

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bondenza 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg ibandroninezuur (als natrium monohydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

Indien een dosis vergeten is, dient de patiënt geïnstrueerd te worden om 1 tablet Bondenza 150 mg in te nemen de ochtend nadat de vergeten dosis werd herinnerd, tenzij de periode tot de volgende geplande dosis 7 dagen of minder is. Patiënten dienen vervolgens hun dosis eens per maand in te nemen op de oorspronkelijk geplande datum.

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

Patiënten mogen geen 2 tabletten in dezelfde week innemen.

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

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

Speciale populaties

Patiënten met een verminderde nierfunctie

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

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie waarbij de creatinineklaring groter of gelijk is aan 30 ml/min.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Ouderen (>65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2)

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypocalciëmie

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

Maagdarmselirritatie

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

Bijwerkingen zoals oesofagitis, zweren van de slokdarm en oesofageale erosies, die in sommige gevallen ernstig waren en leidden tot ziekenhuisopname, zelden met bloeding of gevolgd door slokdarmvernauwing of -perforatie, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met orale bisfosfonaten. Het risico op ernstige oesofageale bijwerkingen lijkt groter te zijn bij patiënten die zich niet houden aan de doseringsinstructies en/of die orale bisfosfonaten blijven innemen na het

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

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

Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak, in het algemeen samenhangend met het trekken van tanden en/of lokale infectie (inclusief osteomyelitis) is gemeld bij kankerpatiënten met behandelingsschema's met daarin inbegrepen primair intraveneus toegediende bisfosfonaten. Veel van deze patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroïden. Osteonecrose van de kaak is ook gemeld bij osteoporosepatiënten die orale bisfosfonaten kregen.

Een tandheelkundig onderzoek met geschikte preventieve tandheelkunde moet overwogen worden vóór de behandeling met bisfosfonaten bij patiënten met bijkomende risicofactoren (bijv. kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden, slechte mondhygiëne).

Tijdens de behandeling moeten deze patiënten zo mogelijk invasieve tandheelkundige behandelingen vermijden. Voor patiënten die osteonecrose van de kaak ontwikkelen tijdens de therapie met bisfosfonaten, kunnen tandheelkundige operaties de klachten verergeren. Voor patiënten waarvoor tandheelkundige operaties noodzakelijk zijn, zijn geen gegevens beschikbaar die aangeven of discontinueren van de behandeling met bisfosfonaten het risico van osteonecrose van de kaak vermindert. De klinische beoordeling door de behandelend arts dient de richtlijn te zijn voor het behandelingsplan van elke patiënt, gebaseerd op een individuele afweging van de voor- en nadelen.

Atypische femurfracturen

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

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

Nierfunctiestoornis

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

Galactose-intolerantie

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactie tussen het geneesmiddel en voedsel

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

Interacties met andere geneesmiddelen

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

Calciumsupplementen, antacida en sommige orale geneesmiddelen die multivalente kationen bevatten

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

Acetylsalicylzuur en NSAIDs

Tijdens een 2 jaar durende studie bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose (BM 16549), bleek de incidentie van bijwerkingen op het bovenste deel van het maag-darmkanaal bij patiënten die gelijktijdig acetylsalicylzuur of NSAIDs gebruikten, na één en na twee jaar gelijk te zijn bij patiënten die ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks of Bondenza 150 mg eens per maand innamen.

H2-antagonisten of protonpompremmers

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Bondenza mag tijdens de zwangerschap niet gebruikt worden.

Borstvoeding

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

Bondenza mag niet gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van Bondenza is gebaseerd op gecontroleerde klinische studies en ervaring na het op de markt brengen. De vaakst gemelde bijwerkingen waren atralgie en griepachtige verschijnselen. Deze verschijnselen zijn normaal gerelateerd aan de eerste dosis, in het algemeen van korte duur, licht tot matig van ernst en verdwijnen doorgaans tijdens de behandeling, zonder dat daarvoor een medische behandeling nodig is (zie paragraaf “Griepachtige ziekteverschijnselen”).

Tabel met bijwerkingen

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

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

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

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem/orgaanklasse en frequenties. Frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.				
Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheidsreactie	Anafylactische reactie/shock*†
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid		
Oogaandoeningen			Oogontstekingen*†	
Maagdarmsstelselaandoeningen*	Oesofagitis, Gastritis, Gastro-oesofageale refluxziekte, Dyspepsie, Diarree, Buikpijn, Misselijkheid	Oesofagitis inclusief slokdarmulceraties of stricturen en dysfagie, Braken, Flatulentie	Duodenitis	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag		Angioedeem, Gezichtsoedeem, Urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie, Myalgie, Pijn aan de skeletspieren, Spierkramp, Stijfheid van de skeletspieren	Rugpijn	Atypische subtrochantere en femur-schacht-fracturen†	Osteonecrose van de kaak*†
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Griepachtige ziekteverschijnselen*	Vermoeidheid		

* Zie hieronder voor nadere informatie

† Waargenomen bij postmarketing ervaringen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bijwerkingen van het maagdarmsstelsel

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

Griepachtige ziekteverschijnselen

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

Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak is gemeld bij patiënten die behandeld worden met bisfosfonaten. De meerderheid van de meldingen heeft betrekking op kankerpatiënten, maar zulke gevallen zijn ook gemeld bij osteoporosepatiënten. Osteonecrose van de kaak hangt over het algemeen samen met het trekken van tanden en/of lokale infectie (inclusief osteomyelitis). De diagnose kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden en slechte mondhygiëne worden ook als risicofactoren beschouwd (zie rubriek 4.4).

Oogontstekingen

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

Anafylactische reactie/shock

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

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

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

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

Klinische werkzaamheid

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

Bondenza 150 mg eens per maand

Botmineraaldichtheid (BMD)

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

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

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

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

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

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

78,4 % van de patiënten die ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks ontvingen totale heup BMD toenamen boven of gelijk aan de uitgangswaarde.

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

Biochemische markers van botturnover

Een klinisch significante reductie van de serum CTX-waarden werd gezien op alle meetmomenten, dat wil zeggen na 3, 6, 12 en 24 maanden. Een jaar na aanvang (primaire analyse) waren de mediane relatieve veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde - 76 % voor de Bondenza 150 mg eens per maand dosering en - 67 % voor de ibandroninezuur 2,5 mg dagelijkse dosering. Twee jaar na aanvang was de mediane relatieve verandering - 68 % en - 62 % voor respectievelijk de 150 mg maandelijks dosering en de 2,5 mg dagelijkse dosering.

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

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

Ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Volgend op het stoppen van de behandeling, is er een terugkeer tot de pathologische snelheid van verhoogde botresorptie geassocieerd met postmenopauzale osteoporose van voor de behandeling.

De histologische analyse van botbiopsies na twee en drie jaar van behandeling van post-menopauzale vrouwen vertoonden bot van normale kwaliteit en geen indicatie van een mineralisatie defect.

Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2)

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

De absorptie van ibandroninezuur in het bovenste deel van het maag-darmstelsel treedt snel op na orale toediening en plasmaconcentraties nemen op een dosis-proportionele wijze toe tot 50 mg orale inname; boven deze dosis werden meer dan dosis-proportionele toenames waargenomen. Maximale waargenomen plasmaconcentraties werden bereikt binnen 0,5 tot 1 uur (mediaan 1 uur) in nuchtere toestand en de absolute biologische beschikbaarheid was ongeveer 0,6 %. De mate van absorptie is verstoord wanneer het samen met voedsel of dranken (anders dan water) ingenomen wordt. De biologische beschikbaarheid neemt met ongeveer 90 % af wanneer ibandroninezuur wordt toegediend met een standaard ontbijt in vergelijking met de biologische beschikbaarheid die gezien wordt bij nuchtere personen. Er is geen betekenisvolle afname in biologische beschikbaarheid op voorwaarde dat ibandroninezuur ingenomen wordt 60 minuten voor het eerste voedsel van de dag. Zowel de biologische beschikbaarheid als de BMD toenames zijn geringer wanneer voedsel of dranken binnen 60 minuten na inname van ibandroninezuur ingenomen worden.

Distributie

Na de initiële systemische blootstelling bindt ibandroninezuur snel aan het bot of wordt uitgescheiden in de urine. Bij mensen is het klaarblijkelijke eliminatie distributievolume tenminste 90 L en de dosishoeveelheid die het bot bereikt, wordt geschat op 40-50 % van de circulerende dosis.

Eiwitbinding in humaan plasma is ongeveer 85 %-87 % (in vitro bepaald bij therapeutische geneesmiddel-concentraties), en er is dus een lage potentie voor interactie met andere geneesmiddelen als gevolg van verdringing.

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

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

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

Farmacokinetiek in bijzondere klinische situaties

Geslacht

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

Ras

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

Patiënten met verstoorde nierfunctie

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

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

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

Patiënten met verstoorde leverfunctie (zie rubriek 4.2)

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

Ouderen (zie rubriek 4.2)

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

Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.1)

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Mutageniteit / Carcinogeniteit:

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

Reproductietoxiciteit:

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactose monohydraat

Povidon

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Stearinezuur

Colloïdaal anhydraat silica

Tabletomhulsel

Hypromellose

Titaniumdioxide (E 171)

Talk

Macrogol 6000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

EU/1/03/266/003
EU/1/03/266/004

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23.02.2004
Datum van laatste hernieuwing: 20.02.2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bondenza 3 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

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

Speciale populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Ouderen (>65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor ibandroninezuur of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Hypocalciëmie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Toedieningsfouten

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

Hypocalciëmie

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

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

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

Anafylactische reactie/shock

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

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

Nierfunctiestoornis

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

Vanwege de beperkte klinische ervaring, wordt Bondenza injectie niet aanbevolen bij patiënten met een serumcreatinine hoger dan 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) of met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2).

Patiënten met hartaandoeningen

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

Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak, in het algemeen samenhangend met het trekken van tanden en/of lokale infectie (inclusief osteomyelitis) is gemeld bij kankerpatiënten met behandelingsschema's met daarin

inbegrepen primair intraveneus toegediende bisfosfonaten. Veel van deze patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroïden. Osteonecrose van de kaak is ook gemeld bij osteoporosepatiënten die orale bisfosfonaten kregen.

Een tandonderzoek met geschikte preventieve tandheelkunde moet overwogen worden vóór de behandeling met bisfosfonaten bij patiënten met bijkomende risicofactoren (bijv. kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden, slechte mondhygiëne).

Tijdens de behandeling moeten deze patiënten zo mogelijk invasieve tandbehandelingen vermijden. Voor patiënten die osteonecrose van de kaak ontwikkelen tijdens de therapie met bisfosfonaten, kunnen tandheelkundige operaties de klachten verergeren. Voor patiënten waarvoor tandheelkundige operaties noodzakelijk zijn, zijn geen gegevens beschikbaar die aangeven of discontinueren van de behandeling met bisfosfonaten het risico van osteonecrose van de kaak vermindert. De klinische beoordeling door de behandelend arts dient de richtlijn te zijn voor het behandelingsplan van elke patiënt, gebaseerd op een individuele afweging van de voor- en nadelen.

Atypische femurfracturen

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

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

Bondenza is in wezen ‘natrium-vrij’

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van ibandroninezuur bij zwangere vrouwen. Studies bij ratten hebben enige reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Bondenza mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van Bondenza is gebaseerd op gecontroleerde klinische studies en ervaring na het op de markt brengen. De vaakst gemelde bijwerkingen waren atralgie en griepachtige verschijnselen. Deze verschijnselen zijn normaal gerelateerd aan de eerste dosis, in het algemeen van korte duur, licht tot matig van ernst en verdwijnen doorgaans tijdens de behandeling, zonder dat daarvoor een medische behandeling nodig is (zie paragraaf “Griepachtige ziekteverschijnselen”).

Tabel met bijwerkingen

In tabel 1 wordt een overzicht van de bijwerkingen gegeven.

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

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

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

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem/orgaanklasse en frequenties. Frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.				
Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheidsreactie	Anafylactische reactie/shock*†
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn			
Oogaandoeningen			Oogontstekingen*†	
Bloedvataandoeningen		Flebitis/tromboflebitis		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Gastritis, Dyspepsie, Diarree, Buikpijn, Misselijkheid, Constipatie			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag		Angioedeem, Gezichtszwelling / oedeem, Urticaria	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie, Myalgie, pijn aan de skeletspieren, Rugpijn	Botpijn	Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen†	Osteonecrose van de kaak*†
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Griepachtige ziekteverschijnselen*, Vermoeidheid	Reacties op de injectieplaats, Asthenie		

* Zie hieronder voor nadere informatie

† Waargenomen bij postmarketing ervaringen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Griepachtige ziekteverschijnselen

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

Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak is gemeld bij patiënten die behandeld worden met bisfosfonaten. De meerderheid van de meldingen heeft betrekking op kankerpatiënten, maar zulke gevallen zijn ook gemeld bij osteoporosepatiënten. Osteonecrose van de kaak hangt over het algemeen samen met het trekken van tanden en/of lokale infectie (inclusief osteomyelitis). De diagnose kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden en slechte mondhygiëne worden ook als risicofactoren beschouwd (zie rubriek 4.4).

Oogontstekingen

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

Anafylactische reactie/shock

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinische werkzaamheid

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

Bondenza 3 mg injectie elke 3 maanden

Botmineraaldichtheid (BMD)

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

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

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

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

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

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

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

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

Biochemische markers van bot turnover

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

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

Ibandroninezuur eenmaal daags 2,5 mg tabletten

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrie patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.2)

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

Absorptie

Niet van toepassing.

Distributie

Na de initiële systemische blootstelling bindt ibandroninezuur snel aan het bot of wordt uitgescheiden in de urine. Bij mensen is het klaarblijkelijke uiterste eliminatie-distributievolume tenminste 90 L en

de dosishoeveelheid die het bot bereikt, wordt geschat op 40-50 % van de circulerende dosis. Eiwitbinding in humaan plasma is ongeveer 85 %-87 % (in vitro bepaald bij therapeutische ibandroninezuur-concentraties), en er is dus een lage potentie voor interactie met andere geneesmiddelen als gevolg van verdringing.

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

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

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

Farmacokinetiek in bijzondere klinische situaties

Geslacht

De farmacokinetiek van ibandroninezuur is vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Ras

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

Nierklaring van ibandroninezuur bij patiënten met een verschillende graad van nierinsufficiëntie is lineair gerelateerd aan de creatinineklaring (CL_{cr}).

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (CL_{cr} gelijk of groter dan 30 ml/min).

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

bij patiënten die niet gedialyseerd worden onbekend. Vanwege de beperkte hoeveelheid gegevens, dient ibandroninezuur niet gebruikt te worden bij patiënten met eindstadium nierziekte.

Patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2)

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

Ouderen (zie rubriek 4.2)

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

Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.1)

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Mutageniteit / Carcinogeniteit:

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

Reproductietoxiciteit:

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
IJsazijn
Natriumacetaat trihydraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23.02.2004

Datum van laatste hernieuwing: 20.02.2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Filmomhulde tabletten:

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

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit:

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1. van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan zoals overeengekomen in het RMP, opgenomen in module 1.8.2. van de handelsvergunning en in enige daaropvolgende, door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van het CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend:

- wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie
- binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau

Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

- **VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BLSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

Bondenza 150 mg filmomhulde tabletten
Ibandroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

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

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten
1 filmomhulde tablet
3 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

De tabletten niet opzuigen, kauwen of vernalen.
Voor het gebruik de bijsluiter lezen
Een keer per maand een tablet
Oraal gebruik

Maand 1 _/ _/ _ 3 filmomhulde tabletten
Maand 2 _/ _/ _ 3 filmomhulde tabletten
Maand 3 _/ _/ _ 3 filmomhulde tabletten

Noteer de datum waarop u de tablet inneemt

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

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

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

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

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

EU/1/03/266/003 1 filmomhulde tablet
EU/1/03/266/004 3 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

bondenza 150 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bondenza 150 mg filmomhulde tabletten
Ibandroninezuur

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

Roche Registration Ltd.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:
BUITENVERPAKKING - 1 VOORGEVULDE SPIJT**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bondenza 3 mg oplossing voor injectie
Ibandroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

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

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor het gebruik de bijsluiter lezen
Alleen voor intraveneus gebruik

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

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

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

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

EU/1/03/266/005 1 voorgevulde spuit
EU/1/03/266/006 4 voorgevulde spuiten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

[Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJTEL

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

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

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 mg/3 ml

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

BONDENZA

150 mg filmomhulde tabletten

Ibandroninezuur

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

Onthouden wanneer Bondenza ingenomen moet worden met behulp van de stickers voor uw persoonlijke kalender

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

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

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

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

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

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

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

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

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

Dit omvat:

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- als u stoornissen heeft van het mineraal metabolisme (zoals vitamine D gebrek)
- als uw nieren niet normaal functioneren
- als u problemen heeft met slikken of met de spijsvertering
- als u onder tandheelkundige behandeling staat of als u een tandheelkundige operatie zult ondergaan, vertel dan uw tandarts dat u behandeld wordt met Bondenza

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

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

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

Waarop moet u letten met eten en drinken?

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

U mag water drinken, maar geen andere vloeistoffen (zie rubriek 3. Hoe gebruikt u dit middel?).

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik Bondenza niet wanneer u zwanger bent of borstvoeding geeft. Wanneer u borstvoeding geeft, kan het zijn dat u hiermee moet stoppen om Bondenza te mogen gebruiken.

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Bondenza bevat lactose.

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

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. **De gebruikelijke dosering is 1 tablet eens per maand.**

Het innemen van uw maandelijks tablet

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

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

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

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



- **eet niets**



- **drink niets** (behalve water als u dit nodig heeft)
- **neem geen andere geneesmiddelen**

- Nadat u een uur gewacht heeft, kunt u uw eerste eten of drinken van de dag gebruiken. Als u eenmaal gegeten heeft, kunt u gaan liggen als u dat wilt en kunt u andere geneesmiddelen innemen.

Neem uw tablet **niet** in voor het slapen gaan of voordat u opstaat.

Bondenza blijven gebruiken

Het is belangrijk dat u Bondenza iedere maand blijft gebruiken, zolang uw arts het u voorschrijft. Bondenza kan osteoporose alleen behandelen zolang u het gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

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

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

Bent u vergeten dit middel in te nemen? Als u vergeet de tablet op de ochtend van de door u gekozen dag in te nemen, **neem dan geen tablet later op deze dag**, maar kijk op uw kalender om te zien wanneer uw volgende dosis gepland staat:

Indien de volgende tablet binnen 1 tot 7 dagen ingenomen moet worden...

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

Indien de volgende tablet meer dan 7 dagen later ingenomen moet worden...

Neem 1 tablet de volgende morgen, na de dag dat u het weer aan denkt. Neem vervolgens één tablet per maand op de oorspronkelijk geplande dagen, zoals aangegeven op uw kalender.

Neem nooit 2 Bondenza tabletten in dezelfde week.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

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

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 10 personen):

- griepachtige verschijnselen, waaronder koorts, beven en rillingen, zich ongemakkelijk voelen, botpijn en pijnlijke spieren en gewrichten. Vertel het een verpleegkundige of arts indien bijwerkingen lastig worden of langer dan een paar dagen aanhouden
- uitslag. U heeft mogelijk een allergische reactie op het geneesmiddel.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 100 personen):

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

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 1.000 personen):

- jeuk, zwelling van uw gezicht, lippen, tong en keel, met moeilijkheden bij het ademen.
- aanhoudende oogpijn en oogontsteking

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

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 personen):

- pijn of pijnlijke plek in de mond of kaak. U heeft mogelijk vroege verschijnselen van ernstige kaakproblemen (necrose (dood botweefsel) in het kaakbot).
- Ernstige, mogelijk levensbedreigende allergische reactie.

Andere mogelijke bijwerkingen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 10 personen):

- hoofdpijn
- brandend maagzuur, ongemak bij het slikken, maag- of buikpijn (kan veroorzaakt zijn door een ontsteking van de maag), problemen met de spijsvertering, misselijkheid, diarree (dunne ontlasting)
- spierkrampen, stijfheid van uw gewrichten en ledematen

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 100 personen):

- duizeligheid
- flatulentie (winderigheid, opgeblazen gevoel)
- rugpijn
- zich vermoeid en uitgeput voelen

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 1.000 personen):

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

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

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

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

Tabletomhulsel: hypromellose, titaniumdioxide (E 171), talk, macrogol 6000

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

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

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 112 401

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in { MM/JJJJ }

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

TEKST OP GEHEUGENSTICKER

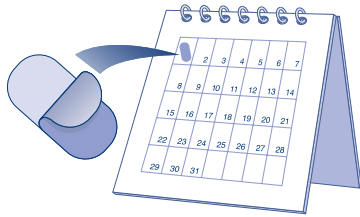
ONTHOUDEN WANNEER BONDENZA INGENOMEN MOET WORDEN

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

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

Gebruik de stickers hieronder om de data te markeren op uw kalender.

Zet een vinkje in de daarvoor bestemde ruimte op de sticker als u uw tablet ingenomen heeft.



STICKERS VOOR UW PERSOONLIJKE KALENDER

Maandelijks tablet

Maandelijks tablet

Maandelijks tablet

Bondenza

Bondenza

Bondenza

Het is belangrijk om Bondenza elke maand te blijven innemen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Bondenza 3 mg oplossing voor injectie Ibandroninezuur

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

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

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

Bondenza 3 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit is een oplossing voor intraveneuze injectie door een daartoe bevoegd persoon. **Injecteer Bondenza niet zelf.**

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

Hoe eerder een vrouw in de menopauze komt, des te groter is haar kans op fracturen als gevolg van osteoporose. Andere factoren die het risico op osteoporose kunnen verhogen, zijn:

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

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

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- wanneer u problemen met de nieren heeft of heeft gehad, lijdt aan nierfalen of ooit gedialyseerd bent of wanneer u een andere ziekte heeft die invloed heeft op uw nieren
- wanneer u een stoornis heeft van de mineraal stofwisseling (zoals vitamine D gebrek)
- U dient aanvullende calcium en vitamine D supplementen te gebruiken wanneer u Bondenza gebruikt. Wanneer dit voor u niet mogelijk is, dan moet u dit uw arts vertellen.
- Als u onder tandheelkundige behandeling staat of als u een tandheelkundige operatie zult ondergaan, vertel dan uw tandarts dat u behandeld wordt met Bondenza
- Als u hartproblemen heeft en de arts heeft u aangeraden uw dagelijkse inname van vloeistoffen te beperken.

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

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bondenza moet niet worden gebruikt bij kinderen of jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

Zwangerschap en borstvoeding

U mag geen Bondenza toegediend krijgen wanneer u zwanger bent, of zwanger kan worden. Wanneer u borstvoeding geeft, dan moet u hiermee stoppen om Bondenza te mogen gebruiken. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

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

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

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

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

Bondenza blijven gebruiken

Om zo veel mogelijk baat te hebben bij de behandeling, is het belangrijk dat u de injecties iedere 3 maanden toegediend blijft krijgen, zolang uw arts het u voorschrijft. Bondenza kan osteoporose alleen behandelen zolang u het gebruikt, ondanks dat u geen verschil zal zien of voelen.

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

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

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

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

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

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 10 personen):

- griepachtige verschijnselen waaronder koorts, beven en rillingen, zich ongemakkelijk voelen, vermoeidheid, botpijn en pijnlijke spieren en gewrichten. Vertel het een verpleegkundige of arts indien bijwerkingen lastig worden of langer dan aan paar dagen aanhouden.
- uitslag. U heeft mogelijk een allergische reactie op het geneesmiddel.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 1.000 personen):

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

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 10.000 personen):

- pijn of pijnlijke plek in de mond of kaak. U heeft mogelijk vroege verschijnselen van ernstige kaakproblemen (necrose (dood botweefsel) in het kaakbot)
- ernstige, mogelijk levensbedreigende, allergische reactie (zie rubriek 2).

Andere mogelijke bijwerkingen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 10 personen):

- hoofdpijn
- maagpijn (zoals maagontsteking) of buikpijn, problemen met de spijsvertering, misselijkheid, diarree (dunne ontlasting) of verstopping
- pijn in uw spieren, gewrichten of rug
- zich vermoeid en uitgeput voelen

- rugpijn

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 100 personen):

- ontsteking van een ader
- pijn of letsel op de injectieplaats
- botpijn
- zich zwak voelen

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 1.000 personen):

- netelroos

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

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

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

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

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Roche Registration Limited,
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 30 438050

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 112 401

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 67 039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {datum}.

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

INFORMATIE VOOR MEDISCH BEROEPSBEOEFENAREN

Zie de samenvatting van de productkenmerken voor meer informatie.

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

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

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

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

Vergeten dosering:

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

Overdosering:

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

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

Algemeen advies:

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

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

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

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