

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ibandronsyre Accord 2 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Ibandronsyre Accord 6 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 hætteglas med 2 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 2 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

1 hætteglas med 6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 6 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar, farveløs opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ibandronsyre er indiceret til voksne til:

- forebyggelse af knoglerelaterede hændelser (patologiske frakturer, knoglekomplikationer, som kræver strålebehandling eller operation) hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser
- behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi med eller uden metastaser

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Patienter, der behandles med ibandronsyre, skal have udleveret indlægssedlen og patientkortet.

Behandling med ibandronsyre bør kun initieres af læger med erfaring med behandling af kræft.

Dosering

Forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser

Den anbefalede dosis ved forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser er 6 mg intravenøs injektion hver 3.-4. uge. Dosis skal infunderes over mindst 15 minutter.

En kortere infusionstid (dvs. 15 minutter) bør kun overvejes for patienter med normal eller let nedsat nyrefunktion. Der er ingen tilgængelige data for kortere infusionstid hos patienter med kreatininclearance under 50 ml/min. Behandlende læger henvises til afsnittet ”Patienter med nedsat nyrefunktion” (se pkt. 4.2) for anbefaling af dosering og administration i denne patientgruppe.

Behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi

Forud for behandling med ibandronsyre bør patienten være tilfredsstillende hydreret med 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionsvæske. Der skal tages hensyn til hvor alvorlig hyperkalcæmien er samt til tumortype. Generelt kræver patienter med osteolytiske knoglemetastaser lavere doser end patienter med humoral type hyperkalcæmi. Hos de fleste patienter med svær hyperkalcæmi (albuminkorrigeret

serum-calcium* ≥ 3 mmol/l eller ≥ 12 mg/dl) vil 4 mg være en passende enkelt dosis. Hos patienter med moderat hyperkalcæmi (albuminkorrigeret serum-calcium < 3 mmol/l eller < 12 mg/dl) er 2 mg en effektiv dosis. Den højeste dosis, anvendt i kliniske studier er 6 mg, men den dosis øger ikke virkningen.

* Bemærk at albumin-korrigerede serum-calciumkoncentrationer beregnes på følgende måde:

$$\text{Albuminkorrigeret serum-calcium (mmol/l)} = \text{Serum-calcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

Eller

$$\text{Albuminkorrigeret serum-calcium (mg/dl)} = \text{Serum-calcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

Man konverterer albuminkorrigeret serum-calcium fra mmol/l til mg/dl ved at multiplicere med 4.

I de fleste tilfælde kan en forhøjet serum-calcium værdi reduceres til normal værdi i løbet af 7 dage. Mediantiden for tilbagefald (stigning af serum albuminkorrigeret serum-calcium til over 3 mmol/l) var 18-19 dage for doserne 2 mg og 4 mg. Mediantiden for tilbagefald var 26 dage med en dosis på 6 mg.

Et begrænset antal patienter (50 patienter) har fået to infusioner mod hyperkalcæmi. Gentagen behandling kan overvejes i tilfælde med gentagen hyperkalcæmi eller utilstrækkelig behandlingseffekt.

Ibandronsyre koncentrat til infusionsvæske skal administreres som intravenøs infusion over 2 timer.

Særlige populationer

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion

For patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 50 og < 80 ml/min) kræves ingen dosisjustering. For patienter med brystkræft og knoglemetastaser med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 og < 50 ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), som behandles for at forebygge knoglerelaterede hændelser, skal følgende dosisrekommendationer følges (se pkt. 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dosis	Infusionsvolumen ¹ og infusionstid ²
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning)	100 ml over 15 minutter
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning)	500 ml over en time
< 30	2 mg (2 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning)	500 ml over en time

¹ 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionsvæske

² Administration hver 3. til 4. uge

Der er ikke foretaget studier med en infusionstid på 15 minutter hos kræftpatienter med kreatininclearance < 50 ml/min.

Ældre population (> 65 år)

Dosisjustering er ikke påkrævet (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Ibandronsyres sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1 og 5.2).

Indgivelsesmåde

Til intravenøs administration.

Hætteglassets indhold skal bruges på følgende måde:

- Forebyggelse af knoglerelaterede hændelser – tilsættes til 100 ml isotonisk natriumchlorid-infusionsvæske eller 100 ml 5 % glucoseinfusionsvæske og infunderes over mindst 15 minutter. Se også afsnittet ovenfor om patienter med nedsat nyrefunktion
- Behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi – tilsættes til 500 ml isotonisk natriumchloridinfusionsvæske eller 500 ml 5 % glucoseinfusionsvæske og infunderes over 2 timer

Kun til engangsbrug. Der må kun anvendes en klar infusionsvæske uden partikler.

Ibandronsyre Accord koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal efter fortynding gives som en intravenøs infusion.

Det skal omhyggeligt sikres, at Ibandronsyre Accord koncentrat til infusionsvæske, opløsning, ikke administreres intra-arterielt eller paravenøst, da det kan forårsage vævsskade.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Hypokalcæmi

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med forstyrrelser i knogle- og mineralmetabolisme

Hypokalcæmi og andre forstyrrelser i knogle- og mineralmetabolisme skal effektivt behandles inden påbegyndelse af ibandronsyre-behandling ved metastatisk knoglesygdom.

Det er vigtigt, at alle patienter indtager tilstrækkeligt calcium og vitamin D. Hvis den daglige indtagelse gennem kosten ikke er tilstrækkelig, skal patienterne have tilskud af calcium og/eller vitamin D.

Anafylaktisk reaktion/shock

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

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

Osteonekrose i kæben

Osteonekrose i kæben (ONJ) er efter markedsføringen rapporteret med frekvensen meget sjælden hos patienter behandlet med ibandronsyre for onkologiske indikationer (se pkt. 4.8).

Påbegyndelse af behandling eller af nye behandlingsforløb bør udsættes hos patienter med ikke-ophelede, åbne bløddelslæsioner i munden.

Undersøgelse af tænderne sammen med forebyggende tandbehandling og en individuel vurdering af fordele og risici anbefales før behandling med ibandronsyre hos patienter med samtidige risikofaktorer.

De følgende risikofaktorer bør tages i betragtning ved vurdering af en patients risiko for at udvikle ONJ:

- Styrken af det lægemiddel, som hæmmer knogleresorptionen (øget risiko ved meget potente forbindelser), administrationsvej (øget risiko ved parenteral administration) og den kumulative dosis af knogleresorptionsbehandlingen.
- Cancer, komorbide tilstande (fx anæmi, koagulopati, infektion), rygning.
- Samtidige behandlinger: kortikosteroider, kemoterapi, angiogenesehæmmere, strålebehandling af

hoved og hals.

- Dårlig mundhygiejne, parodontal sygdom, dårligt tilpassede tandproteser, tidligere tandsygdom, invasive tandbehandlinger, f.eks. tandudtrækninger.

Alle patienter skal opfordres til at opretholde god mundhygiejne og møde op til regelmæssige tandundersøgelser og til straks at indberette mundsymptomer såsom tandmobilitet, smerter eller hævelse, sår, der ikke opheler, eller sekretion under behandling med ibandronsyre. Under behandlingen bør invasive tandbehandlinger kun gennemføres efter nøje overvejelse og bør undgås tæt på tidspunktet for administration af ibandronsyre.

Behandlingsplanen for patienter, som udvikler ONJ, skal udarbejdes i tæt samarbejde mellem den behandlende læge og en tandlæge eller tandkirurg med ekspertise inden for ONJ. Det bør overvejes at afbryde behandlingen med ibandronsyre midlertidigt, indtil tilstanden forsvinder, og de bidragende risikofaktorer om muligt er minimeret.

Osteonekrose af øregangen

Der er rapporteret osteonekrose af øregangen med bisfosfonater, hovedsageligt i forbindelse med langtidsbehandling. Mulige risikofaktorer for osteonekrose af øregangen inkluderer steroider og kemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infektioner eller traumer. Muligheden for osteonekrose af øregangen skal overvejes hos patienter, der får behandling med bisfosfonater, og som udviser øresymptomer, herunder kroniske øreinfektioner.

Atypiske frakturer på femur

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

Patienten skal informeres om at rapportere enhver lår-, hofte- eller lyskesmerte under bisphosphonatbehandlingen, og alle patienter, som fremviser disse symptomer, skal evalueres for en ufuldstændig femurfraktur (se pkt. 4.8).

Atypiske frakturer på andre lange knogler

Atypiske frakturer på andre lange knogler, såsom ulna og tibia, er også blevet rapporteret hos patienter i langtidsbehandling. Ligesom ved atypiske femurfrakturer opstår disse frakturer efter minimale eller ingen traumer, og nogle patienter oplever prodromale smerter, før der viser sig en komplet fraktur. I tilfælde af ulna-fraktur kan dette være forbundet med gentagen stressbelastning i forbindelse med langvarig brug af ganghjælpemidler (se pkt. 4.8).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Kliniske studier har ikke vist tegn på forringelse af nyrefunktionen efter længerevarende ibandronsyrebehandling. I overensstemmelse med god klinisk praksis anbefales det dog alligevel at kontrollere nyrefunktionen, serum-calcium, fosfat og magnesium på den enkelte patient i ibandronsyrebehandling (se pkt. 4.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

Da kliniske data ikke findes, kan dosis-rekommandation ikke gives for patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2).

Patienter med nedsat hjertefunktion

Overhydrering skal undgås ved patienter med risiko for hjertheinsufficiens.

Patienter med kendt overfølsomhed over for andre bisphosphonater

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med kendt overfølsomhed over for andre bisphosphonater.

Hjælpesoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Metaboliske interaktioner anses ikke for sandsynlige, da ibandronsyre ikke hæmmer de primære humane hepatiske P450-isoenzymer og er vist ikke at inducere cytochrom P450-systemet hos rotter (se pkt. 5.2). Ibandronsyre elimineres udelukkende ved renal ekskretion og gennemgår ikke biotransformation.

Forsigtighed tilrådes, når der gives bisphosphonater sammen med aminoglykosider, da begge lægemidler kan nedsætte serum-calcium i længere perioder. Man skal også være opmærksom på den mulige samtidige tilstedeværelse af hypomagnesæmi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der findes ingen adækvate data om anvendelsen af ibandronsyre til gravide. Studier på rotter har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke, hvorfor ibandronsyre ikke bør anvendes under graviditet.

Amning

Det vides ikke om ibandronsyre udskilles i modermælk. Studier på diende rotter har vist tilstedeværelse af små koncentrationer af ibandronsyre i mælken efter intravenøs administration. Ibandronsyre bør ikke anvendes i ammeperioden.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De alvorligste rapporterede bivirkninger er anafylaktisk reaktion/shock, atypiske femurfrakturer, knoglenekrose i kæben og inflammation i øjet. Se under "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" og pkt. 4.4.

Behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi er hyppigst forbundet med en stigning i kropstemperatur. Mindre hyppigt er der rapporteret et fald i serum-calcium til under normalområdet (hypokalcæmi).

I de fleste tilfælde kræves ingen specifik behandling, og symptomerne fortager sig efter et par timer/dage.

Som forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser er behandlingen oftest forbundet med asteni efterfulgt af stigning i kropstemperatur og hovedpine.

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser bivirkningerne i de pivotale fase III-studier (Behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi: 311 patienter behandlet med ibandronsyre 2 mg eller 4 mg; forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser: 152 patienter behandlet med ibandronsyre 6 mg) samt bivirkninger set efter markedsføring.

Bivirkninger er anført efter MedDRA systemorganklasse og frekvenser. Frekvenserne er defineret på følgende måde: meget almindelig ($> 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). De alvorligste bivirkninger er nævnt først inden for hver gruppe.

Tabel 1 Bivirkninger som er rapporteret efter intravenøst administreret ibandronsyre

System-organklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion	Cystitis, vaginitis, oral candidiasis			
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Benign neoplasma i huden			
Blod- og lymfesystem		Anæmi, bloddyskrasi			
Immunsystemet				Overfølsomhed†, bronkospasme †, angioødem†, anafylaktisk reaktion/shock †**	Astma-eksacerbation †
Det endokrine system	Parathyroidea-sygdomme				
Metabolisme og ernæring	Hypokalcæmi**	Hypofosfatæmi i			
Psyriske forstyrrelser		Søvnforstyrrelser, angst, affektlabilitet			
Nervesystemet	Hovedpine, svimmelhed, smagsforstyrrelser	Cerebrovaskulære forstyrrelser, nerverodslæsioner, amnesi, migræne, neuralgi, hypertoni, hyperæstesi,			

		paræstesi omkring munden, parosmi			
Øjne	Katarakt		Inflammation i øjet †**		
Øre og labyrint		Døvhed			
Hjerte	Grenblok	Myokardiel iskæmi, kardio-vaskulære forstyrrelser, palpitationer			
Luftveje, thorax og mediastinum	Pharyngitis	Lungeødem, stridor			
Mave-tarm-kanalen	Diarré, opkastning, dyspepsi, gastro-intestinale smerter, tandsygdomme	Gastroenteritis, gastritis, sår i munden, dysfagi, cheilitis			
Lever og galdeveje		Cholelithiasis			
Hud og subkutane væv	Hudlidelser, ekkymose	Udslæt, alopeci		Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitis†	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Osteoarthritis, myalgi, artralgi, ledsygdomme, knoglesmerter		Atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer †	Osteonekrose i kæben†** Osteonekrose af øregangen (klasse-bivirkning for bisfosfonater).	Atypiske frakturer på lange knogler udover lårbensknoglen
Nyrer og urinveje		Urinretention, nyrecyste			
Det reproduktive system og mammae		Pelvismerter			
Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet	Pyreksi, influenza-lignende sygdom** perifere ødemer, asteni, tørst	Hypotermi			
Under-søgelser	Forhøjet gamma-GT, forhøjet kreatinin	Forhøjet basisk fosfatase i blodet, vægttab			

Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Skader, smerter på injektionsstedet			
--	--	-------------------------------------	--	--	--

** Se yderligere information nedenfor

† Identificeret efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypokalcæmi

Nedsat renal calcium-udskillelse kan efterfølges af et fald i serum-phosphat, men dette kræver ikke terapeutiske forholdsregler. Serum-calcium kan falde til hypokalcæmiske værdier.

Influenzalignende sygdom

En influenzalignende tilstand med feber, kuldegysninger, knogle og/eller muskelsmerter, er set. De fleste tilfælde krævedes ingen specifik behandling og symptomerne forsvandt efter et par timer/dage

Osteonekrose i kæben

Tilfælde af osteonekrose i kæben er rapporteret, primært hos cancerpatienter behandlet med lægemidler, der hæmmer knogleresorptionen, såsom ibandronsyre (se pkt. 4.4.) Tilfælde af ONJ i forbindelse med brug af ibandronsyre er blevet rapporteret efter markedsføringen.

Atypiske subtrokantære og diafysære femurfrakturer

Selvom patofysiologien er usikker, tyder evidens fra epidemiologiske studier på en øget risiko for atypiske subtrokantære og diafysære femurfrakturer ved langvarig bisfosfonatbehandling af postmenopausal osteoporose, især efter tre til fem års anvendelse. Den absolutte risiko for atypiske subtrokantære og diafysære frakturer på de lange knogler (bisfosfonat-bivirkning) er fortsat meget lav.

Inflammation i øjet

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

Anafylaktisk reaktion/shock

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering Erfaring savnes vedrørende akut forgiftning ved brug af ibandronsyre koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Eftersom både nyrer og lever i prækliniske studier er vist at være de organer, der udsættes for toksicitet ved høje doser, bør nyre- og leverfunktionen overvåges. Klinisk relevant hypokalcæmi bør korrigeres ved intravenøs administration af calciumglukonat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

Ibandronsyre hører til bisphosphonatgruppen af forbindelser, som virker specifikt på knoglerne. Den selektive virkning på knoglevævet er baseret på bisphosphonaters høje affinitet til knogleminerale. Bisphosphonater virker ved at hæmme osteoklast-aktiviteten. Virkningsmekanismen er endnu ikke klarlagt.

In vivo forhindrer ibandronsyre eksperimentelt-induceret knogleødelæggelse forårsaget af ophøret af den gonadale funktion, retinoider, tumorer eller tumorekstrakter. Hæmning af endogen knogleresorption er dokumenteret ved ^{45}Ca kinetikstudier og ved frigivelse af radioaktivt tetracyclin, indbygget i skelettet.

Ved doser som var betydeligt større end de farmakologisk effektive doser, havde ibandronsyre ingen effekt på mineraliseringen af knoglerne.

Knogleresorptionen ved malign sygdom karakteriseres ved en udtalt knogleresorption som ikke modsvares af en tilsvarende knogleformation. Ibandronsyre hæmmer selektivt osteoklastaktiviteten, reducerer knogleresorptionen og mindsker herved skeletkomplikationerne ved den maligne sygdom.

Kliniske studier ved behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi

Kliniske studier ved malign hyperkalcæmi har vist, at ibandronsyres hæmmende virkning på tumorinduceret osteolyse og specifikt på tumorinduceret hyperkalcæmi er karakteriseret ved nedsættelse af serum-calcium og urin calcium udskillelsen.

Inden for det rekommanderede dosisinterval har kliniske studier vist responsrater som anført i figuren med respektive konfidensintervaller for patienter, som har en udgangsværdi for albuminkorrigeret serum-calcium $\geq 3,0$ mmol/l efter nødvendig rehydrering.

Ibandronsyre dosis	% af patienter med respons	90 % konfidens-interval
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Mediantiden for opnåelse af normokalcæmi var 4-7 dage for disse patienter og disse doser. Mediantiden for tilbagefald (tilbagevenden af albumin-korrigeret serum-calcium til mere end 3 mmol/l) var 18-26 dage.

Kliniske studier ved forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser

Kliniske studier hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser har vist at der er en dosisafhængig hæmmende effekt på knogleosteolysen, udtrykt ved markører for knogleresorption, og en dosisafhængig effekt på de skeletale hændelser.

Behandlingen med ibandronsyre 6 mg administreret intravenøst ved forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser blev vurderet i en randomiseret, placebokontrolleret fase III undersøgelse, som varede i 96 uger. Kvindelige patienter med brystkræft og radiologisk verificerede knoglemetastaser blev randomiseret til placebo (158 patienter) eller 6 mg ibandronsyre (154 patienter). Resultaterne fra denne undersøgelse er beskrevet i det følgende.

Primære effektparametre

Det primære endepunkt i undersøgelsen var skeletal morbidity period rate (SMPR). Dette var et sammensat endepunkt, som havde følgende skeletrelaterede hændelser (SREs) inkluderet:

- knoglestrålebehandling for behandling af frakturer/truende frakturer
- knoglekirurgi for behandling af frakturer
- vertebrale frakturer
- non-vertebrale frakturer

Analysen af SMPR var tidsjusteret og tog højde for at en eller flere hændelser opstået i en enkelt 12 ugers periode, kunne være potentielt relateret. Multiple hændelser blev derfor kun talt én gang for analyseformålet. Resultaterne fra denne undersøgelse viste en signifikant fordel for intravenøs ibandronsyre 6 mg frem for placebo, ved reduktion af SREs målt ved den tidsjusterede SMPR ($p=0,004$). Antallet af SREs var desuden signifikant reduceret ved ibandronsyre 6 mg ligesom der var en 40 % reduktion i risiko for en SRE i forhold til placebo (relativ risiko 0,6, $p=0,003$). Effekresultaterne fremgår af tabel 2.

Tabel 2 Effekresultater (brystkræftpacienter med metastaserende knoglesygdom)

	Alle skeletrelaterede hændelser (SREs)		
	Placebo n=158	Ibandronsyre 6 mg n=154	p-værdi
SMPR (per patientår)	1,48	1,19	$p=0,004$
Antal hændelser (per patient)	3,64	2,65	$p=0,025$
SRE relativ risiko	-	0,60	$p=0,003$

Sekundære effektparametre

Intravenøs ibandronsyre 6 mg viste i sammenligning med placebo en statistisk signifikant forbedring i knoglesmertescore. Smerteniveauet var permanent under baseline gennem hele undersøgelsen og blev ledsaget af et signifikant reduceret forbrug af analgetika. Forringelsen i livskvalitet var signifikant mindre for ibandronsyre-behandlede patienter i forhold til placebo. En oversigt over de sekundære effekresultater fremgår af tabel 3.

Tabel 3 Sekundære effekresultater (brystkræftpacienter med metastaserende knoglesygdom)

	Placebo n=158	Ibandronsyre 6 mg n=154	p-værdi
Knoglesmerte*	0,21	-0,28	$P<0,001$
Analgetika forbrug*	0,90	0,51	$p=0,083$
Livskvalitet*	-45,4	-10,3	$p=0,004$

* Middelændring fra baseline til sidste evaluering

Der påvistes en tydelig nedsættelse af urinmarkører for knogleresorption (pyridinolin og deoxypyridinolin) hos patienterne behandlet med ibandronsyre, hvilket var statistisk signifikant i forhold til placebo.

I en klinisk undersøgelse med 130 patienter med metastatisk brystkræft blev sikkerheden af ibandronsyre sammenlignet ved infusion over 1 time i forhold til infusion over 15 minutter. Der blev ikke observeret nogen forskel i nyrefunktionens parametre. Den samlede bivirkningsprofil for ibandronsyre efter 15 minutters infusion svarede til den sikkerhedsprofil, der er set ved længere infusionstider. Der blev heller ikke identificeret nogen nye sikkerhedsrisici ved anvendelsen af en 15 minutters infusionstid.

Der er ikke foretaget studier med en infusionstid på 15 minutter hos kræftpacienter med kreatininclearance på < 50 ml/min.

Pædiatrisk population (se pkt. 4.2 og 5.2)

Ibandronsyres sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter 2 timers infusion med 2, 4 og 6 mg ibandronsyre ses farmakokinetiske parametre proportionale med dosis.

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

Måleområdet for de tilsyneladende halveringstider er bredt og afhænger af dosis og målefølsomhed, men den tilsyneladende terminale halveringstid er generelt i området 10-60 timer. De tidlige plasma-værdier falder dog hurtigt og når 10% af peakværdien indenfor 3 og 8 timer efter henholdsvis intravenøs og peroral administration. Der fandtes ingen systemisk akkumulation når ibandronsyre blev indgivet intravenøst én gang hver 4. uge i 48 uger til patienter med metastaserende knoglesygdom.

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

Eliminationsvejen gennem nyrerne ser ikke ud til at omfatte kendte syre- eller basetransport-systemer, som anvendes i forbindelse med udskillelsen af andre aktive substanser. Derudover hæmmer ibandronsyre ikke de vigtigste humane hepatiske P450-isoenzymer og inducerer ikke det hepatiske cytochrom P450-system hos rotter.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Køn

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

Race

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

Eksponering af ibandronsyre hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion er relateret til kreatininclearance (CL_{Cr}). Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret gennemsnits CL_{Cr} = 21,2 ml/min) var dosisjusteret gennemsnits-AUC₀₋₂₄ forøget med 110% sammenlignet med raske frivillige. Den kliniske farmakologiske undersøgelse WP18551 viste følgende: Efter administration af en enkelt intravenøs dosis på 6 mg (15 minutters infusion) steg gennemsnits-AUC₀₋₂₄ med henholdsvis 14% og 86% hos patienter med let (estimeret gennemsnits-CL_{Cr} = 68,1 ml/min) og moderat (estimeret gennemsnits-CL_{Cr} = 41,2 ml/min) nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske frivillige (estimeret gennemsnits-CL_{Cr} = 120 ml/min). Gennemsnits-C_{max} var ikke øget hos patienter med let nedsat nyrefunktion, og den var øget med 12 % hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med let nedsat nyrefunktion (CL_{Cr} ≥ 50 og < 80 ml/min) er justering af dosis ikke nødvendig. Hos

patienter med moderat nedsat nyrefunktion ($\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 30$ og < 50 ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min), som behandles for at forebygge knoglerelaterede hændelser i forbindelse med brystkræft og knoglemetastaser, anbefales dosisjustering (se pkt. 4.2).

Patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2)

Der er ingen farmakokinetiske data for ibandronsyre hos patienter med nedsat leverfunktion. Leveren spiller ikke nogen væsentlig rolle ved udskillelsen af ibandronsyre, som ikke metaboliseres, men udskilles gennem nyrerne, samt ved optagelse i knoglerne. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion. Da proteinbindingen for ibandronsyre desuden er ca. 87% ved terapeutiske koncentrationer, er det ikke sandsynligt at hypoproteinæmi ved svær leversygdom medfører væsentlig øgning af frie plasmakoncentrationer.

Ældre population (se pkt. 4.2)

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

Pædiatrisk population (se pkt. 4.2 og 5.1)

Der foreligger ingen data vedrørende brugen af ibandronsyre til patienter under 18 år.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I de prækliniske studier blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug. Som for andre bisphosphonater, blev nyrerne identificeret som det primære målorgan for den systemiske toksicitet.

Mutagenicitet/carcinogenicitet:

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

Reproduktionstoksicitet:

Der fandtes ikke tegn på direkte føtal toksisk eller teratogen effekt af ibandronsyre hos intravenøst behandlede rotter og kaniner. I reproduktionsstudier hos rotter var effekten på fertiliteten øget præimplantationstab ved orale doser på 1 mg/kg/døgn og derover. I reproduktionsstudier hos rotter nedsatte ibandronsyre sædkvaliteten ved intravenøs indgift af 0,3 og 1 mg/kg/døgn og fertiliteten hos hanner ved 1 mg/kg/døgn og hos hunner ved 1,2 mg/kg/døgn. Bivirkningerne af ibandronsyre hos rotter i reproduktionstoksicitets-studierne var de samme som forventet for bisphosphonatklassen. De omfatter en nedsættelse af antallet af implantationssteder, forstyrrelser af den normale fødsel (dystocia), en øgning af viscerale variationer (nyre pelvis ureter syndrom) og tandabnormaliteter på F_1 afkommet hos rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumchlorid
Natriumacetattrihydrat
Iseddikesyre
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

For at undgå potentielle uforligeligheder bør ibandronsyre koncentrat til infusionsvæske, opløsning kun fortyndes med isotonisk natriumchlorid-infusionsvæske eller 5 % glucose-infusionsvæske.

Ibandronsyre koncentrat til infusionsvæske, opløsning må ikke blandes med væsker indeholdende calcium.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter fortynding:

Kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse efter fortynding med 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid-infusionsvæske eller 5% glucoseinfusionsvæske er blevet påvist for 36 timer ved 25°C og 2°C til 8°C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal infusionsvæske, opløsning anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og betingelserne for opbevaring før anvendelsen brugerens ansvar, og opbevaringstiden må normalt ikke være længere end 24 timer ved 2°C - 8°C, medmindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

6 ml hætteglas (type I glas) med ethylentetrafluoroethylengummiprop og lavendelfarvet aluminiumforsegling, der kan vippes af. Det leveres i pakninger med 1 hætteglas med 2 ml opløsning.
6 ml hætteglas (type I glas) med ethylentetrafluoroethylengummiprop og lyserød aluminiumforsegling, der kan vippes af. Det leveres i pakninger med 1, 5 eller 10 hætteglas med 6 ml opløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/12/798/001
EU/1/12/798/002
EU/1/12/798/003
EU/1/12/798/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. november 2012

Dato for seneste fornyelse: 18. september 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ibandronsyre Accord 3 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

1 ml opløsning indeholder 1 mg ibandronsyre.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

4.2 Dosering og administration

Patienter, der behandles med ibandronsyre, skal have udleveret indlægssedlen og patientkortet.

Dosering

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

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

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

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

Specielle populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

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

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Ældre population (>65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

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

Administration

Til intravenøs anvendelse over 15-30 sekunder hver tredje måned.

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

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Hypokalcæmi.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Administrationsfejl

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

Hypokalcæmi

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

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

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

Anafylaktisk reaktion/shock

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

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

Patienter med nedsat hjertefunktion

Overhydrering skal undgås hos patienter med risiko for hjertesvigt.

Osteonekrose i kæben

Osteonekrose i kæben (ONJ) er efter markedsføringen rapporteret med frekvensen meget sjælden hos patienter behandlet med ibandronsyre for onkologiske indikationer (se pkt. 4.8).

Påbegyndelse af behandling eller af nye behandlingsforløb bør udsættes hos patienter med ikke-ophælede, åbne bløddelslæsioner i munden.

Undersøgelse af tænderne sammen med forebyggende tandbehandling og en individuel vurdering af fordele og risici anbefales før behandling med ibandronsyre hos patienter med samtidige risikofaktorer.

De følgende risikofaktorer bør tages i betragtning ved vurdering af en patients risiko for at udvikle ONJ:

- Styrken af det lægemiddel, som hæmmer knogleresorptionen (øget risiko ved meget potente forbindelser), administrationsvej (øget risiko ved parenteral administration) og den kumulative dosis af knogleresorptionsbehandlingen.
- Cancer, komorbide tilstande (fx anæmi, koagulopati, infektion), rygning.
- Samtidige behandlinger: kortikosteroider, kemoterapi, angiogenesehæmmere, strålebehandling af hoved og hals.
- Dårlig mundhygiejne, parodontal sygdom, dårligt tilpassede tandproteser, tidligere tandsygdom, invasive tandbehandlinger, f.eks. tandudtrækninger.

Alle patienter skal opfordres til at opretholde god mundhygiejne og møde op til regelmæssige tandundersøgelser og til straks at indberette mundsymptomer såsom tandmobilitet, smerter eller hævelse, sår, der ikke ophæler, eller sekretion under behandling med ibandronsyre. Under behandlingen bør invasive tandbehandlinger kun gennemføres efter nøje overvejelse og bør undgås tæt på tidspunktet for administration af ibandronsyre.

Behandlingsplanen for patienter, som udvikler ONJ, skal udarbejdes i tæt samarbejde mellem den behandlende læge og en tandlæge eller tandkirurg med ekspertise inden for ONJ. Det bør overvejes at afbryde behandlingen med ibandronsyre midlertidigt, indtil tilstanden forsvinder, og de bidragende risikofaktorer om muligt er minimeret.

Osteonekrose af øregangen

Der er rapporteret osteonekrose af øregangen med bisfosfonater, hovedsageligt i forbindelse med langtidsbehandling. Mulige risikofaktorer for osteonekrose af øregangen inkluderer steroider og kemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infektioner eller traumer. Muligheden for osteonekrose af øregangen skal overvejes hos patienter, der får behandling med bisfosfonater, og som udviser øresymptomer, herunder kroniske øreinfektioner.

Atypiske frakturer på femur

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

Patienten skal informeres om at rapportere enhver lår-, hofte- eller lyskesmerte under bisphosphonatbehandlingen, og alle patienter, som fremviser disse symptomer, skal evalueres for en ufuldstændig femurfraktur (se pkt. 4.8).

Atypiske frakturer på andre lange knogler

Atypiske frakturer på andre lange knogler, såsom ulna og tibia, er også blevet rapporteret hos patienter i langtidsbehandling. Ligesom ved atypiske femurfrakturer opstår disse frakturer efter minimale eller ingen traumer, og nogle patienter oplever prodromale smerter, før der viser sig en komplet fraktur. I

tilfælde af ulna-fraktur kan dette være forbundet med gentagen stressbelastning i forbindelse med langvarig brug af ganghjælpemidler (se pkt. 4.8).

Hjælpstof med kendt virkning

Ibandronsyre er stort set uden natrium.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Ibandronsyre er kun til brug hos postmenopausale kvinder og må ikke anvendes af fertile kvinder. Der er ikke tilstrækkelig erfaring med anvendelse af ibandronsyre til gravide. Studier med rotter har vist en vis reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Ibandronsyre bør ikke anvendes ved graviditet.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest alvorlige indberettede bivirkninger er anafylaktisk reaktion/shock, atypiske femurfrakturer, knoglenekrose i kæben og inflammation i øjet (se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" og pkt. 4.4).

De oftest indberettede bivirkninger er artralgi og influenzalignende symptomer. Disse symptomer ses typisk i forbindelse med den første dosis, er almindeligvis kortvarige, er af let eller moderat intensitet og forsvinder normalt under fortsat behandling uden afhjælpende foranstaltninger (se afsnittet "Influenzalignende sygdom").

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser en komplet liste over kendte bivirkninger.

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

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

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

Bivirkninger er anført efter MedDRA systemorganklasse og frekvenser. Frekvenserne er defineret på følgende måde: meget almindelig ($>1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$), meget sjælden ($<1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). De alvorligste bivirkninger er nævnt først indenfor hver gruppe.

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

Systemorgan-klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Immunsystemet		Astma eksacerbation	Overfølsomme reaktioner	Anafylaktisk reaktion/shock*†	
Nervesystemet	Hovedpine				
Metabolisme og ernæring		Hypokalcæmi†			
Øjne			Inflammation i øjet*†		
Vaskulære sygdomme		Flebitis/tromboflebitis			
Mave-tarmkanalen	Gastritis, dyspepsi, diarré, mavesmerter, kvalme, forstoppelse				
Hud og subkutane væv	Udslæt		Angioødem, ansigtsødem/hævelse, urticaria	Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitis†	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi, myalgi, muskuloskeletale smerter, rygsmerter	Knoglesmerter	Atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer†	Knoglenekrose i kæben*† Osteonekrose af øregangen (klassebivirkning for bisfosfonater).	Atypiske frakturer på lange knogler udover lårbensknoglen
Almene symptomer og reaktioner på administrationssstedet	Influenzalignende sygdom* træthed	Reaktioner på injektionsstedet, asteni			

* Se yderligere information nedenfor

† Identificeret ved erfaring efter markedsføring

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Influenzalignende sygdom

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

Osteonekrose i kæben

Tilfælde af osteonekrose i kæben er rapporteret, primært hos cancerpatienter behandlet med lægemidler, der hæmmer knogleresorptionen, såsom ibandronsyre (se pkt. 4.4.) Tilfælde af ONJ i forbindelse med brug af ibandronsyre er blevet rapporteret efter markedsføringen.

Atypiske subtrokantære og diafysære femurfrakturer

Selvom patofysiologien er usikker, tyder evidens fra epidemiologiske studier på en øget risiko for atypiske subtrokantære og diafysære femurfrakturer ved langvarig bisfosfonatbehandling af postmenopausal osteoporose, især efter tre til fem års anvendelse. Den absolutte risiko for atypiske subtrokantære og diafysære frakturer på de lange knogler (bisfosfonat-bivirkning) er fortsat meget lav.

Inflammation i øjet

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

Anafylaktisk reaktion/shock

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen tilgængelig specifik information vedrørende behandling af overdosering med ibandronsyre til injektion.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinisk virkning

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

Ibandronsyre 3mg injektion hver 3. måned

Knoglemineraltæthed (BMD)

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

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

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

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

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

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

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

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

Biokemiske markører for knogleomsætning

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

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

Ibandronsyre tabletter, 2,5 mg daglig

I det første tre-års, randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede frakturstudie (MF 4411) påvistes et statistisk signifikant og medicinsk relevant fald i hyppigheden af nye røntgen-morfometriske og kliniske vertebrale frakturer (tabel 3). I dette studie blev ibandronsyre undersøgt ved doser på 2,5 mg daglig og 20 mg intermitterende som et eksploratorisk regime. Ibandronsyre blev indtaget 60 minutter før første indtagelse af mad eller drikkevarer (post-dosis fasteperiode).

Undersøgelsen omfattede kvinder i alderen 55 til 80 år, som var mindst 5 år postmenopausale, havde lumbal BMD på -2 til -5 SD under den præmenopausale middelværdi (T-score) i mindst én ryghvirvel [L1-L4], og som havde haft 1-4 tidligere vertebrale frakturer. Alle patienter fik dagligt 500 mg calcium og 400 IE vitamin D. Effekten evalueredes hos 2.928 patienter. Ibandronsyre 2,5 mg administreret dagligt resulterede i en statistisk signifikant og medicinsk relevant reduktion i forekomsten af nye vertebrale frakturer. Dette regime reducerede forekomsten af nye røntgenverificerede vertebrale frakturer med 62 % ($p=0,0001$) gennem den 3-årige undersøgelsesperiode. En relativ risikoreduktion på 61 % blev observeret efter 2 år ($p=0,0006$). Ingen statistisk signifikant forskel blev opnået efter 1 års behandling ($p=0,056$). Antifraktur-effekten var konsistent gennem hele undersøgelsen. Der var ingen tegn på aftagende effekt over tid.

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

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

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

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

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

	Placebo (N=587)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=575)
Relativ risikoreduktion Nye morfometriske vertebrale frakturer		59 % (34,5; 74,3)
Hyppighed af nye morfometriske vertebrale frakturer	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)

	Placebo (N=587)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=575)
Relativ risikoreduktion af kliniske vertebrale frakturer		50 % (9,49; 71,91)
Hyppighed af kliniske vertebrale frakturer	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
BMD – gennemsnitlig ændring i forhold til <i>baseline</i> - lumbal columna - efter 3 år	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD – gennemsnitlig ændring i forhold til <i>baseline</i> – total hofte - efter 3 år	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

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

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

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

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

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

Pædiatrisk population (se pkt. 4.2 og 5.2)

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

Absorption

Ikke relevant

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

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

Eliminationsvejen ser ikke ud til at omfatte kendte syre- eller basetransport-systemer, som anvendes i forbindelse med udskillelsen af andre aktive substanser (se pkt. 4.5). Derudover hæmmer ibandronsyre ikke de vigtigste humane CYP-isoenzymer og inducerer ikke CYP-systemet hos rotter.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Køn

Farmakokinetikken for ibandronsyre er ens hos mænd og kvinder.

Race

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

Den renale clearance for ibandronsyre hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion er lineært relateret til kreatininclearance (CL_{Cr}).

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med mild eller moderat nyrefunktionsnedsættelse (CL_{Cr} ≥ 30 ml/min).

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

Patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2)

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

Ældre population (se pkt. 4.2)

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

Pædiatrisk population (se pkt. 4.2 og 5.1)

Der foreligger ingen data vedrørende brugen af ibandronsyre til patienter under 18 år.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

Mutagenicitet/karcinogenicitet:

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

Reproduktionstoksicitet:

Der er ikke udført specifikke studier for 3-måneders regimet. I studier med daglig intravenøs administration fandtes der ikke tegn på direkte føtal toksisk eller teratogen effekt af ibandronsyre hos rotter og kaniner. Legemsvægten var reduceret hos F₁-afkommet hos rotter. I reproduktionsstudier hos rotter var effekten på fertiliteten øget præimplantationstab ved orale doser på 1 mg/kg/døgn og derover. I reproduktionsstudier hos rotter nedsatte ibandronsyre sædkvaliteten ved intravenøs indgift af 0,3 og 1 mg/kg/døgn og fertiliteten hos hanner ved 1 mg/kg/døgn og hos hunner ved 1,2 mg/kg/døgn. Andre bivirkninger af ibandronsyre hos rotter i reproduktionstoksicitets-studierne var de samme som for øvrige bisphosphonater. De omfatter en nedsættelse af implantationssteder, forstyrrelser af den normale fødsel (dystocia), og en øgning af viscerale forandringer (renal pelvis ureter syndrom).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Iseddikesyre
Natriumacetattrihydrat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Forfyldte injektionssprøjter lavet af farveløst glas med grå gummistempelstopper og gummiprop indeholdende 3 ml opløsning til injektion.

Pakninger indeholdende 1 forfyldt sprøjte og 1 injektionskanyler eller 4 forfyldte sprøjter og 4 injektionskanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

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

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

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/798/005

EU/1/12/798/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. november 2012

Dato for seneste fornyelse: 18. september 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Ibandronsyre Accord findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Ibandronsyre Accord 2 mg og 6 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning (til onkologiske indikationer)

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

Ibandronsyre Accord 3 mg injektionsvæske, opløsning (til osteoporose indikation)

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- På anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at et patientkort vedrørende osteonekrose i kæben implementeres.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

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

Ibandronsyre Accord 2 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
ibandronsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 2 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, natriumacetattrihydrat, iseddikesyre og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas (2 mg/2 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs infusion efter fortynding.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

Anvendes inden
Læs indlægsseddel for opbevaring efter fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/798/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Ibandronsyre Accord 2 mg sterilt koncentrat
ibandronsyre
i.v. anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2 mg/ 2 ml

6. ANDET

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

Ibandronsyre Accord 6 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
ibandronsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 6 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, natriumacetattrihydrat, iseddikesyre og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas (6 mg/6 ml)
5 hætteglas (6 mg/6 ml)
10 hætteglas (6 mg/6 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs infusion efter fortynding.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

Anvendes inden
Læs indlægssedlen for opbevaringstid efter fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/798/002
EU/1/12/798/003
EU/1/12/798/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ

Ibandronsyre Accord 6 mg sterilt koncentrat
ibandronsyre
i.v. anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6 mg/6 ml

6. ANDET

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

Ibandronsyre Accord 3 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
ibandronsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: natriumchlorid, iseddikesyre, natriumacetattrihydrat og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug
Kun til intravenøs brug

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

Opbevares utilgængeligt for børn

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

EXP

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/798/005 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/12/798/006 4 fyldte injektionssprøjter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

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

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

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**6. ANDET**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Ibandronsyre Accord 2 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning Ibandronsyre Accord 6 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning ibandronsyre

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. Virkning og anvendelse

Ibandronsyre Accord indeholder det aktive stof ibandronsyre, som tilhører en gruppe af lægemidler kaldet bisphosphonater.

Ibandronsyre Accord er til voksne og bliver ordineret til dig, hvis du har brystkræft, som har spredt sig til dine knogler (kaldet knoglemetastaser).

- Det hjælper med at forebygge knoglebrud
- Det hjælper med at forebygge andre knogleproblemer, som kan kræve operation eller strålebehandling

Ibandronsyre Accord kan også blive ordineret, hvis du har forhøjet indhold af calcium i blodet som følge af en svulst.

Ibandronsyre Accord virker ved at nedsætte den mængde calcium, som mistes fra knoglerne. Det modvirker at dine knogler bliver svagere.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Ibandronsyre Accord

Brug ikke Ibandronsyre Accord

- hvis du er allergisk over for ibandronsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer angivet i punkt 6
- hvis du har eller nogen sinde har haft lavt calciumindhold i blodet

Du må ikke få denne medicin, hvis noget af ovenstående passer på dig. Hvis du er i tvivl, så kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du får Ibandronsyre Accord.

Advarsler og forsigtighedsregler

Der er efter markedsføringen af lægemidlet i sjældne tilfælde indberettet en bivirkning, som kaldes osteonekrose i kæben (ONJ: beskadigelse af knoglen i kæben) hos patienter, der fik ibandronsyre på grund af osteoporose. ONJ kan også opstå, efter at behandlingen er afsluttet.

Det er vigtigt at forsøge at undgå, at der udvikles ONJ, da det er en smertefuld tilstand, som kan være svær at behandle. Med henblik på at mindske risikoen for, at der udvikles ONJ, er der nogle forholdsregler, du skal tage.

Sig det inden behandlingen til din læge eller sygeplejerske (sundhedspersonalet), hvis du:

- har problemer med din mund eller dine tænder, for eksempel dårlige tænder eller tandkødssygdom, eller hvis det er planlagt, at du skal have trukket en tand ud.
- ikke jævnligt går til tandlæge eller ikke har fået tjekket dine tænder i lang tid.
- er ryger (da det kan forhøje risikoen for at få tandproblemer).
- tidligere er blevet behandlet med bisfosfonater (anvendes til behandling eller forebyggelse af knoglelidelser).
- får lægemidler, som kaldes kortikosteroider (for eksempel prednisolon eller dexamethason).
- har kræft.

Din læge vil muligvis bede dig om at blive undersøgt hos tandlægen, inden behandlingen med ibandronsyre påbegyndes.

Mens du er i behandling, skal du opretholde en god mundhygiejne (herunder børste tænder regelmæssigt) og gå regelmæssigt til tandlæge. Hvis du bruger tandprotese, skal du sikre dig, at den passer korrekt. Hvis du i øjeblikket får tandbehandling eller skal have en tandoperation (for eksempel have en tand trukket ud), skal du informere lægen om tandbehandlingen og fortælle din tandlæge, at du er i behandling med ibandronsyre.

Kontakt straks din læge og tandlæge, hvis du får problemer med din mund eller dine tænder, for eksempel løse tænder, smerter eller hævelse, manglende opheling af sår eller udflåd, da det kan være tegn på ONJ.

Atypiske frakturer på de lange knogler, f.eks. i underarmsknoglen (ulna) og skinnebenet (tibia), er også blevet rapporteret hos patienter i langtidsbehandling med ibandronat. Disse frakturer opstår efter minimalt eller intet traume, og nogle patienter oplever smerter i frakturområdet, før der viser sig en komplet fraktur.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du får Ibandronsyre Accord:

- hvis du er allergisk over for andre bisphosphonater
- hvis du har forhøjet eller nedsat indhold af vitamin D, kalk eller andre mineraler i blodet
- hvis du har problemer med nyrerne
- hvis du har problemer med hjertet, og din læge anbefaler, at du begrænser din daglige væskeindtagelse

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

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

Børn og unge

Ibandronsyre Accord bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Ibandronsyre Accord

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Dette skyldes at Ibandronsyre Accord kan påvirke den måde anden medicin virker på, ligesom anden medicin kan påvirke den måde, hvorpå Ibandronsyre Accord virker.

Fortæl især lægen eller apotekspersonalet, hvis du får injektioner af en type antibiotika der kaldes ‘aminoglykosider’ såsom gentamicin. Aminoglykosider og Ibandronsyre Accord kan begge nedsætte mængden af calcium i dit blod.

Graviditet og amning

Du må ikke få Ibandronic Acid Accord, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, eller hvis du ammer.

Tal med din læge eller apotekspersonalet, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan køre bil og betjene maskiner, da det forventes at Ibandronsyre Accord ikke eller kun i ubetydelig grad påvirker din evne til at køre bil og betjene maskiner. Tal med din læge først, hvis du vil køre bil eller arbejde med maskiner.

Ibandronsyre Accord indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, d.v.s. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du bruge Ibandronsyre Accord

Når du får denne medicin

- Du får som regel Ibandronsyre Accord af en læge eller sygeplejerske, som har erfaring med behandling af kræft
- Det bliver givet som infusion i en blodåre

Lægen kan vælge at tage regelmæssige blodprøver, mens du er i behandling med Ibandronsyre Accord, for at undersøge, om du får den rigtige mængde medicin.

Hvor meget skal der gives

Lægen vil bedømme, hvor meget Ibandronsyre Accord du skal have afhængigt af din sygdom.

Hvis du lider af brystkræft, som har spredt sig til dine knogler, er den anbefalede dosis 6 mg hver 3.-4. uge, givet som infusion i en blodåre i løbet af mindst 15 minutter.

Hvis du har forhøjet indhold af calcium i blodet som følge af en svulst, er den anbefalede dosis en enkel indgift af 2 mg eller 4 mg, afhængig af sværhedsgraden af din sygdom. Medicinen skal gives som infusion i en blodåre i løbet af 2 timer. Gentagen dosering kan overvejes, hvis der ses utilstrækkelig effekt, eller hvis din sygdom kommer igen.

Lægen kan vælge at justere din dosis og den tid, den intravenøse infusion tager, hvis du har nyreproblemer.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Ibandronsyre Accord kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

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

Sjælden (kan forekomme hos 1 ud af 1000 behandlede)

- vedvarende smerte og betændelse i øjet
- ny smerte, svækkelse eller ubehag i dine lår, hofte eller lyske. Du kan have tidlige tegn på et brud på lårbensknoglen

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

- smerte eller ømhed i munden eller kæben. Du kan have tidlige tegn på alvorlige problemer med kæben (nekrose (dødt knoglevæv) i kæbeknoglen)
- Sig det til lægen, hvis du får øresmerter, udflåd fra øret og/eller betændelse i øret. Dette kan være tegn på knoglebeskadigelse i øret.
- kløe, hævelse af ansigt, læber, tunge og hals med vejrtrækningsproblemer. Du kan have fået en alvorlig allergisk reaktion, som kan være livstruende (se punkt 2)
- svære hudreaktioner

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- astmaanfald

Andre bivirkninger

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

- influenzalignende symptomer herunder feber, rysten og skælven, ubehag, træthed, knoglesmerter samt smerter i muskler og led. Disse symptomer vil oftest forsvinde i løbet af et par timer eller dage. Tal med sundhedspersonalet eller lægen, hvis en eller flere af bivirkningerne forværres eller varer mere end et par dage
- feber
- mavesmerter, fordøjelsesbesvær, følelse af at være syg, opkastning eller diarré
- lav calcium- eller fosfatkoncentration i blodet
- ændringer i blodprøver, såsom gamma-glutamyltransferase eller kreatinin
- hjerteproblem kaldet grenblok
- smerter i knogler eller musklerne
- hovedpine, svimmelhed eller svaghedsfølelse
- tørst, ømhed i halsen, smagsforstyrrelser
- hævede ben eller fødder
- ledsmerter, ledbetændelse eller andre ledproblemer
- problemer med biskjoldbruskkirtlen
- tendens til at få blå mærker
- infektioner
- øjensygdom kaldet grå stær
- hudproblemer
- tandproblemer.

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

- rysten eller skælven
- nedsat kropstemperatur (hypotermi)
- en tilstand som påvirker blodkarrerne i din hjerne kaldet cerebrovaskulær forstyrrelse (slagtilfælde eller hjerneblødning)
- problemer med hjerte og kredsløb (inklusive hjertebanken, hjertetilfælde, forhøjet blodtryk og åreknuder)
- ændringer i blodcellerne (blodmangel)
- høj koncentration af alkalisk fosfatase i blodet
- ophobning af væske og hævelse (lymfødem)
- væske i lungerne
- maveproblemer, såsom mave-tarmkatar eller mavekatar
- galdesten
- vandladningsstop, blærebetændelse
- migræne
- nervesmerter, nerverodslæsioner
- døvhed
- øget følsomhed for lyd, smag eller berøring eller ændringer i lugtesans
- synkebesvær
- mundsår, hævede læber (læbebetændelse), trøske

- kløe eller prikken i huden omkring munden
- bækkensmerter, udflåd, kløe eller smerter i vagina
- en godartet svulst på huden
- hukommelsestab
- søvnproblemer, angst, følelsesmæssig ustabilitet eller humørsvingninger
- hudkløe
- hårtab
- skader eller smerter på injektionsstedet
- vægttab
- cyste på nyren (væskefyldte blærer i nyre).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Efter fortynding:

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet efter fortynding i 0,9 % natriumchlorid eller 5 % glucoseopløsning i 36 timer ved 25 °C og 2 °C til 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør infusionsvæsken anvendes omgående. Hvis det ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og -betingelser før brugen brugerens ansvar, og opbevaringstiden bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Efter fortynding er infusionsvæsken holdbar i 24 timer ved 2 °C - 8 °C (i køleskab).

Du må ikke få lægemidlet, hvis du bemærker, at infusionsvæsken ikke er klar, eller hvis den indeholder partikler.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ibandronsyre Accord indeholder:

- Aktivt stof: ibandronsyre.

Ibandronsyre Accord 2 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et hætteglas med 2 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 2 mg ibandronsyre (som 2,25 mg ibandronatnatriummonohydrat).

Ibandronsyre Accord 6 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et hætteglas med 6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 6 mg ibandronsyre (som 6,75 mg ibandronatnatriummonohydrat). • Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, natriumacetattrihydrat, iseddikesyre og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningstørrelser

Ibandronsyre Accord er et koncentrat til opløsning (sterilt koncentrat). En farveløs, klar opløsning.

Det leveres i hætteglas (type I) med gummiprop og aluminiumforsegling, der kan vippes af.

Det findes i:

Ibandronsyre Accord 2 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 2 ml koncentrat. Hver pakning indeholder 1 hætteglas.

Ibandronsyre Accord 6 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 2 ml koncentrat. Det leveres i pakninger af 1, 5 eller 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spanien

Fremstiller

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Denne indlægsseddel blev senest ændret den

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu/>

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale

Dosering: Forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser

Den anbefalede dosis ved forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser er 6 mg administreret intravenøst hver 3.-4. uge. Dosis skal infunderes over mindst 15 minutter.

Patienter med nedsat nyrefunktion

For patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 50 og < 80 ml/min) kræves ingen dosisjustering. For patienter med brystkræft og knoglemetastaser med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 og < 50 ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), som behandles for at forebygge knoglerelaterede hændelser, skal følgende dosisrekommendationer følges:

Kreatininclearance (CLCr) (ml/min)	Dosis	Infusionsvolumen ¹ og infusionstid ²
≥ 50 CLCr < 80	6 mg (6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning)	100 ml over 15 minutter
≥ 30 CLCr < 50	4 mg (4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning)	500 ml over en time
< 30	2 mg (2 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning)	500 ml over en time

¹ 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionsvæske

² Administration hver 3. til 4. uge

Der er ikke foretaget studier med en infusionstid på 15 minutter hos kræftpatienter med kreatininclearance < 50 ml/min.

Dosering: Behandling af tumor-induceret hyperkalcæmi

Ibandronsyre Accord administreres sædvanligvis på et hospital. Dosis bestemmes af lægen efter overvejelse af følgende faktorer.

Forud for behandling med Ibandronsyre Accord, bør patienten være tilfredsstillende hydreret med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid. Der skal tages hensyn til hvor alvorlig hyperkalcæmien er samt til tumortype. Hos de fleste patienter med alvorlig hyperkalcæmi (albuminkorrigeret serum-calcium* ≥ 3 mmol/l eller ≥ 12 mg/dl), vil 4 mg være passende som enkeltdosis. Hos patienter med moderat hyperkalcæmi (albuminkorrigeret serum-calcium < 3 mmol/l eller < 12 mg/dl) er 2 mg en effektiv dosis. Den højeste dosis anvendt i kliniske studier var 6 mg, men den dosis øger ikke virkningen.

* Bemærk at albuminkorrigerede serum-calciumkoncentrationer beregnes på følgende måde:

Albuminkorrigeret serum-calcium (mmol/l) = Serum-calcium (mmol/l) - $[0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$

Eller

Albuminkorrigeret serum-calcium (mg/dl) = Serum-calcium (mg/dl) + $0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$

Man konverterer albuminkorrigeret serum-calcium fra mmol/l til mg/dl ved at multiplicere med 4.

I de fleste tilfælde kan en forhøjet serum-calcium værdi reduceres til normal værdi i løbet af 7 dage. Mediantiden for tilbagefald (at albuminkorrigeret serum-calcium igen steg til over 3 mmol/l) var 18-19 dage for doserne 2 mg og 4 mg. Mediantiden for tilbagefald var 26 dage med en dosis på 6 mg.

Dosering og indgivelsesmåde

Ibandronsyre Accord koncentrat til infusionsvæske, opløsning skal gives som en intravenøs infusion.

Til dette formål skal hætteglassenes indhold anvendes på følgende måde:

- Forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser – tilsættes 100 ml isotonisk natriumchlorid-infusionsvæske eller 100 ml 5% glucoseinfusionsvæske og gives som infusion over mindst 15 minutter. Se også afsnittet ovenfor vedrørende dosering af patienter med nedsat nyrefunktion
- Behandling af tumor-induceret hyperkalcæmi - tilsættes 500 ml isotonisk natriumchlorid-infusionsvæske eller 500 ml 5 % glucoseinfusionsvæske og gives som infusion over 1-2 timer

Bemærk:

For at undgå potentielle uforlideligheder, skal Ibandronsyre Accord koncentrat til infusionsvæske, opløsning kun blandes med isotonisk natriumchlorid eller med 5 % glucoseinfusionsvæske.

Opløsninger indeholdende calcium må ikke blandes med Ibandronsyre Accord koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Fortyndede opløsninger er til engangsbrug. Kun klare opløsninger uden partikler må anvendes.

Det anbefales at opløsningen anvendes straks efter fortynding (se pkt. 5 i denne indlægsseddel ”**Opbevaring**”).

Ibandronsyre Accord koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal efter fortynding gives som en intravenøs infusion. Det skal omhyggeligt sikres, at Ibandronsyre Accord koncentrat til infusionsvæske, opløsning, ikke administreres som intra-arterielt eller paravenøst, da det kan forårsage vævsskade.

Anvendelseshyppighed

Til behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi skal Ibandronsyre Accord koncentrat til infusionsvæske, opløsning generelt gives som en enkelt infusion.

Ved forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser gentages Ibandronsyre Accord infusionen med 3-4 ugers intervaller.

Behandlingsvarighed

Et begrænset antal patienter (50 patienter) har fået to infusioner mod hyperkalcæmi. Gentagen behandling kan overvejes i tilfælde med tilbagevendende hyperkalcæmi eller utilstrækkelig behandlingseffekt.

Til patienter med brystkræft og knoglemetastaser skal Ibandronsyre Accord infusionen gives hver 3.-4. uge. I kliniske studier har behandlingen været fortsat i op til 96 uger.

Overdosis

Indtil nu foreligger der ingen erfaringer med akut forgiftning med Ibandronsyre Accord koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Da man i studier med dyr med høje doser har konstateret, at både nyrerne og leveren er målorganer for toksiciteten, bør nyre- og leverfunktion overvåges.

Klinisk relevant hypokalcæmi (meget lav calciumkoncentration i blodet) skal korrigeres med en intravenøs administration af calciumgluconat.

Indlægsseddel: Information til patienten

Ibandronsyre Accord 3 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte ibandronsyre

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

Ibandronsyre Accord kan ophæve knogletab ved at forhindre yderligere tab af knoglevæv og ved at øge knoglemassen hos kvinder, som tager det, selvom de ikke vil kunne se eller føle en forskel.

Ibandronsyre Accord kan formindske risikoen for knoglebrud (frakturer). Reduktionen i knoglebrud er vist for brud i rygsøjlen, men ikke for hoftebrud.

Ibandronsyre Accord er ordineret til dig til behandling af osteoporose (knogleskørhed) efter menopausen (overgangsalderen), fordi du har en øget risiko for knoglebrud. Osteoporose er en udtynding og svækkelse af knoglerne, som ofte ses hos kvinder efter menopausen. I forbindelse med menopausen ophører kvinders æggestokke med at producere det kvindelige hormon, østrogen, som hjælper med at vedligeholde knoglerne. Jo tidligere en kvinde når menopausen, jo større er risikoen for knoglebrud ved osteoporose.

Andre forhold, som kan øge risikoen for knoglebrud, er:

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

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

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

2. Det skal du vide, før du begynder at få Ibandronsyre Accord

Du må ikke få Ibandronsyre Accord:

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Der er efter markedsføringen af lægemidlet i sjældne tilfælde indberettet en bivirkning, som kaldes osteonekrose i kæben (ONJ: beskadigelse af knoglen i kæben) hos patienter, der fik ibandronsyre på grund af osteoporose. ONJ kan også opstå, efter at behandlingen er afsluttet.

Det er vigtigt at forsøge at undgå, at der udvikles ONJ, da det er en smertefuld tilstand, som kan være svær at behandle. Med henblik på at mindske risikoen for, at der udvikles ONJ, er der nogle forholdsregler, du skal tage.

Atypiske frakturer på de lange knogler, f.eks. i underarmsknoglen (ulna) og skinnebenet (tibia), er også blevet rapporteret hos patienter i langtidsbehandling med ibandronat. Disse frakturer opstår efter minimalt eller intet traume, og nogle patienter oplever smerter i frakturområdet, før der viser sig en komplet fraktur.

Sig det inden behandlingen til din læge eller sygeplejerske (sundhedspersonalet), hvis du:

- har problemer med din mund eller dine tænder, for eksempel dårlige tænder eller tandkødssygdom, eller hvis det er planlagt, at du skal have trukket en tand ud.
- ikke jævnligt går til tandlæge eller ikke har fået tjekket dine tænder i lang tid.
- er ryger (da det kan forhøje risikoen for at få tandproblemer).
- tidligere er blevet behandlet med bisfosfonater (anvendes til behandling eller forebyggelse af knoglelidelser).
- får lægemidler, som kaldes kortikosteroider (for eksempel prednisolon eller dexamethason).
- har kræft.

Din læge vil muligvis bede dig om at blive undersøgt hos tandlægen, inden behandlingen med ibandronsyre påbegyndes.

Mens du er i behandling, skal du opretholde en god mundhygiejne (herunder børste tænder regelmæssigt) og gå regelmæssigt til tandlæge. Hvis du bruger tandprotese, skal du sikre dig, at den passer korrekt. Hvis du i øjeblikket får tandbehandling eller skal have en tandoperation (for eksempel have en tand trukket ud), skal du informere lægen om tandbehandlingen og fortælle din tandlæge, at du er i behandling med ibandronsyre.

Kontakt straks din læge og tandlæge, hvis du får problemer med din mund eller dine tænder, for eksempel løse tænder, smerter eller hævelse, manglende opheling af sår eller udflåd, da det kan være tegn på ONJ.

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

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

Der er rapporteret om tilfælde af alvorlige, nogle gange dødelige, allergiske reaktioner hos patienter, der har fået ibandronsyre intravenøst. Du skal omgående kontakte læge eller sundhedspersonale, hvis du oplever et af følgende symptomer: Åndenød/vejrtrækningsbesvær, følelse af at halsen snører sig sammen, hævelse af tungen, svimmelhed, følelse af at miste bevidstheden, rødme eller hævelse af ansigtet, hududslæt, kvalme og opkastning (se punkt 4).

Børn og unge

Ibandronsyre Accord til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Ibandronsyre Accord

Fortæl altid lægen, sundhedspersonalet eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Ibandronsyre Accord er kun til brug hos kvinder, der er kommet i overgangsalderen, og må ikke tages af kvinder, der stadig kan få børn.

Tag ikke Ibandronsyre Accord, hvis du er gravid eller ammer.

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Ibandronsyre Accord indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis (3 ml), dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan får du Ibandronsyre Accord

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

Injektionen skal gives i en vene af en læge eller en kvalificeret sundhedsperson. Du må ikke selv foretage injektionen.

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

Når du fortsat får Ibandronsyre Accord

For at få det bedste udbytte af behandlingen er det vigtigt, at du fortsætter med at få injektionerne hver 3. måned, så længe lægen ordinerer det. Ibandronsyre Accord kan kun behandle osteoporose så længe du fortsætter med behandlingen, også selv om du ikke kan se eller mærke forskel. Når du har fået Ibandronsyre Accord i 5 år, skal du spørge din læge, om du fortsat skal have Ibandronsyre Accord.

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

Hvis du har brugt for meget Ibandronsyre Accord

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

Hvis du har glemt at bruge Ibandronsyre Accord

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

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

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

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

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

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

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

- smerte eller ømhed i munden eller kæben. Du kan have tidlige tegn på alvorlige problemer med kæben (nekrose (dødt knoglevæv) i kæbeknoglen).
- Sig det til lægen, hvis du får øresmerter, udflåd fra øret og/eller betændelse i øret. Dette kan være tegn på knoglebeskadigelse i øret.
- alvorlig, eventuelt livstruende, allergisk reaktion (se punkt 2).
- svære hudreaktioner.

Andre bivirkninger

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

- hovedpine
- mavesmerter (såsom mavekatar), fordøjelsesbesvær, kvalme, diarré (løs mave) eller forstoppelse.
- smerter i muskler, led eller ryg
- følelse af at være træt og udmattet
- influenzalignende symptomer herunder feber, rysten og skælven, ubehag, knoglesmerter samt smerter i muskler og led. Tal med sundhedspersonalet eller lægen, hvis nogle af symptomerne bliver generende eller varer mere end et par dage
- udslæt

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

- betændelse i en blodåre
- smerte eller skade på injektionsstedet
- knoglesmerter
- svaghedsfølelse
- astmaanfald
- symptomer på lavt calciumniveau i blodet (hypokalcaemi) inklusive muskelkramper eller spasmer og/eller prikkende fornemmelse i fingrene eller omkring munden

Sjælden (kan forekomme hos 1 og 1000 behandlede):

- nældefeber

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Lægemidlet kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ibandronsyre Accord indeholder:

- En fyldt injektionssprøjte indeholder 3 ml ibandronsyre (som natriummonohydrat). Hver ml opløsning indeholder 1 mg ibandronsyre.
- De øvrige indholdsstoffer er natriumchlorid, eddikesyre, natriumacetattrihydrat og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Ibandronsyre Accord 3 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldte injektionssprøjter er en klar, farveløs opløsning. Hver injektionssprøjte indeholder 3 ml opløsning. Ibandronsyre Accord kan fås i pakninger indeholdende 1 fyldt injektionssprøjte og 1 injektionskanyle eller 4 fyldte injektionssprøjter og 4 injektionskanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spanien

Fremstiller

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polen

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Se produktresuméet vedrørende yderligere oplysninger.

Administration af Ibandronsyre Accord 3 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldte injektionssprøjter:

Ibandronsyre Accord 3 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldte injektionssprøjter skal injiceres intravenøst over 15-30 sekunder.

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

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

Glemte doser:

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

Overdosis:

Der foreligger ingen særlige informationer om behandlingen af overdosering med Ibandronsyre Accord.

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

Generelle råd:

Ibandronsyre Accord 3 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldte injektionssprøjter kan, som andre intravenøst administrerede biphosphonater, forårsage forbigående fald i værdierne for serum-calcium.

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

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

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