problem (t ex känd Barretts esofagus, dysfagi, andra esofagala sjukdomar, gastrit, duodenit eller ulcus).

Biverkningar som esofagit, esofagal ulcus, esofagala erosioner i vissa fall allvarliga och som kräver sjukhusvård, i sällsynta fall med blödning eller följt av esofagusstriktur eller perforation har rapporterats hos patienter som får behandling med bisfosfonater oralt. Risken för allvarliga esofagusbiverkningar verkar vara större hos patienter som inte följer dosinstruktionen och/eller som fortsätter att ta orala bisfosfonater efter att symtom som tyder på esofagal irritation utvecklats. Patienterna ska visa särskild uppmärksamhet på och kunna följa doseringsinstruktionerna (se avsnitt 4.2).

Läkare bör vara uppmärksamma på tecken eller symtom på eventuell esofagusreaktion under behandling. Patienterna bör instrueras att sluta ta Bondronat och söka läkarvård om de utvecklar dysfagi, odynofagi, retrosternal smärta eller ny eller förvärrad halsbränna.

Medan ingen ökad risk observerades i kontrollerade kliniska studier har det förekommit rapporter efter marknadsintroduktionen med sår i ventrikeln och duodenum vid användning av orala bisfosfonater, där vissa var allvarliga och med komplikationer.



### Acetylsalisylsyra och NSAID-preparat

Eftersom acetylsalisylsyra, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) och bisfosfonater har förknippats med gastrointestinal irritation ska försiktighet iakttas vid samtidig administrering.

### Osteonekros i käken

Osteonekros i käken (ONJ) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsintroduktionen hos patienter som fått Bondronat för onkologiska indikationer (se avsnitt 4.8).

Start av behandling eller ny behandlingsomgång bör senareläggas hos patienter med oläkta öppna mjukdelslesioner i munnen.

En tandundersökning med förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med Bondronat påbörjas hos patienter med samtidiga riskfaktorer.

Följande riskfaktorer bör beaktas vid bedömning av patientens risk att utveckla ONJ:

- Potensen av läkemedlet som hämmar benresorptionen (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk vid parenteral administrering) och kumulativ dos av benresorptionsbehandling
- Cancer, komorbida tillstånd (t.ex. anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling av huvud och hals
- Dålig munhygien, parodontal sjukdom, dåligt passande tandprotes, tidigare tandsjukdomar, invasiva tandingrepp t.ex. tandextraktioner

Alla patienter bör uppmuntras att hålla god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och omedelbart rapportera eventuella orala symtom såsom tandlossning, smärta eller svullnad, eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med Bondronat. Under behandling bör invasiva tandingrepp endast utföras efter noggrant övervägande och undvikas i nära anslutning till administrering av Bondronat.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör utarbetas i nära samarbete mellan den behandlande läkaren och en tandläkare eller käkkirurg med expertis om ONJ. Tillfälligt behandlingssuppehåll med Bondronat bör övervägas till dess att tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer om möjligt har begränsats.

### Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

### Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller lumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskäftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats.

Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller lumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

#### Njurfunktion

Kliniska studier har inte gett några belägg för att långtidsbehandling med Bondronat försämrar njurfunktionen. Dock rekommenderas att njurfunktion, serumkalcium, fosfat och magnesiumnivåer kontrolleras hos patienter som behandlas med Bondronat.

#### Sällsynta ärftliga problem

Bondronat tabletter innehåller laktos och skall inte ges till patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller malabsorption av glukos-galaktos.

#### Patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Läkemedel-födoämnesinteraktion

Produkter som innehåller kalcium eller andra multivalenta katjoner (såsom aluminium, magnesium, järn), inklusive mat och mjölk, påverkar troligen absorptionen av Bondronat tabletter. Efter oral administrering måste därför intaget av sådana produkter, inklusive mat, undvikas under minst 30 minuter.

Biotillgängligheten reducerades med ungefär 75% när Bondronat tabletter gavs 2 timmar efter en standardmåltid. Därför rekommenderas att tabletterna intas efter en natts fasta (på minst 6 timmar) och att fastan fortsätter under minst 30 minuter efter dosintaget (se avsnitt 4.2).

#### Interaktion med andra läkemedel

Metabola interaktioner anses inte troliga då ibandronatsyra inte hämmar de huvudsakliga humana P450 isoenzymerna i levern och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor (se avsnitt 5.2). Ibandronatsyra elimineras enbart via renal utsöndring och genomgår ingen biotransformering.

#### H<sub>2</sub>-antagonister eller andra läkemedel som ökar magsyrans pH

Hos friska frivilliga män och postmenopausala kvinnor orsakade intravenöst givet ranitidin en ökad biotillgänglighet av ibandronatsyra på ca 20% (vilket är inom normalgränsen för ibandronatsyrans varierande biotillgänglighet), vilket förmodligen berodde på en minskad mängd magsyra. Dock är ingen dosjustering nödvändig vid samtidig administrering med H<sub>2</sub>-antagonister eller andra läkemedel som ökar magsyrans pH.

#### Acetylsalisylsyra och NSAID-preparat

Eftersom acetylsalisylsyra, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) och bisfosfonater har förknippats med gastrointestinal irritation bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering (se avsnitt 4.4).

#### Aminoglykosider

Försiktighet tillrådes när bisfosfonater ges tillsammans med aminoglykosider, då båda substanserna kan ge långvarig sänkning av serumkalciumnivåerna. Man bör också vara uppmärksam på eventuell samtidig förekomst av hypomagnesemi.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inte tillräckligt med data avseende behandling av gravida kvinnor med ibandronatsyra. Studier på råttor visar på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. Bondronat ska därför inte användas under graviditet.

### Amning

Det är inte känt om ibandronatsyra passerar över i bröstmjölks. Studier på lakterande råttor har påvisat låga nivåer av ibandronatsyra i mjölken efter intravenös administrering. Bondronat ska inte användas vid amning.

### Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av ibandronatsyra hos människa. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten. I studier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten vid höga dagliga doser (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Mot bakgrund av den farmakodynamiska och farmakokinetiska profilen och rapporterade biverkningar, förväntas att Bondronat ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste rapporterade biverkningarna är anafylaktisk reaktion/chock, atypiska femurfrakturer, osteonekros i käken, gastrointestinal irritation och okulär inflammation (se under "Beskrivning av utvalda biverkningar" och avsnitt 4.4). Behandlingen associerades oftast med en sänkning av kalciumhalten i blodet till under normal nivå (hypokalcemi), följt av dyspepsi.

### Biverkningar i tabellform

I tabell 1 visas biverkningar från 2 pivotala fas III-prövningar (förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och benmetastaser: 286 patienter behandlade med Bondronat 50 mg oral administrering), och från erfarenheter efter godkännandet för försäljning.

Biverkningarna visas enligt MedDRAs klassificering av organsystem och frekvenskategori.

Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $>1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1 Biverkningsar rapporterade vid oral administrering av Bondronat**

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Anemi			
<b>Immunsystemet</b>				Överkänslighet†, bronkospasm†, angioödem† anafylaktisk reaktion/chock†*	Astma-exacerbation
<b>Metabolism och nutrition</b>	Hypokalcemi**				
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Parestesi, dysgeusi (smak-rubbning)			
<b>Ögon</b>			Okulära inflammationer†**		
<b>Magtarmkanalen</b>	Esofagit, buksmärta, dyspepsi, illamående	Blödning, duodenalsår, gastrit, dysfagi, muntorrhet			
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Klåda		Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bullös dermatit†	
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer	Osteonekros i käken†** Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning) †	
<b>Njurar och urinvägar</b>		Azotemi (uremi)			
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid aministreringsstället</b>	Asteni	Bröstsmärta, influensaliknande sjukdom, sjukdomskänsla, smärta			
<b>Undersökningar</b>		Förhöjt parathormon			

\*\*Se ytterligare information nedan.

†Identifierad efter godkännandet för försäljning.

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### Hypokalcemi

Reducerad utsöndring av kalcium via njurarna kan åtföljas av en minskning av serumfosfatnivåerna, som inte föranleder terapeutiska åtgärder. Serumkalciumnivån kan sjunka till hypokalcemiska värden.

### Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har rapporterats, i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption såsom ibandronatsyra (se avsnitt 4.4). Fall av ONJ har rapporterats efter marknadsintroduktionen av ibandronatsyra.

### Okulära inflammationer

Okulära inflammationer såsom uveit, episklerit och sklerit har rapporterats vid användning av ibandronatsyra. I några fall upphörde dessa händelser först efter att behandlingen med ibandronatsyra hade satts ut.

### Anafylaktisk reaktion/chock

Fall av anafylaktisk reaktion/chock, inkluderande fatala händelser, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Specifik information gällande överdosering med Bondronat finns inte tillgänglig. Oral överdosering kan dock leda till biverkningar från den övre delen av mag-tarmkanalen såsom upprörd mage, halsbränna, esofagit, gastrit eller ulcus. Mjölk eller antacida bör ges för att binda Bondronat. På grund av risken för esofagusirritation bör kräkning inte framkallas och patienten bör bibehålla en upprätt ställning.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA06.

Ibandronatsyra tillhör gruppen bisfosfonatföreningar, vilka verkar specifikt på ben. Grunden för deras selektiva verkan i benvävnad ligger i bisfosfonaternas höga affinitet för benmineral. Bisfosfonater verkar genom att inhibera osteoklasternas aktivitet, men den exakta mekanismen är fortfarande oklar.

*In vivo* förhindrar ibandronatsyra experimentellt inducerad nedbrytning av benvävnad, vilken orsakats av upphörd gonadfunktion, retinoider, tumörer eller tumöreextrakt. Inhibering av endogen benresorption har även dokumenterats genom kinetikstudier med <sup>45</sup>Ca och genom frisättning av radioaktivt märkt tetracyclin som först inkorporerats i skelettet.

Vid doser avsevärt högre än de farmakologiskt effektiva doserna hade ibandronatsyra ingen effekt på benmineralisering.

Benresorption vid malign sjukdom karakteriseras av överdriven benresorption som inte balanseras av tillräcklig nybildning av ben. Ibandronatsyra inhiberar selektivt osteoklastisk aktivitet, vilket minskar benresorptionen och därigenom minskar skelettkomplikationer orsakade av den maligna sjukdomen.

Kliniska studier på patienter med bröstcancer och skelettmetastaser har påvisat en dosberoende inhibitorisk effekt på osteolys av skelettet, uttryckt med benresorptionsmarkörer, och en dosberoende effekt på skelettrelaterade händelser.

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser med Bondronat 50 mg undersöktes i två randomiserade, placebokontrollerade fas III-studier som pågick under 96 veckor. Kvinnliga patienter med bröstcancer och radiologiskt konfirmerade skelettmetastaser randomiserades till behandling med placebo (277 patienter) eller 50 mg Bondronat (287 patienter). Resultaten från studierna sammanfattas nedan.

#### *Primära effektmått*

Det primära effektmåttet (endpoint) i studierna var antal perioder med skelettrelaterade händelser (skeletal morbidity period rate, SMPR). Detta var ett sammansatt effektmått bestående av följande skelettrelaterade händelser (SREs) som delkomponenter:

- strålbehandling av skelett för behandling av frakturer/hotande frakturer
- kirurgiska ingrepp i skelett för behandling av frakturer
- vertebrala frakturer
- icke-vertebrala frakturer.

Analysen av SMPR justerades med avseende på tid, och en eller flera händelser som uppträdde under en enstaka 12-veckorsperiod bedömdes kunna ha ett möjligt samband. För analysens skull räknades därför multipla händelser under en given 12-veckorsperiod bara en gång. Sammanslagna data från studierna påvisade en signifikant fördel för peroralt Bondronat 50 mg jämfört med placebo med avseende på minskningen av antal SRE mätt med SMPR ( $p=0,041$ ). Risken för att utveckla en SRE reducerades med 38% jämfört med placebo (relativ risk 0,62,  $p=0,003$ ). Effekresultaten summeras i Tabell 2.

**Tabell 2 Effekresultat (bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)**

	Alla skelettrelaterade händelser (SREs)		
	Placebo n=277	Bondronat 50 mg n=287	p-värde
SMPR (per patientår)	1,15	0,99	$p=0,041$
Relativ risk för SRE	-	0,62	$p=0,003$

#### *Sekundära effektmått*

Jämfört med placebo gav Bondronat 50 mg en statistiskt signifikant förbättring avseende skelettsmärta. Smärtreduktionen låg konstant under baslinjen genom hela studien och åtföljdes av en signifikant minskad analgetikaanvändning jämfört med placebo. Jämfört med patienter som fått placebo hade Bondronatbehandlade patienter en signifikant mindre försämring av livskvaliteten och PS (performanc status) enligt WHO. Urinkoncentrationerna av benresorptionsmarkören CTx (C-terminal telopeptid frisatt från typ I-kollagen) reducerades signifikant för Bondronat-gruppen jämfört med placebo. Reduktionen av CTx –nivåerna i urinen var signifikant korrelerad till det primära effektmåttet SMPR (Kendall-tau-b ( $p<0,001$ )). En sammanfattning av resultaten av de sekundära effektmåtten presenteras i tabell 3.

**Tabell 3 Resultat av sekundära effektmått (bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)**

	Placebo n=277	Bondronat 50 mg n=287	p-värde
Skelettsmärta *	0,20	-0,10	p=0,001
Analgetikaanvändning *	0,85	0,60	p=0,019
Livskvalitet *	-26,8	-8,3	p=0,032
Performance status enligt WHO *	0,54	0,33	P=0,008
CTx i urinen **	10,95	-77,32	P=0,001

\* Förändring i genomsnitt från baslinjen till sista utvärdering.

\*\* Medianförändring från baslinjen till sista utvärdering

*Pediatrika populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2)*

Säkerhet och effekt av Bondronat hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### *Absorption*

Ibandronatsyra absorberas snabbt i den övre mag-tarmkanalen efter oral administrering. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 0,5 till 2 timmar (median 1 timme) vid fasta och den absoluta biotillgängligheten är omkring 0,6%. Absorptionsgraden minskar vid samtidigt intag av mat eller dryck (förutom vatten). Biotillgängligheten reduceras med omkring 90% när ibandronatsyra tas tillsammans med en standardiserad frukost jämfört med biotillgängligheten vid fasta. Vid intag 30 minuter före en måltid är reduktionen av biotillgängligheten ungefär 30%. Om ibandronatsyra tas 60 minuter före en måltid är reduktionen av biotillgängligheten marginell.

Biotillgängligheten reducerades med ungefär 75% när Bondronat tabletter gavs 2 timmar efter en standardmåltid. Därför rekommenderas att tabletterna intas efter en natts fasta (på minst 6 timmar) och att fastan fortsätter under minst 30 minuter efter dosintaget (se avsnitt 4.2).

### *Distribution*

Efter initial systemexponering binder ibandronatsyra snabbt till benvävnad eller utsöndras via urinen. Hos människa är den skenbara terminala distributionsvolumen minst 90 l och av den cirkulerande dosen uppskattas ungefär 40-50% nå benvävnaden. Proteinbindningen i human plasma är ungefär 87% vid terapeutiska koncentrationer, och följaktligen är interaktioner med andra läkemedel på grund av bortträngning osannolik.

### *Biotransformering*

Det finns inga belägg för att ibandronatsyra metaboliseras hos djur eller människa.

### *Elimination*

Den absorberade fraktionen av ibandronatsyra avlägsnas från cirkulationen genom benabsorption (uppskattas till 40 – 50%) och återstoden elimineras oförändrad via njurarna. Den fraktion av ibandronatsyra som inte absorberats elimineras oförändrad i feces.

De observerade halveringstiderna varierar beroende på dos och analysens känslighet, men generellt verkar den skenbara terminala halveringstiden vara mellan 10 och 60 timmar. Plasmanivåerna minskar dock snabbt och når 10% av den maximala nivån inom 3 och 8 timmar efter intravenös respektive oral administrering.

Ibandronatsyra har ett lågt totalt clearance med ett medelvärde på 84-160 ml/min. Renalt clearance (omkring 60 ml/min hos friska postmenopausala kvinnor) står för 50-60% av totalt clearance och är relaterat till kreatininclearance. Skillnaden mellan skenbart totalt clearance och njurclearance anses återspegla benupptaget.

Utsöndringsvägarna av njurelimination verkar inte inkludera några kända syra- eller bastransportsystem som involverar utsöndringen av andra aktiva substanser. Dessutom inhiberar ibandronatsyra inte de huvudsakliga humana P450 isoenzymerna i levern och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor.

### Farmakokinetik i speciella patientgrupper

#### *Kön*

Ibandronatsyrans biotillgänglighet och farmakokinetik är likartad hos män och kvinnor.

#### *Ras*

Det finns inget belägg för någon kliniskt relevant interetnisk skillnad mellan ibandronatsyrans disposition hos asiater och kaukasier. Det finns få tillgängliga data på patienter med afrikanskt ursprung.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Exponeringen av ibandronatsyran hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion är relaterad till kreatininclearance ( $CL_{kr}$ ). Personer med gravt nedsatt njurfunktion ( $CL_{kr} < 30$  ml/min) som erhöll oralt administrerad ibandronatsyra 10 mg per dag i 21 dagar, uppvisade 2-3 gånger högre plasmakoncentrationer än personer med normal njurfunktion ( $CL_{kr} \geq 80$  ml/min). Ibandronatsyrans totala clearance reducerades till 44 ml/min för personer med gravt nedsatt njurfunktion jämfört med 129 ml/min hos personer med normal njurfunktion. För patienter med mild njurfunktionsnedsättning ( $CL_{kr} \geq 50$  och  $< 80$  ml/min) behövs ingen dosanpassning. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning ( $CL_{kr} \geq 30$  och  $< 50$  ml/min) eller grav njurfunktionsnedsättning ( $CL_{kr} < 30$  ml/min) rekommenderas dosanpassning (se avsnitt 4.2).

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)*

Det finns inga farmakokinetiska uppgifter för ibandronatsyra hos patienter med nedsatt leverfunktion. Levern spelar ingen signifikant roll vid clearance av ibandronatsyra, eftersom syran inte metaboliseras utan avlägsnas genom utsöndring via njurarna och genom benupptag. Därför är dosjustering inte nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom proteinbindningen av ibandronatsyra är ungefär 87% vid terapeutiska koncentrationer, är det osannolikt att hypoproteinemi vid svår leversjukdom leder till kliniskt signifikanta ökning av fri plasmakoncentration.

#### *Äldre patienter (se avsnitt 4.2)*

I en multivariatanalys fann man att ålder inte var en oberoende faktor för de studerade farmakokinetiska parametrarna. Eftersom njurfunktionen försämras med åldern, är det endast denna faktor som måste beaktas (se avsnittet om nedsatt njurfunktion).

#### *Pediatrika populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.1)*

Det finns inga tillgängliga uppgifter avseende användningen av Bondronat på patienter under 18 år.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Effekter i prekliniska studier sågs endast vid exponeringar avsevärt högre än maximal klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Liksom för andra bisfosfonater har man funnit att njuren är det primära målorganet för systemisk toxicitet.

#### *Mutagenicitet/karcinogenicitet:*

Inga tecken på karcinogena effekter har observerats. Genotoxicitetstester gav inga belägg för någon genetisk aktivitet hos ibandronatsyra.



### *Reproduktionstoxicitet:*

Det fanns inga tecken på någon direkt fostertoxicitet eller teratogen effekt av ibandronatsyra hos intravenöst eller oralt behandlade råttor och kaniner. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering bestod effekterna på fertiliteten av ökade preimplantationsförluster vid dosnivåer på 1 mg/kg/dag och högre. I reproduktionsstudier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra antalet spermier vid doser på 0,3 och 1 mg/kg/dag och minskade fertiliteten hos hannar vid 1 mg/kg/dag och hos honor vid 1,2 mg/kg/dag. De biverkningar som sågs i reproduktionstoxikologiska studier på råttor var de som förväntades för denna läkemedelsgrupp (bisfosfonater). Dessa inkluderar ett minskat antal implantationsställen, försvårad naturlig förlossning (dystoki), en ökning i visceral variationer (uretärt njurbäckensyndrom) och tandmissbildningar på F1-avkomman hos råttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Povidon

Cellulosa, mikrokristallin

Krospovidon

Stearinsyra

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

#### Tablethölje:

Hypromellos

Titandioxid (E 171)

Talk

Makrogol 6000

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Bondronat 50 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i (aluminium) blister innehållande 7 tabletter, vilka finns i förpackningar på 28 eller 84 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Utsläpp av läkemedel i miljön ska minimeras.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 25 juni 1996

Datum för den senaste förnyelsen: 25 juni 2006

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bondronat 6 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med 6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 6 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Bondronat är indicerat till vuxna för:

- Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, skelettkomplikationer som kräver strålning eller kirurgi) hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser.
- Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi med eller utan metastaser.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Bipacksedeln och påminnelsekortet ska ges till patienter som behandlas med Bondronat.

Behandling med Bondronat bör endast initieras av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

#### Dosering

#### *Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser ("metastasorsakade skelettskador")*

Den rekommenderade dosen vid metastasorsakade skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser är 6 mg givet intravenöst var 3:e till 4:e vecka. Dosen ska ges som en infusion under åtminstone 15 minuter.

En kortare infusionstid (dvs. 15 minuter) ska bara användas till patienter med normal njurfunktion eller mildt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data för användning av en kortare infusionstid hos patienter med kreatininclearance mindre än 50 ml/min. Förskrivare bör ta hänsyn till avsnittet *Patienter med nedsatt njurfunktion* (se avsnitt 4.2) för att få doserings- och administreringsrekommendationer för denna patientgrupp.

#### *Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi*

Före behandling med Bondronat skall patienten rehydreras adekvat med 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning. Hyperkalcemins svårighetsgrad såväl som tumörtyp skall tas i beaktande. Patienter med osteolytiska skelettmetastaser kräver i allmänhet lägre doser än patienter med humoral hyperkalcemi. Hos de flesta patienter med allvarlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumcalcium\*  $\geq 3$  mmol/l eller  $\geq 12$  mg/dl) är en engångsdos på 4 mg tillräcklig. Hos patienter med

måttlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium < 3 mmol/l eller < 12 mg/dl) är 2 mg en effektiv dos. Den högsta dosen som användes i kliniska prövningar var 6 mg men denna dos ger inga ytterligare fördelar vad gäller effekt.

\*Notera att koncentrationerna av albuminkorrigerat serumkalcium beräknas enligt följande:

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

**Eller**

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

För att konvertera albuminkorrigerat serumkalcium i mmol/l till mg/dl multiplicera med 4.

Vanligtvis kan en förhöjd serumkalciumnivå sänkas till normal nivå inom 7 dagar. Mediantiden till återfall (förnyad ökning av serumalbuminkorrigerat serumkalcium mer än 3 mmol/l) var 18-19 dagar med doser på 2 mg och 4 mg. Mediantiden till återfall var 26 dagar med en dos på 6 mg.

Ett begränsat antal patienter (50 patienter) har fått en andra infusion för hyperkalcemi. Upprepad behandling kan övervägas vid recidiverande hyperkalcemi eller vid otillräcklig effekt.

Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning ska administreras som en intravenös infusion under 2 timmar.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

#### Särskilda populationer

##### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

För patienter med mild njurfunktionsnedsättning ( $Cl_{kr} \geq 50$  och  $< 80$  ml/min) behövs ingen dosanpassning. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning ( $Cl_{kr} \geq 30$  och  $< 50$  ml/min) eller grav njurfunktionsnedsättning ( $Cl_{kr} < 30$  ml/min) bör följande rekommendationer följas vid förebyggande behandling av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser (se avsnitt 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dos	Infusionsvolym <sup>1</sup> och tid <sup>2</sup>
$\geq 50$ $Cl_{kr} < 80$	6 mg (6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	100 ml på 15 minuter
$\geq 30$ $Cl_{kr} < 50$	4 mg (4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme
$< 30$	2 mg (2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme

<sup>1</sup> 0,9% natriumkloridlösning eller 5% glukoslösning

<sup>2</sup> Administrering var 3:e till 4:e vecka

En infusionstid på 15 minuter har inte studerats hos cancerpatienter med  $Cl_{kr} < 50$  ml/min.

#### *Äldre personer (>65 år)*

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrika populationen*

Säkerhet och effekt av Bondronat hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1 och avsnitt 5.2).

## Administreringssätt

För intravenös administrering.

Innehållet i injektionsflaskan ska användas enligt följande:

- Förebyggande av skelettrelaterade händelser – löses i 100 ml isoton natriumkloridlösning eller 100 ml 5 % glukoslösning och infunderas under minst 15 minuter. Se även doseringsavsnittet ovan för patienter med nedsatt njurfunktion.
- Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi – löses i 500 ml isoton natriumkloridlösning eller 500 ml 5 % glukoslösning och infunderas under 2 timmar.

Endast för engångsbruk. Endast klar lösning utan partiklar ska användas.

Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning ska ges som intravenös infusion.

Försiktighet måste iaktas så att Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning inte administreras via intraarteriell eller extravasal administrering eftersom detta kan leda till vävnadsskador.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hypokalcemi.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Patienter med störningar av skelett- och mineralmetabolismen

Hypokalcemi och andra störningar av skelett- och mineralmetabolismen bör behandlas effektivt innan behandling av metastasorsakade skelettskador med Bondronat påbörjas.

Det är viktigt att alla patienter har ett tillräckligt intag av kalcium och vitamin D. Patienter bör få tillägg av kalcium och/eller D-vitamin om kostintaget är otillräckligt.

#### Anafylaktisk reaktion/chock

Fall av anafylaktisk reaktion/chock, inkluderande fatala händelser, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

Adekvat medicinskt stöd och övervakningsmetoder ska finnas till hands vid administrering av Bondronat intravenös injektion. Om anafylaktiska reaktioner eller andra allvarliga överkänslighetsreaktioner/allergiska reaktioner inträffar ska injektionen omedelbart avbrytas och lämplig behandling sättas in.

#### Osteonekros i käken

Osteonekros i käken (ONJ) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsintroduktionen hos patienter som fått Bondronat för onkologiska indikationer (se avsnitt 4.8).

Start av behandling eller ny behandlingsomgång bör senareläggas hos patienter med oläkta öppna mjukdellesioner i munnen.

En tandundersökning med förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med Bondronat påbörjas hos patienter med samtidiga riskfaktorer.

Följande riskfaktorer bör beaktas vid bedömning av patientens risk att utveckla ONJ:

- Potensen av läkemedlet som hämmar benresorptionen (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk vid parenteral administrering) och kumulativ dos av benresorptionsbehandling
- Cancer, komorbida tillstånd (t.ex. anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling av huvud och hals
- Dålig munhygien, parodontal sjukdom, dåligt passande tandprotes, tidigare tandsjukdomar, invasiva tandingrepp t.ex. tandextraktioner

Alla patienter bör uppmuntras att hålla god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och omedelbart rapportera eventuella orala symtom såsom tandlossning, smärta eller svullnad, eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med Bondronat. Under behandling bör invasiva tandingrepp endast utföras efter noggrant övervägande och undvikas i nära anslutning till administrering av Bondronat.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör utarbetas i nära samarbete mellan den behandlande läkaren och en tandläkare eller käkkirurg med expertis om ONJ. Tillfälligt behandlingsuppehåll med Bondronat bör övervägas till dess att tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer om möjligt har begränsats.

#### Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

#### Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna.

Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen.

Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

Kliniska studier har inte gett några belägg för att långtidsbehandling med Bondronat försämrar njurfunktionen. Dock rekommenderas att njurfunktion, serumkalcium, fosfat och magnesiumnivåer kontrolleras hos patienter som behandlas med Bondronat (se avsnitt 4.2).

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Då kliniska data saknas kan dosrekommendationer ej ges för patienter med allvarlig leverinsufficiens (se avsnitt 4.2).

#### Patienter med nedsatt hjärtfunktion

Övervätskning bör undvikas hos patienter med risk för hjärtsvikt.

#### Patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater.

#### Hjälpämnen med känd effekt

Bondronat är näst intill natriumfritt.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Metabola interaktioner anses inte troliga då ibandronatsyra inte hämmar de huvudsakliga humana P450 isoenzymerna i levern och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos

råttor (se avsnitt 5.2). Ibandronatsyra elimineras enbart via renal utsöndring och genomgår ingen biotransformering.

Försiktighet tillrådes när bisfosfonater ges tillsammans med aminoglykosider, då båda substanserna kan ge långvarig sänkning av serumkalciumnivåerna. Man bör också vara uppmärksam på eventuell samtidig förekomst av hypomagnesemi.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns inte tillräckligt med data avseende behandling av gravida kvinnor med ibandronatsyra. Studier på råtta har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. Bondronat ska därför inte användas under graviditet.

##### Amning

Det är inte känt om ibandronatsyra passerar över i bröstmjölken. Studier på lakterande råttor har visat på låga nivåer av ibandronatsyra i mjölken efter intravenös administrering. Bondronat ska inte användas vid amning.

##### Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av ibandronatsyra hos människa. I reproduktionsstudier på råtta med oral administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten. I studier på råtta med intravenös administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten vid höga dagliga doser (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Mot bakgrund av den farmakodynamiska och farmakokinetiska profilen och rapporterade biverkningar, förväntas att Bondronat ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste rapporterade biverkningarna är anafylaktisk reaktion/chock, atypiska femurfrakturer, osteonekros i käken och okulär inflammation (se under "Beskrivning av utvalda biverkningar" och avsnitt 4.4).

Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi är oftast associerad med en förhöjning av kroppstemperaturen. En sänkning av serumkalciumnivån under normal nivå (hyperkalcemi) rapporteras mer sällan. I de flesta fall krävs ingen specifik behandling och symtomen avtar efter några timmar/dagar.

Vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och benmetastaser associerades behandlingen oftast med asteni följt av förhöjd kroppstemperatur och huvudvärk.

##### Biverkningar i tabellform

I tabell 1 visas biverkningar från den pivotala fas III-prövningen (behandling av tumörinducerad hyperkalcemi: 311 patienter behandlade med Bondronat 2 mg eller 4 mg; förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och benmetastaser: 152 patienter behandlade med Bondronat 6 mg), och från erfarenheter efter godkännandet för försäljning.

Biverkningarna visas enligt MedDRAs klassificering av organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga (>1/10), vanliga ( $\geq 1/100$  till < 1/10), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000) ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1 Biverkningar rapporterade vid intravenös administrering av Bondronat**

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Infektioner och infestationer</b>	Infektion	Cystit, vaginit, oral candida-infektion			
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade</b>		Benign hudneoplasm			
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Anemi, bloddyskrasi			
<b>Immunsystemet</b>				Överkänslighet†, bronkospasm†, angioödem†, anafylaktisk reaktion/chock†**	Astma-exacerbation
<b>Endokrina systemet</b>	Parathyroidea-störning				
<b>Metabolism och nutrition</b>	Hypokalcemi**	Hypofosfatemi			
<b>Psykiska störningar</b>		Sömnrubbingar, oro, känslomässig instabilitet			
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk, yrsel, dysgeusi (smakrubbing)	Cerebrovaskulär sjukdom, nervrotskada, amnesi, migrän, neuralgi, hypertoni, hyperestesi, parestesi runt munnen, onormal luktförnimmelse			
<b>Ögon</b>	Katarakt		Okulära inflammationer†**		
<b>Öron och balansorgan</b>		Dövhet			
<b>Hjärtat</b>	Grenblock	Myokardiell ischemi, kardiovaskulär sjukdom, palpitationer			
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Faryngit	Lungödem, väsande andningsljud (stridor)			



Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Magtarmkanalen</b>	Diarré, kräkningar, dyspepsi, gastrointestinal smärta, tandpåverkan	Gastroenterit, gastrit, munsår, dysfagi, keilit			
<b>Lever och gallvägar</b>		Gallsten (kolelitiatis)			
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Hudpåverkan, ekkymos	Utslag, alopeci		Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bullös dermatit†	
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Artros, myalgia, artralgi, ledbesvär, skelettsmärta		Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer †	Osteonekros i käken†** Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning) †	
<b>Njurar och urinvägar</b>		Urinretention, renal cysta			
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>		Smärta i bäckenet			
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Pyrexia, influensaliknande sjukdom**, perifert ödem, asteni, överdriven törst	Hypotermi			
<b>Undersökningar</b>	Förhöjt gamma-GT, förhöjt kreatinin	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, viktnedgång			
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>		Skada, smärta vid injektionsstället			

\*\*Se ytterligare information nedan.

†Identifierad efter godkännandet för försäljning.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### *Hypokalcemi*

Reducerad utsöndring av kalcium via njurarna kan åtföljas av en minskning av serumfosfatnivåerna, som inte föranleder terapeutiska åtgärder. Serumkalciumnivån kan sjunka till hypokalcemiska värden.

### Influensaliknande sjukdom

Ett influensaliknande syndrom med feber, frossbrytningar, skelett-och/eller muskelvärksliknande smärta har inträffat. Vanligtvis krävdes ingen särskild behandling och symtomen avtog efter några timmar/dagar.

### Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har rapporterats, i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption såsom ibandronatsyra (se avsnitt 4.4). Fall av ONJ har rapporterats efter marknadsintroduktionen av ibandronatsyra.

### Okulära inflammationer

Okulära inflammationer såsom uveit, episklerit och sklerit har rapporterats vid användning av ibandronatsyra. I några fall upphörde dessa händelser först efter att behandlingen med ibandronatsyra hade satts ut.

### Anafylaktisk reaktion/chock

Fall av anafylaktisk reaktion/chock, inkluderande fatala händelser, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

För närvarande finns ingen erfarenhet av akut förgiftning med Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning. Eftersom både njurar och lever befanns vara målorgan i prekliniska toxicitetsstudier med höga doser, bör njur- och leverfunktion övervakas. Kliniskt relevant hypokalcemi bör korrigeras genom intravenös administrering av kalciumglukonat.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA06.

Ibandronatsyra tillhör gruppen bisfosfonatföreningar, vilka verkar specifikt på ben. Grunden för deras selektiva verkan i benvävnad ligger i bisfosfonaternas höga affinitet för benmineral. Bisfosfonater verkar genom att inhibera osteoklasternas aktivitet, men den exakta mekanismen är fortfarande oklar.

*In vivo* förhindrar ibandronatsyra experimentellt inducerad nedbrytning av benvävnad, vilken orsakats av upphörd gonadfunktion, retinoider, tumörer eller tumörextrakt. Inhibering av endogen benresorption har även dokumenterats genom kinetikstudier med <sup>45</sup>Ca och genom frisättning av radioaktivt märkt tetracyclin som först inkorporerats i skelettet.

Vid doser avsevärt högre än de farmakologiskt effektiva doserna hade ibandronatsyra ingen effekt på benmineralisering

Benresorption vid malign sjukdom karakteriseras av överdriven benresorption som inte balanseras av tillräcklig nybildning av ben. Ibandronatsyra inhiberar selektivt osteoklastisk aktivitet, vilket minskar benresorptionen och därigenom minskar skelettkomplikationer orsakade av den maligna sjukdomen.

### Kliniska studier vid behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi

Kliniska studier på hyperkalcemi vid malignitet har visat att ibandronatsyras inhibitoriska effekt på tumörinducerad osteolys, och i synnerhet på tumörinducerad hyperkalcemi, karakteriseras av en minskning av serumkalcium och kalciumutsöndring i urinen.

I det dosområde som rekommenderas vid behandling har följande svarsfrekvenser, med respektive konfidensintervall, visats i kliniska prövningar i patienter med initialt albuminkorrigerat serumkalcium  $\geq 3$  mmol/l efter adekvat rehydrering.

Dos av ibandronatsyra	% av patienter som svarar	90% konfidensintervall
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Mediantiden för att uppnå normokalcemi hos dessa patienter med dessa doser var 4 till 7 dagar. Mediantiden till recidiv (förnyad höjning av albuminkorrigerat serumkalcium över 3 mmol/l) var 18 till 26 dagar.

### Kliniska studier vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser ("metastasorsakade skelettskador")

Kliniska studier på patienter med bröstcancer och skelettmetastaser har påvisat en dosberoende inhibitorisk effekt på osteolys av skelettet, uttryckt med benresorptionsmarkörer, och en dosberoende effekt på skelettrelaterade händelser.

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser med Bondronat 6 mg givet intravenöst undersöktes i en randomiserad, placebokontrollerad fas III-studie som pågick under 96 veckor. Kvinnliga patienter med bröstcancer och radiologiskt konfirmerade skelettmetastaser randomiserades till behandling med placebo (158 patienter) eller 6 mg Bondronat (154 patienter). Resultaten från studien sammanfattas nedan.

#### *Primära effektmått*

Det primära effektmåttet (endpoint) i studien var antal perioder med skelettrelaterade händelser (skeletal morbidity period rate, SMPR). Detta var ett sammansatt effektmått bestående av följande skelettrelaterade händelser (SREs) som delkomponenter:

- strålbehandling av skelett för behandling av frakturer/hotande frakturer
- kirurgiska ingrepp i skelett för behandling av frakturer
- vertebrala frakturer
- icke-vertebrala frakturer

Analysen av SMPR justerades med avseende på tid, och en eller flera händelser som uppträdde under en enstaka 12-veckorsperiod bedömdes kunna ha ett möjligt samband. För analysens skull räknades därför multipla händelser bara en gång. Resultaten från studien påvisade en signifikant fördel för intravenöst Bondronat 6 mg jämfört med placebo med avseende på minskningen av antal SRE mätt med tidsjusterad SMPR ( $p=0,004$ ). Antalet SRE reducerades också signifikant med Bondronat 6 mg och risken för en SRE reducerades med 40% jämfört med placebo (relativ risk 0,6,  $p=0,003$ ). Effektnsultatet summeras i Tabell 2.

**Tabell 2    Effektergebnat (bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)**

	Alla skelettrelaterade händelser (SREs)		
	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-värde
SMPR (per patientår)	1,48	1,19	p=0,004
Antal händelser (per patient)	3,64	2,65	p=0,025
Relativ risk för SRE	-	0,60	p=0,003

*Sekundära effektmått*

Jämfört med placebo gav intravenöst Bondronat 6 mg en statistiskt signifikant förbättring avseende skelettsmärta. Smärtreduktionen låg konstant under baslinjen genom hela studien och åtföljdes av en signifikant minskad analgetikaanvändning. Jämfört med patienter som fått placebo hade Bondronatbehandlade patienter en signifikant mindre försämring av livskvaliteten. En sammanfattning av resultaten av de sekundära effektmåtten presenteras i tabell 3.

**Tabell 3    Resultat av sekundära effektmått (bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)**

	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	p-värde
Skelettsmärta *	0,21	-0,28	p<0,001
Analgetikaanvändning *	0,90	0,51	p=0,083
Livskvalitet *	-45,4	-10,3	p=0,004

\* Förändring i genomsnitt från baslinjen till sista utvärdering.

Hos patienter behandlade med Bondronat sågs en markant sänkning av urinmarkörer för benresorption (pyridinolin och deoxypyridinolin) och sänkningen var statistiskt signifikant jämfört med placebo.

I en studie med 130 patienter med metastaserad bröstcancer jämfördes säkerheten för Bondronat infunderat under 1 timme eller 15 minuter. Ingen skillnad observerades för indikatorerna på njurfunktion. Den totala biverkningsprofilen för ibandronatsyra efter infusion på 15 minuter var överensstämmande med den kända säkerhetsprofilen för längre infusionstider och inga nya säkerhetsproblem identifierades som kunde relateras till användning av en infusionstid på 15 minuter.

En infusionstid på 15 minuter har inte studerats hos cancerpatienter med ett kreatininclearance <50 ml/min.

*Pediatrika populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2)*

Säkerhet och effekt av Bondronat hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts.

**5.2    Farmakokinetiska egenskaper**

Efter en 2 timmar lång infusion av 2, 4 och 6 mg ibandronatsyra är de farmakokinetiska parametrarna proportionella mot dosen.

*Distribution*

Efter initial systemexponering binder ibandronatsyra snabbt till benvävnad eller utsöndras via urinen. Hos människa är den skenbara terminala distributionsvolumen minst 90 l och av den cirkulerande

dosen uppskattas ungefär 40-50 % nå benvävnaden. Proteinbindningen i human plasma är ungefär 87% vid terapeutiska koncentrationer, och följaktligen är interaktioner med andra läkemedel på grund av bortträngning osannolik.

#### *Biotransformering*

Det finns inga belägg för att ibandronatsyra metaboliseras hos djur eller människa.

#### *Elimination*

De observerade halveringstiderna varierar beroende på dos och analysens känslighet, men generellt verkar den skenbara terminala halveringstiden vara mellan 10 och 60 timmar. Plasmanivåerna minskar dock snabbt och når 10% av den maximala nivån inom 3 och 8 timmar efter intravenös respektive oral administrering. När ibandronatsyra administrerades intravenöst en gång var 4:e vecka under 48 veckor till patienter med metastasorsakade skelettskador observerades ingen systemisk ackumulering.

Ibandronatsyra har ett lågt totalt clearance med ett medelvärde på 84-160 ml/min. Renalt clearance (omkring 60 ml/min hos friska postmenopausala kvinnor) står för 50-60% av totalt clearance och är relaterat till kreatininclearance. Skillnaden mellan skenbart totalt clearance och njurclearance anses återspegla benupptaget.

Utsöndringsvägarna av njurelimination verkar inte inkludera några kända syra- eller bastransportsystem som involverar utsöndringen av andra aktiva substanser. Dessutom inhiberar ibandronatsyra inte de huvudsakliga humana P450 isoenzymerna i levern och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor.

#### *Farmakokinetik i speciella patientgrupper*

##### *Kön*

Ibandronatsyrans biotillgänglighet och farmakokinetik är likartad hos män och kvinnor.

##### *Ras*

Det finns inget belägg för någon kliniskt relevant interetnisk skillnad mellan ibandronatsyrans disposition hos asiater och kaukasier. Det finns få tillgängliga data på patienter med afrikanskt ursprung.

##### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Exponering av ibandronatsyra hos patienter med varierande grader av nedsatt njurfunktion är relaterat till kreatininclearance ( $CL_{kr}$ ). Hos personer med grav njurfunktionsnedsättning (medelvärdet för uppskattat  $CL_{kr}=21,2$  ml/min) ökade medelvärdet för dosjusterat  $AUC_{0-24}$  i m med 110 % jämfört med friska försökspersoner. Efter en intravenöst administrerad dos på 6 mg (15 minuters infusion) i den kliniska farmakologistudien WP18551, ökade medelvärdet för  $AUC_{0-24}$  med 14% respektive 86% hos försökspersoner med mild (uppskattat medelvärde för  $CL_{kr}=68,1$  ml/min) respektive måttligt (uppskattat medelvärde för  $CL_{kr}=41,2$  ml/min) nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga (uppskattat medelvärde för  $CL_{kr}=120$  ml/min).

Medelvärdet för  $C_{max}$  ökade inte hos patienter med mild nedsatt njurfunktion och ökade med 12% hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. För patienter med mild njurfunktionsnedsättning ( $CL_{kr} \geq 50$  och  $< 80$  ml/min) behövs ingen dosanpassning. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning ( $CL_{kr} \geq 30$  och  $< 50$  ml/min) eller grav njurfunktionsnedsättning ( $CL_{kr} < 30$  ml/min) rekommenderas dosanpassning vid förebyggande behandling av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser (se avsnitt 4.2).

##### *Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)*

Det finns inga farmakokinetiska uppgifter för ibandronatsyra hos patienter med nedsatt leverfunktion. Levern spelar ingen signifikant roll vid clearance av ibandronatsyra, eftersom syran inte metaboliseras utan avlägsnas genom utsöndring via njurarna och genom benupptag. Därför är dosjustering inte nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom proteinbindningen av ibandronatsyra är ungefär 87% vid terapeutiska koncentrationer, är det osannolikt att hypoproteinemi vid svår leversjukdom leder till kliniskt signifikanta ökning av fri plasmakoncentration.

*Äldre personer*(se avsnitt 4.2)

I en multivariatanalys fann man att ålder inte var en oberoende faktor för de studerade farmakokinetiska parametrarna. Eftersom njurfunktionen försämras med åldern, är det endast denna faktor som måste beaktas (se avsnittet om nedsatt njurfunktion).

*Pediatrika populationen* (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.1)

Det finns inga tillgängliga uppgifter avseende användningen av Bondronat på patienter under 18 år.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Effekter i prekliniska studier sågs endast vid exponeringar avsevärt högre än maximal klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Liksom för andra bisfosfonater har man funnit att njuren är det primära målorganet för systemisk toxicitet.

*Mutagenicitet/karcinogenicitet:*

Inga tecken på karcinogena effekter har observerats. Genotoxicitetstester gav inga belägg för någon genetisk aktivitet hos ibandronatsyra.

*Reproduktionstoxicitet:*

Det fanns inga tecken på någon direkt fostertoxicitet eller teratogen effekt av ibandronatsyra hos intravenöst behandlade råttor och kaniner. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering bestod effekterna på fertiliteten av ökade preimplantationsförluster vid dosnivåer på 1 mg/kg/dag och högre. I reproduktionsstudier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra antalet spermier vid doser på 0,3 och 1 mg/kg/dag och minskade fertiliteten hos hannar vid 1 mg/kg/dag och hos honor vid 1,2 mg/kg/dag. De biverkningar som sågs i reproduktionstoxikologiska studier på råttor, var de som förväntades med denna läkemedelsgrupp (bisfosfonater). Dessa inkluderar ett minskat antal implantationsställen, försvårad naturlig förlossning (dystoki), en ökning i visceral variationer (uretärt njurbäckensyndrom) och tandmissbildningar på F1-avkomman hos råttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid  
Ättiksyra (99%)  
Natriumacetat  
Vatten för injektion

### **6.2 Inkompatibiliteter**

För att undvika eventuella oförenligheter ska Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning endast spädas med isoton natriumkloridlösning eller 5% glukoslösning.

Bondronat ska inte blandas med kalciuminnehållande lösningar.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

Efter spädning: 24 timmar

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar innan spädning. Efter spädning: Förvaras vid 2°C - 8°C (i kylskåp).

Av mikrobiologiska skäl bör färdigblandad produkt användas omedelbart. Om så inte sker är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8°C, om inte blandningen skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Bondronat tillhandahålls som förpackningar med 1, 5 och 10 injektionsflaskor (6 ml typ I-glas injektionsflaska med en gummipropp av bromobutyl). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Utsläpp av läkemedel i miljön ska minimeras.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 25 juni 1996

Datum för den senaste förnyelsen: 25 juni 2006

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**



## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

### ***Koncentrat till infusionsvätska, lösning***

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

### ***Filmdragerad tablett***

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppande av den relevanta tillverkningsattsens anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

#### **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste säkerställa att ett patientkort gällande osteonekros i käken införs.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Bondronat 2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning  
ibandronatsyra

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 2 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumacetat, natriumklorid, ättiksyra och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning  
För intravenös infusion efter spädning

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Innan spädning inga särskilda förvaringsanvisningar. Efter spädning är infusionslösningen hållbar i 24 timmar vid 2°C -8°C (i kylskåp)

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/96/012/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**Injektionsflaska**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Bondronat 2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning  
ibandronatsyra  
IV användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

2 ml

**6. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bondronat 50 mg filmdragerade tabletter  
ibandronatsyra

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Tabletterna innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter  
84 filmdragerade tabletter

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Sug, tugga eller krossa inte tabletterna  
Läs bipacksedeln före användning  
Oral användning

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

bondronat 50 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blister**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Bondronat 50 mg filmdragerade tabletter  
ibandronatsyra

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Mån  
Tis  
Ons  
Tor  
Fre  
Lör  
Sön

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Bondronat 6 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning  
ibandronatsyra

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 6 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumacetat, natriumklorid, ättiksyra och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska  
5 injektionsflaskor  
10 injektionsflaskor

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning  
För intravenös infusion efter spädning

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Innan spädning inga särskilda förvaringsanvisningar. Efter spädning är infusionslösningen hållbar i 24 timmar vid 2°C -8°C (i kylskåp)

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/96/012/011: 1 injektionsflaska  
EU/1/96/012/012: 5 injektionsflaskor  
EU/1/96/012/013: 10 injektionsflaskor

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**Injektionsflaska**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Bondronat 6 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning  
ibandronatsyra  
IV användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

6 ml

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Bondronat 2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning** ibandronatsyra

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Bondronat är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Bondronat
3. Hur du får Bondronat
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Bondronat ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Bondronat är och vad det används för**

Bondronat innehåller den aktiva substansen ibandronatsyra som tillhör en grupp av läkemedel som kallas bisfosfonater.

Bondronat används till vuxna och förskrivs till dig om du har bröstcancer som har spritt sig till skelettet (så kallade "skelettmetastaser").

- Det hjälper till att förebygga benbrott (frakturer)
- Det hjälper till att förebygga andra skelettproblem som kan behöva kirurgi eller strålbehandling.

Bondronat kan också förskrivas om du har ökade kalciumnivåer i blodet som beror på en tumör.

Bondronat verkar genom att minska mängden kalcium som försvinner från skelettet. Detta förhindrar skelettet från att bli skörare.

#### **2. Vad du behöver veta innan du får Bondronat**

**Ta inte Bondronat:**

- om du är allergisk mot ibandronatsyra eller mot något av de övriga innehållsämnen i detta läkemedel som nämns i avsnitt 6
- om du har, eller någon gång tidigare har haft, låga halter av kalcium i blodet.

Ta inte detta läkemedel om något av det som nämns ovan gäller för dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Bondronat.

#### **Varningar och försiktighet**

En biverkning som kallas osteonekros i käken (ONJ) (förstörelse av benvävnaden i käken) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsgodkännandet hos patienter som får Bondronat för cancerrelaterade tillstånd. ONJ kan också inträffa efter avslutad behandling.

Det är viktigt att försöka förebygga att ONJ utvecklas då det är ett smärtsamt tillstånd som kan vara svårt att behandla. För att minska risken för att osteonekros utvecklas i käken så finns det vissa försiktighetsåtgärder som du bör vidta.

Innan du får behandling, tala om för läkare/sjuksköterska (sjukvårdspersonal) om:

- du har några problem med din mun eller tänder såsom t.ex. dålig tandhälsa, tandköttsproblem eller en planerad tandutdragning
- du inte får regelbunden tandvård eller inte har genomgått en tandundersökning på länge
- du är rökare (eftersom det kan öka risken för tandproblem)
- du tidigare har behandlats med en bisfosfonat (används för att behandla eller förebygga bensjukdomar)
- du tar läkemedel som kallas kortikosteroider (såsom prednisolon eller dexametason)
- du har cancer.

Din läkare kan be dig genomgå en tandundersökning innan behandlingen med Bondronat börjas.

Medan du behandlas ska du upprätthålla en god munhygien (inklusive ordinarie tandborstning) och gå på regelbundna tandkontroller. Om du har tandprotes bör du se till att dessa passar ordentligt. Om du får tandbehandling eller ska genomgå tandkirurgi (t.ex. dra ut en tand), informera din läkare om din tandbehandling och tala om för din tandläkare att du behandlas med Bondronat.

Kontakta din läkare och tandläkare omedelbart om du upplever några problem med din mun eller tänder såsom lösa tänder, smärta eller svullnad eller sår som inte läker eller vätskar eftersom detta kan vara tecken på osteonekros i käken.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Bondronat.

- om du är allergisk mot någon annan bisfosfonat
- om du har höga eller låga nivåer av vitamin D, kalcium eller av någon annan mineral
- om du har problem med njurarna
- om du har hjärtproblem och läkare har rekommenderat dig att begränsa ditt dagliga intag av vätska.

Fall av allvarliga allergiska reaktioner, ibland med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

Om du upplever något av följande symtom såsom andnöd/andningssvårigheter, att det känns trångt i halsen, svullnad av tungan, yrsel, känsla av att förlora medvetandet, rodnad eller svullnad i ansiktet, hudutslag på kroppen, illamående och kräkningar, ska du omedelbart informera din läkare eller sjuksköterska (se avsnitt 4).

### **Barn och ungdomar**

Bondronat ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 års ålder.

### **Andra läkemedel och Bondronat**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Anledningen är att Bondronat kan påverka hur andra läkemedel verkar. Vissa andra läkemedel kan också påverka hur Bondronat verkar.

**Tala speciellt om för din läkare eller apotekspersonal** om du tar en typ av antibiotikainjektion som kallas ”aminoglykosid” såsom gentamicin eftersom både aminoglykosider och Bondronat kan sänka mängden kalcium i blodet.

### **Graviditet och amning**

Ta inte Bondronat om du är gravid, planerar att bli gravid eller ammar.

Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan köra och använda maskiner eftersom det förväntas att Bondronat inte har någon eller har försumbar effekt på din förmåga att köra och använda maskiner. Tala med din läkare innan du kör bil, använder maskiner eller verktyg.



**Bondronat innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".**

### **3. Hur du får Bondronat**

#### **Att ta läkemedlet**

- Bondronat ges normalt av läkare eller annan sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av cancer
- det ges som en infusion i din ven.

Din läkare kan göra regelbundna blodtester under tiden du får Bondronat. Detta för att kontrollera att du får rätt mängd av läkemedlet.

#### **Hur stor mängd ska tas**

Din läkare kommer att räkna ut hur mycket Bondronat du ska få beroende på din sjukdom.

Om du har bröstcancer som har spritt sig till skelettet är den rekommenderade dosen 3 injektionsflaskor (6 mg) var 3-4:e vecka som ges som en infusion i din ven under åtminstone 15 minuter.

Om du har förhöjd kalciumnivå i blodet beroende på en tumör, är den rekommenderade dosen som ges vid ett enskilt tillfälle 1 injektionsflaska (2 mg) eller 2 injektionsflaskor (4 mg) beroende på din sjukdoms svårighetsgrad. Läkemedlet ska ges som en infusion i din ven under två timmar. Ytterligare en dos kan övervägas vid fall av otillräckligt svar eller om din sjukdom återkommer.

Din läkare kan anpassa dosen och tiden för den intravenösa infusionen om du har problem med njurarna.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Tala genast med en sjuksköterska eller läkare om du märker några av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva medicinsk vård omedelbart:**

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer):

- ihållande ögonsmärta och inflammation
- ny smärta, svaghet eller obehag i lår, höft eller ljumske. Du kan ha tidiga tecken på en ovanlig fraktur på lårbenet.

**Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- smärta eller ömhet i munnen eller käken. Du kan ha tidiga tecken på allvarliga problem med käken (nekros (död benvävnad) i käkbenet)
- tala med läkare om du har öronsmärta, flytning från örat och/eller en öroninfektion. Detta kan vara tecken på en benskada i örat
- klåda, svullnad i ansiktet, på läppar, tunga och i halsen, med svårigheter att andas. Du kan ha en fått en allvarlig allergisk reaktion som kan vara livshotande (se avsnitt 2)
- allvarliga hudreaktioner.

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- astmaattack.

## Andra möjliga biverkningar

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- influensaliknande symtom, inkluderande feber, skakningar och frossa, obehagskänsla, trötthet, skelettsmärta och värkande muskler och leder. Dessa symtom försvinner vanligtvis inom ett par timmar eller dagar. Tala med en sjuksköterska eller läkare om några biverkningar blir besvärande eller varar mer än ett par dagar
- förhöjd kroppstemperatur
- magsmärta eller magont, matsmältningsbesvär, illamående, kräkningar eller diarré (lös avföring)
- låga kalcium- eller fosfathalter i blodet
- förändringar av blodvärden såsom gamma-GT eller kreatinin
- ett problem med hjärtrytmen som kallas ”grenblock”
- skelett- eller muskelsmärta
- huvudvärk, yrsel, svaghetskänsla
- onormal törst, halsont, smakförändringar
- svullna ben eller fötter
- värkande leder, ledinflammation eller andra problem med lederna
- problem med din bisköldkörtel
- blåmärken
- infektioner
- ett problem med dina ögon som kallas ”grå starr”
- hudproblem
- tandproblem.

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- skakningar eller frossa
- din kroppstemperatur blir för låg (hypotermi)
- ett tillstånd som påverkar blodkärlen i din hjärna som kallas ”cerebrovaskulär sjukdom” (stroke eller hjärnblödning)
- hjärt- och cirkulationsproblem (inkluderande hjärtklappning, hjärtattack, hypertoni (högtryck) och åderbräck)
- blodbrist (”anemi”)
- hög nivå av alkaliskt fosfat i blodet
- vätskeansamling och svullnad (”lymfödem”)
- vätska i lungorna
- magproblem såsom ”gastroenterit” (mag-tarminflammation) eller ”gastrit” (magsäcksinflammation)
- gallsten
- svårigheter att urinera, blåskatarr (inflammation i urinblåsan)
- migrän
- smärta i nerverna, nervrotsskada
- dövhet
- ökad känslighet för ljud, smak eller beröring eller luktförändringar
- sväljsvårigheter
- munsår, svullna läppar (läppinflammation), muntorsk
- klåda eller stickningar i huden runt munnen
- smärta i bäckenet, flytningar, klåda eller smärta i slidan
- en hudutväxt som kallas ”benign hudneoplasm”
- minnesförlust
- sömnproblem, oroskänsla, känslomässig instabilitet eller humörsvängningar
- hudutslag
- håravfall
- skada eller smärta vid injektionsstället
- viktninskning

- njurcysta (vätskefylld blåsa i njuren).

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#) \*. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Bondronat ska förvaras**

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”Utg. dat” och på etiketten efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad
- Den färdigberedda infusionslösningen är hållbar i 24 timmar vid 2°C - 8°C (i kylskåp)
- Använd inte detta läkemedel om du märker att lösningen inte är klar eller innehåller partiklar.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är ibandronatsyra. En injektionsflaska med ett koncentrat av 2 ml till infusionsvätska, lösning, innehåller 2 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat)
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, ättiksyra, natriumacetat och vatten för injektionsvätskor.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Bondronat är en färglös, klar lösning. Bondronat tillhandahålls som förpackningar innehållande 1 injektionsflaska (2 ml typ I-glas injektionsflaska med en gummipropp av bromobutyl).

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

#### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

#### **Tillverkare**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

---

## Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

### Dosering: Förebyggande av skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser

Den rekommenderade dosen vid behandling av skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser är 6 mg givet intravenöst var 3:e till 4:e vecka. Dosen ska ges under åtminstone 15 minuter.

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med mild njurfunktionsnedsättning ( $Cl_{kr} \geq 50$  och  $< 80$  ml/min) behövs ingen dosanpassning. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning ( $Cl_{kr} \geq 30$  och  $< 50$  ml/min) eller grav njurfunktionsnedsättning ( $Cl_{kr} < 30$  ml/min) bör följande doseringsrekommendationer följas vid förebyggande behandling av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser:

Kreatininclearance (ml/min)	Dos	Infusionsvolym <sup>1</sup> och tid <sup>2</sup>
$\geq 50$ $Cl_{kr} < 80$	6 mg (6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	100 ml på 15 minuter
$\geq 30$ $Cl_{kr} < 50$	4 mg (4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme
$< 30$	2 mg (2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme

<sup>1</sup> 0,9% natriumkloridlösning eller 5% glukoslösning

<sup>2</sup> Administrering var 3:e till 4:e vecka

En infusionstid på 15 minuter har inte studerats hos cancerpatienter med  $Cl_{kr} < 50$  ml/min.

### Dosering: Behandling av onormalt förhöjda serumkalciumnivåer (hyperkalcemi) som en följd av tumörer

Bondronat ges vanligen på sjukhus. Dosen bestäms av läkaren och med hänsyn tagen till följande faktorer.

Före behandling med Bondronat skall patienten ges tillräckligt med vätska i form av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. Hyperkalcemins svårighetsgrad såväl som tumörtyp bör tas i beaktande. Hos de flesta patienter med allvarlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium\*  $\geq 3$  mmol/l eller  $\geq 12$  mg/dl) är en engångsdos på 4 mg tillräcklig. Hos patienter med måttlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium  $< 3$  mmol/l eller  $< 12$  mg/dl) är 2 mg en effektiv dos. Den högsta dosen som användes i kliniska prövningar var 6 mg men denna dos ger inga ytterligare fördelar vad gäller effekt.

\*Notera att koncentrationerna av albuminkorrigerat serumkalcium beräknas enligt följande:

$$\begin{aligned} \text{Albuminkorrigerat Serumkalcium (mmol/l)} &= \text{serumkalcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8 \end{aligned}$$

eller

$$\begin{aligned} \text{Albuminkorrigerat Serumkalcium (mg/dl)} &= \text{serumkalcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}] \end{aligned}$$

För att omvandla albuminkorrigerat serumkalcium angivet i mmol/l till mg/dl multiplicera med 4.

Vanligtvis kan en förhöjd serumkalciumnivå sänkas till normal nivå inom 7 dagar. Mediantiden till återfall (förnyad ökning av serumalbuminkorrigerat serumkalcium mer än 3 mmol/l) var 18-19 dagar med doser på 2 mg och 4 mg. Mediantiden till återfall var 26 dagar med en dos på 6 mg.

### **Metod och administreringsätt**

Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning ska administreras som intravenös infusion.

För detta ändamål ska innehållet i injektionsflaskan användas enligt följande:

- Vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser - innehållet tillsättes till 100 ml isoton natriumkloridlösning eller 100 ml 5% glukoslösning och infunderas under åtminstone 15 minuter. Se även doseringsavsnittet ovan för patienter med nedsatt njurfunktion
- Vid behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi – innehållet tillsättes till 500 ml isoton natriumkloridlösning eller 500 ml 5% glukoslösning och infunderas under 2 timmar.

Notera:

För att undvika eventuella blandbarhetsproblem ska Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning, endast blandas med isoton (0,9 %) natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning.

Kalciuminnehållande lösningar ska inte blandas med Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Utspädda lösningar är avsedda för engångsbruk. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

Det rekommenderas att produkten används omedelbart efter spädning (se punkt 5 i denna bipacksedel "Hur Bondronat ska förvaras").

Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning ska ges som intravenös infusion. Försiktighet måste iaktas så att Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning inte administreras via intraarteriell eller extravasal administrering eftersom detta kan leda till vävnadsskador.

### **Administreringsfrekvens**

För behandling av tumörinducerad hyperkalcemi (onormalt förhöjda kalciumnivåer) ges i allmänhet Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning som en enstaka infusion.

Vid förebyggande behandling av skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser upprepas Bondronatinfusionerna var 3:e till 4:e vecka.

### **Behandlingens längd**

Ett begränsat antal patienter (50 patienter) har fått en andra infusion vid hyperkalcemi. Upprepad behandling kan övervägas vid återfall av hyperkalcemi eller vid otillräcklig effekt.

För patienter med bröstcancer och skelettmetastaser ska Bondronatinfusioner ges var 3:e till 4:e vecka. I kliniska prövningar har behandling pågått i upp till 96 veckor.

### **Överdoser**

Det finns ingen erfarenhet av akut förgiftning med Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning. Eftersom både njurarna och levern befanns vara målorgan för toxicitet i prekliniska studier vid höga doser, bör njur- och leverfunktion kontrolleras.

Kliniskt relevant hypokalcemi (mycket låga serumkalciumnivåer) bör korrigeras genom intravenös administrering av kalciumglukonat.

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Bondronat 50 mg filmdragerade tabletter** ibandronatsyra

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Bondronat är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Bondronat
3. Hur du tar Bondronat
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Bondronat ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Bondronat är och vad det används för**

Bondronat innehåller den aktiva substansen ibandronatsyra som tillhör en grupp av läkemedel som kallas bisfosfonater.

Bondronat används till vuxna och förskrivs till dig om du har bröstcancer som har spritt sig till skelettet (så kallade "skelettmetastaser").

- Det hjälper till att förebygga benbrott (frakturer)
- Det hjälper till att förebygga andra skelettproblem som kan behöva kirurgi eller strålbehandling.

Bondronat verkar genom att minska mängden kalcium som försvinner från skelettet. Detta förhindrar skelettet från att bli skörare.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Bondronat**

##### **Ta inte Bondronat:**

- om du är allergisk mot ibandronatsyra eller mot något av de övriga innehållsämnen i detta läkemedel som nämns i avsnitt 6
- om du har problem med matstrupen (esofagus) såsom förträngningar eller sväljsvårigheter
- om du inte kan stå eller sitta upprätt i minst en timme (60 minuter) åt gången
- om du har, eller någon gång tidigare har haft, låg kalciumhalt i blodet.

Ta inte detta läkemedel om något av det som nämns ovan gäller för dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Bondronat.

##### **Varningar och försiktighet**

En biverkning som kallas osteonekros i känen (ONJ) (förstörelse av benvävnaden i känen) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsgodkännandet hos patienter som får Bondronat för cancerrelaterade tillstånd. ONJ kan också inträffa efter avslutad behandling.

Det är viktigt att försöka förebygga att ONJ utvecklas då det är ett smärtsamt tillstånd som kan vara svårt att behandla. För att minska risken för att osteonekros utvecklas i käken så finns det vissa försiktighetsåtgärder som du bör vidta.

Innan du får behandling, tala om för läkare/sjuksköterska (sjukvårdspersonal) om:

- du har några problem med din mun eller tänder såsom dålig tandhälsa, tandköttproblem eller en planerad tandutdragning
- du inte får regelbunden tandvård eller inte har genomgått en tandundersökning på länge
- du är rökare (eftersom det kan öka risken för tandproblem)
- du tidigare har behandlats med en bisfosfonat (används för att behandla eller förebygga bensjukdomar)
- du tar läkemedel som kallas kortikosteroider (såsom prednisolon eller dexametason)
- du har cancer.

Din läkare kan be dig genomgå en tandundersökning innan behandlingen med Bondronat börjas.

Medan du behandlas ska du upprätthålla en god munhygien (inklusive ordinarie tandborstning) och gå på regelbundna tandkontroller. Om du har tandprotes bör du se till att dessa passar ordentligt. Om du får tandbehandling eller ska genomgå tandkirurgi (t.ex. dra ut en tand), informera din läkare om din tandbehandling och tala om för din tandläkare att du behandlas med Bondronat.

Kontakta din läkare och tandläkare omedelbart om du upplever några problem med din mun eller tänder såsom lösa tänder, smärta eller svullnad eller sår som inte läker eller vätskar eftersom detta kan vara tecken på osteonekros i käken.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Bondronat:

- om du är allergisk mot några andra bisfosfonater
- om du har sväljsvårigheter eller matsmältningsproblem
- om du har höga eller låga nivåer av vitamin D i blodet eller av någon annan mineral
- om du har problem med njurarna

Irritation, inflammation eller sårbildning i matstrupen (esofagus) kan inträffa, ofta med symtom som svår smärta i bröstet, svår smärta efter att du svält mat eller vätska, svårt illamående eller kräkningar, särskilt om du inte dricker ett fullt glas vatten och/eller om du ligger ner inom en timme efter att du tagit Bondronat. Om du får dessa symtom ska du sluta ta Bondronat och kontakta din läkare omedelbart (se avsnitt 3 och 4).

### **Barn och ungdomar**

Bondronat ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 års ålder.

### **Andra läkemedel och Bondronat**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Anledningen är att Bondronat kan påverka hur andra läkemedel verkar. Vissa andra läkemedel kan också påverka hur Bondronat verkar.

**Tala speciellt om för din läkare eller apotekspersonal** om du tar något av följande läkemedel:

- kosttillskott som innehåller kalcium, magnesium, järn eller aluminium
- acetylsalicylsyra och icke steroida anti-inflammatoriska läkemedel, så kallade NSAID, såsom ibuprofen eller naproxen, eftersom både NSAID-läkemedel och Bondronat kan irritera din magsäck och tarm
- en typ av antibiotikainjektion som kallas ”aminoglykosid” såsom gentamicin, eftersom både aminoglykosider och Bondronat kan sänka mängden kalcium i blodet

Att ta läkemedel som minskar magsyra såsom ranitidin kan obetydligt öka effekten av Bondronat.

### **Bondronat med mat och dryck**

Ta inte Bondronat med mat eller någon annan dryck förutom vatten eftersom Bondronat är mindre effektivt om det tas med mat eller dryck (se avsnitt 3).

Ta Bondronat tidigast 6 timmar efter att du har ätit, druckit eller tagit något annat läkemedel eller kosttillskott (som innehåller t.ex. kalcium (mjölk), aluminium, magnesium och järn) förutom vatten. Efter att du tagit din tablett, vänta minst 30 minuter innan du äter, dricker eller tar något annat läkemedel eller kosttillskott (se avsnitt 3).

### **Graviditet och amning**

Ta inte Bondronat om du är gravid, planerar att bli gravid eller ammar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan köra och använda maskiner eftersom det förväntas att Bondronat inte har någon eller har försumbar effekt på din förmåga att köra och använda maskiner. Tala med din läkare innan du kör bil, använder maskiner eller verktyg.

### **Bondronat innehåller laktos**

Om din läkare har talat om för dig att du inte tål eller inte kan bryta ner vissa sockerarter i mag-tarmkanalen (t ex om du är laktosintolerant, har total laktasbrist eller glukos-galaktoslaktasbrist), tala med din läkare innan du tar detta läkemedel.

## **3. Hur du tar Bondronat**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Ta din tablett tidigast 6 timmar efter att du har ätit, druckit eller tagit något annat läkemedel eller kosttillskott förutom vatten. Vatten med hög kalciumkoncentration ska inte användas. Om det finns misstanke om eventuella höga kalciumhalter i kranvattnet (hårt vatten), rekommenderas att buteljerat vatten med lågt mineralinnehåll används.

Din läkare kan göra regelbundna blodtester under tiden du tar Bondronat. Detta för att kontrollera att du får rätt mängd av läkemedlet.

### **Att ta detta läkemedel**

Det är viktigt att du tar Bondronat vid rätt tidpunkt och på rätt sätt eftersom det kan orsaka irritation, inflammation eller sårbildning i din matstrupe (esofagus).

Du kan hjälpa till att förhindra att det händer genom att göra följande:

- Ta din tablett så fort du har stigit upp för dagen och innan du tar din första måltid, dryck, andra läkemedel eller kosttillskott
- Ta din tablett med ett helt glas vatten (ca 200 ml). Ta inte din tablett med någon annan dryck än vatten
- Svälj tabletten hel. Du ska inte tugga, suga eller krossa tabletten. Låt inte tabletten upplösas i munnen
- Vänta minst 30 minuter efter det att du tagit din tablett. Därefter kan du ta dagens första måltid och dryck och ta eventuella andra läkemedel eller kosttillskott
- Håll dig upprätt (sittande eller stående) medan du tar din tablett och under den följande timmen (60 minuter). Annars kan en del av läkemedlet läcka tillbaka till din matstrupe (esofagus)



### **Hur mycket du ska ta**

Den vanliga dosen av Bondronat är en tablett varje dag. Om du har medelsvåra njurproblem kan din läkare minska dosen till en tablett varannan dag. Om du har svåra njurproblem kan din läkare minska dosen till en tablett en gång i veckan.

### **Om du tar mera Bondronat än vad du borde**

Om du tagit för många tabletter, tala med en läkare eller uppsök sjukhus genast. Drick ett helt glas mjölk innan du åker till sjukhuset. Framkalla inte kräkningar själv. Ligg inte ner.

### **Om du har glömt att ta Bondronat**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du tar en tablett om dagen, hoppa över den missade dosen helt. Fortsätt sedan som vanligt följande dag. Om du tar en tablett varannan dag eller en gång i veckan, fråga din läkare eller apotekspersonal om råd.

### **Om du slutar ta Bondronat**

Fortsätt ta Bondronat så länge din läkare säger att du ska göra det. Det beror på att läkemedlet bara verkar om det tas hela behandlingstiden ut.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Tala genast med en sjuksköterska eller läkare om du märker några av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva medicinsk vård omedelbart:**

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- sjukdomskänsla, halsbränna och svårigheter att svälja (inflammation i matstrupen)

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- svåra magsmärtor. Detta kan vara ett tecken på blödande sår i den första delen av tunntarmen (tolvfingerarmen) eller magsäcksinflammation (gastrit)

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer):

- ihållande ögonsmärta och inflammation
- ny smärta, svaghet eller obehag i lår, höft eller ljumske. Du kan ha tidiga tecken på en ovanlig fraktur på lårbenet

**Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- smärta eller ömhet i munnen eller käken. Du kan ha tidiga tecken på allvarliga problem med käken (nekros (död benvävnad) i käkbenet)
- tala med läkare om du har öronsmärta, flytning från örat och/eller en öroninfektion. Detta kan vara tecken på en benskada i örat • klåda, svullnad i ansiktet, på läppar och i halsen, med svårigheter att andas. Du kan ha en fått en allvarlig allergisk reaktion som kan vara livshotande
- allvarliga hudreaktioner

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- astmaattack

### **Andra möjliga biverkningar**

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- magsmärtor, matsmältningsbesvär

- låga kalciumnivåer i blodet
- svaghetskänsla

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- bröstsmärta
- klåda eller stickningar i huden (parestesi)
- influensaliknande symtom, allmän sjukdomskänsla eller smärta
- muntorrhet, konstig smak i munnen eller svårigheter att svälja
- blodbrist (anemi)
- höga halter av urinämne i blodet eller höga halter av bisköldkörtelhormon i blodet

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V\\*](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Bondronat ska förvaras**

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn
- Används före utgångsdatum som anges på blistret efter ”EXP” och på kartongen efter ”Utg. dat”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad
- Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är ibandronatsyra. Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat)

Övriga innehållsämnen är:

- tabletkärna: laktosmonohydrat, povidon, mikrokristallin cellulosa, krosprovidon, renad stearinsyra, kolloidalt vattenfritt kisel
- tablethölje: hypromellos, titandioxid (E 171), talk, makrogol 6000

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

De filmdragerade tablettarna är avlånga med vit till benvit färg, märkta med L2/IT. De finns tillgängliga i förpackningar om 28 och 84 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

#### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

#### **Tillverkare**

IL CSM Clinical Supplies Management GmbH

Marie-Curie-Strasse 8  
Lörrach  
Baden-Württemberg  
79539, Tyskland

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

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Bondronat 6 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning** ibandronatsyra

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Bondronat är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Bondronat
3. Hur du får Bondronat
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Bondronat ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Bondronat är och vad det används för**

Bondronat innehåller den aktiva substansen ibandronatsyra som tillhör en grupp av läkemedel som kallas bisfosfonater.

Bondronat används till vuxna och förskrivs till dig om du har bröstcancer som har spritt sig till skelettet (så kallade "skelettmetastaser")

- Det hjälper till att förebygga benbrott (frakturer)
- Det hjälper till att förebygga andra skelettproblem som kan behöva kirurgi eller strålbehandling.

Bondronat kan också förskrivas om du har ökade kalciumnivåer i blodet som beror på en tumör.

Bondronat verkar genom att minska mängden kalcium som försvinner från skelettet. Detta förhindrar skelettet från att bli skörare.

#### **2. Vad du behöver veta innan du får Bondronat**

**Ta inte Bondronat:**

- om du är allergisk mot ibandronatsyra eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel som nämns i avsnitt 6
- om du har, eller någon gång tidigare har haft, låga halter av kalcium i blodet.

Ta inte detta läkemedel om något av det som nämns ovan gäller för dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Bondronat.

#### **Varningar och försiktighet**

En biverkning som kallas osteonekros i käken (ONJ) (förstörelse av benvävnaden i käken) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsgodkännande hos patienter som får Bondronat för cancerrelaterade tillstånd. ONJ kan också inträffa efter avslutad behandling.

Det är viktigt att försöka förebygga att ONJ utvecklas då det är ett smärtsamt tillstånd som kan vara svårt att behandla. För att minska risken för att osteonekros utvecklas i käken så finns det vissa försiktighetsåtgärder som du bör vidta.

Innan du får behandling, tala om för läkare/sjuksköterska (sjukvårdspersonal) om:

- du har några problem med din mun eller tänder såsom dålig tandhälsa, tandköttsproblem eller en planerad tandutdragning
- du inte får regelbunden tandvård eller inte har genomgått en tandundersökning på länge
- du är rökare (eftersom det kan öka risken för tandproblem)
- du tidigare har behandlats med en bisfosfonat (används för att behandla eller förebygga bensjukdomar)
- du tar läkemedel som kallas korikosteroider (såsom prednisolon eller dexametason)
- du har cancer.

Din läkare kan be dig genomgå en tandundersökning innan behandlingen med Bondronat börjas.

Medan du behandlas ska du upprätthålla en god munhygien (inklusive ordinarie tandborstning) och gå på regelbundna tandkontroller. Om du har tandprotes bör du se till att dessa passar ordentligt. Om du får tandbehandling eller ska genomgå tandkirurgi (t.ex. dra ut en tand), informera din läkare om din tandbehandling och tala om för din tandläkare att du behandlas med Bondronat.

Kontakta din läkare och tandläkare omedelbart om du upplever några problem med din mun eller tänder såsom lösa tänder, smärta eller svullnad eller sår som inte läker eller vätskar eftersom detta kan vara tecken på osteonekros i käken.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Bondronat:

- om du är allergisk mot några andra bisfosfonater
- om du har höga eller låga nivåer av vitamin D, kalcium eller av någon annan mineral
- om du har problem med njurarna
- om du har hjärtproblem och läkare har rekommenderat dig att begränsa ditt dagliga intag av vätska.

Fall av allvarliga allergiska reaktioner, ibland med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

Om du upplever något av följande symtom såsom andnöd/andningssvårigheter, att det känns trångt i halsen, svullnad av tungan, yrsel, känsla av att förlora medvetandet, rodnad eller svullnad i ansiktet, hudutslag på kroppen, illamående och kräkningar, ska du omedelbart informera din läkare eller sjuksköterska (se avsnitt 4).

### **Barn och ungdomar**

Bondronat ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 års ålder.

### **Andra läkemedel och Bondronat**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Anledningen är att Bondronat kan påverka hur andra läkemedel verkar. Vissa andra läkemedel kan också påverka hur Bondronat verkar.

**Tala speciellt om för din läkare eller apotekspersonal** om du tar en typ av antibiotikainjektion som kallas ”aminoglykosid” såsom gentamicin eftersom både aminoglykosider och Bondronat kan sänka mängden kalcium i blodet.

### **Graviditet och amning**

Ta inte Bondronat om du är gravid, planerar att bli gravid eller ammar.

Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan köra och använda maskiner eftersom det förväntas att Bondronat inte har någon eller har försumbar effekt på din förmåga att köra och använda maskiner. Tala med din läkare innan du kör bil, använder maskiner eller verktyg.

**Bondronat innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.**

### **3. Hur du får Bondronat**

#### **Att ta läkemedlet**

- Bondronat ges normalt av läkare eller annan sjukvårdspersonal som har erfarenhet av att behandla cancer
- Det ges som en infusion i din ven.

Din läkare kan göra regelbundna blodtester under tiden du får Bondronat. Detta för att kontrollera att du får rätt mängd av läkemedlet.

#### **Hur stor mängd ska tas**

Din läkare kommer att räkna ut hur mycket Bondronat du ska få beroende på din sjukdom.

Om du har bröstcancer som har spritt sig till skelettet är den rekommenderade dosen 1 injektionsflaska (6 mg) var 3-4:e vecka som ges som en infusion i din ven under åtminstone 15 minuter.

Om du har förhöjd kalciumnivå i blodet beroende på en tumör, är den rekommenderade dosen som ges vid ett enskilt tillfälle 2 mg eller 4 mg beroende på din sjukdoms svårighetsgrad.

Läkemedlet ska ges som en infusion i din ven under två timmar. Ytterligare en dos kan övervägas vid fall av otillräckligt svar eller om din sjukdom återkommer.

Din läkare kan anpassa dosen och tiden för den intravenösa infusionen om du har problem med njurarna.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Tala genast med en sjuksköterska eller läkare om du märker några av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva medicinsk vård omedelbart:**

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer):

- ihållande ögonsmärta och inflammation
- ny smärta, svaghet eller obehag i lår, höft eller ljumske. Du kan ha tidiga tecken på en ovanlig fraktur på lårbenet.

**Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- smärta eller ömhet i munnen eller käken. Du kan ha tidiga tecken på allvarliga problem med käken (nekros (död benvävnad) i käkbenet)
- tala med läkare om du har öronsmärta, flytning från örat och/eller en öroninfektion. Detta kan vara tecken på en benskada i örat
- klåda, svullnad i ansiktet, på läppar, tunga och i halsen, med svårigheter att andas. Du kan ha en fått en allvarlig allergisk reaktion som kan vara livshotande (se avsnitt 2)
- allvarliga hudreaktioner.

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- astmaattack.

## Andra möjliga biverkningar

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- influensaliknande symtom, inkluderande feber, skakningar och frossa, obehagskänsla, trötthet, skelettsmärta och värkande muskler och leder. Dessa symtom försvinner vanligtvis inom ett par timmar eller dagar. Tala med sjuksköterska eller läkare om några biverkningar blir besvärande eller varar mer än ett par dagar
- förhöjd kroppstemperatur
- magsmärta eller magont, matsmältningsbesvär, illamående, kräkningar eller diarré (lös avföring)
- låga kalcium- eller fosfathalter i blodet
- förändringar av blodvärden såsom gamma-GT eller kreatinin
- ett problem med hjärtrytmen som kallas ”grenblock”
- skelett- eller muskelsmärta
- huvudvärk, yrsel, svaghetskänsla
- onormal törst, halsont, smakförändringar
- svullna ben eller fötter
- värkande leder, ledinflammation eller andra problem med lederna
- problem med din bisköldkörtel
- blåmärken
- infektioner
- ett problem med dina ögon som kallas grå starr
- hudproblem
- tandproblem.

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- skakningar eller frossa
- din kroppstemperatur blir för låg (”hypotermi”)
- ett tillstånd som påverkar blodkärlen i din hjärna som kallas ”cerebrovaskulär sjukdom” (stroke eller hjärnblödning)
- hjärt- och cirkulationsproblem (inkluderande hjärtklappning, hjärtattack, hypertoni (hög blodtryck) och åderbräck)
- blodbrist (”anemi”)
- hög nivå av alkaliskt fosfat i blodet
- vätskeansamling och svullnad (”lymfödem”)
- vätska i lungorna
- magproblem såsom gastroenterit (mag-tarminflammation) eller gastrit (magsäcksinflammation)
- gallsten
- svårigheter att urinera, blåskatarr (inflammation i urinblåsan)
- migrän
- smärta i nerverna, nervrotsskada
- dövhet
- ökad känslighet för ljud, smak eller beröring eller luktförändringar
- sväljsvårigheter
- munsår, svullna läppar (läppinflammation), muntorsk
- klåda eller stickningar i huden runt munnen
- smärta i bäckenet, flytningar, klåda eller smärta i slidan
- en hudutväxt som kallas ”benign hudneoplasm”
- minnesförlust
- sömnproblem, oroskänsla, känslomässig instabilitet eller humörsvängningar
- hudutslag
- håravfall
- skada eller smärta vid injektionsstället
- viktninskning
- njurecysta (vätskefylld blåsa i njuren).

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i **bilaga V**\*. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Bondronat ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”Utg. dat” och på etiketten efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad
- Den färdigberedda infusionslösningen är hållbar i 24 timmar vid 2°C - 8°C (i kylskåp)
- Använd inte detta läkemedel om du märker att lösningen inte är klar eller innehåller partiklar.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ibandronatsyra. En injektionsflaska med 6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 6 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat)
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, ättiksyra, natriumacetat och vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Bondronat är en färglös, klar lösning. Bondronat tillhandahålls som förpackningar innehållande 1, 5 och 10 injektionsflaskor (6 ml typ I injektionsflaska med en gummipropp av bromobutyl). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

#### Innehavare av godkännande för försäljning

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

#### Tillverkare

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

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.



---

## **Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal**

### **Dosering: Förebyggande av skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser**

Den rekommenderade dosen vid behandling av skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser är 6 mg givet intravenöst var 3:e till 4:e vecka. Dosen ska ges under åtminstone 15 minuter.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

För patienter med mild njurfunktionsnedsättning ( $Cl_{kr} \geq 50$  och  $< 80$  ml/min) behövs ingen dosanpassning. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning ( $Cl_{kr} \geq 30$  och  $< 50$  ml/min) eller grav njurfunktionsnedsättning ( $Cl_{kr} < 30$  ml/min) bör följande doseringsrekommendationer följas vid förebyggande behandling av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser:

Kreatininclearance (ml/min)	Dos	Infusionsvolym <sup>1</sup> och tid <sup>2</sup>
$\geq 50$ $Cl_{kr} < 80$	6 mg (6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	100 ml på 15 minuter
$\geq 30$ $Cl_{kr} < 50$	4 mg (4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme
$< 30$	2 mg (2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme

<sup>1</sup> 0,9% natriumkloridlösning eller 5% glukoslösning

<sup>2</sup> Administrering var 3:e till 4:e vecka

En infusionstid på 15 minuter har inte studerats hos cancerpatienter med  $Cl_{kr} < 50$  ml/min.

### **Dosering: Behandling av onormalt förhöjda serumkalciumnivåer (hyperkalcemi) som en följd av tumörer**

Bondronat ges vanligen på sjukhus. Dosen bestäms av läkaren och med hänsyn tagen till följande faktorer.

Före behandling med Bondronat skall patienten ges tillräckligt med vätska i form av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. Hyperkalcemins svårighetsgrad såväl som tumörtyp bör tas i beaktande. Hos de flesta patienter med allvarlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium\*  $\geq 3$  mmol/l eller  $\geq 12$  mg/dl) är en engångsdos på 4 mg tillräcklig. Hos patienter med måttlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium  $< 3$  mmol/l eller  $< 12$  mg/dl) är 2 mg en effektiv dos. Den högsta dosen som användes i kliniska prövningar var 6 mg men denna dos ger inga ytterligare fördelar vad gäller effekt.

\*Notera att koncentrationerna av albuminkorrigerat serumkalcium beräknas enligt följande:

$$\begin{array}{l} \text{Albuminkorrigerat} \\ \text{Serumkalcium} \\ \text{(mmol/l)} \end{array} = \text{serumkalcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

**eller**

$$\begin{array}{l} \text{Albuminkorrigerat} \\ \text{Serumkalcium (mg/dl)} \end{array} = \text{serumkalcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

För att omvandla albuminkorrigerat serumkalcium angivet i mmol/l till mg/dl multiplicera med 4.

Vanligtvis kan en förhöjd serumkalciumnivå sänkas till normal nivå inom 7 dagar. Mediantiden till återfall (förnyad ökning av serumalbuminkorrigerat serumkalcium mer än 3 mmol/l) var 18-19 dagar med doser på 2 mg och 4 mg. Mediantiden till återfall var 26 dagar med en dos på 6 mg.

### **Metod och administreringsätt**

Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning ska administreras som intravenös infusion.

För detta ändamål ska innehållet i injektionsflaskan användas enligt följande:

- Vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser - innehållet tillsättes till 100 ml isoton natriumkloridlösning eller 100 ml 5% glukoslösning och infunderas under åtminstone 15 minuter. Se även doseringsavsnittet ovan för patienter med nedsatt njurfunktion
- Vid behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi – innehållet tillsättes till 500 ml isoton natriumkloridlösning eller 500 ml 5% glukoslösning och infunderas under 2 timmar.

Notera:

För att undvika eventuella blandbarhetsproblem ska Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning, endast blandas med isoton natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning. Kalciuminnehållande lösningar ska inte blandas med Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Utspädda lösningar är avsedda för engångsbruk. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

Det rekommenderas att produkten används omedelbart efter spädning (se punkt 5 i denna bipacksedel "Hur Bondronat ska förvaras").

Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning ska ges som en intravenös infusion. Försiktighet måste iaktas så att Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning inte administreras via intraarteriell eller extravasal administrering eftersom detta kan leda till vävnadsskador.

### **Administreringsfrekvens**

För behandling av tumörinducerad hyperkalcemi (onormalt förhöjda kalciumnivåer) ges i allmänhet Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning som en enstaka infusion.

Vid förebyggande behandling av skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser upprepas Bondronatinfusionerna var 3:e till 4:e vecka.

### **Behandlingens längd**

Ett begränsat antal patienter (50 patienter) har fått en andra infusion vid hyperkalcemi. Upprepad behandling kan övervägas vid återfall av hyperkalcemi eller vid otillräcklig effekt.

För patienter med bröstcancer och skelettmetastaser ska Bondronatinfusioner ges var 3:e till 4:e vecka. I kliniska prövningar har behandling pågått i upp till 96 veckor.

### **Överdoser**

Det finns ingen erfarenhet av akut förgiftning med Bondronat koncentrat till infusionsvätska, lösning. Eftersom både njurarna och levern befanns vara målorgan för toxicitet i prekliniska studier vid höga doser, bör njur- och leverfunktion kontrolleras.

Kliniskt relevant hypokalcemi (mycket låga serumkalciumnivåer) bör korrigeras genom intravenös administrering av kalciumglukonat.