

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1 LÆGEMIDLETS NAVN**

Iasibon 1 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## **2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3 LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
Klar, farveløs opløsning

## **4 KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Iasibon 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 administration**

Behandling med Iasibon bør kun initieres af læger med erfaring med behandling af kræft. Til intravenøs administration.

#### 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 til denne patientgruppe.

#### Behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi

Forud for behandling med Iasibon 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\*  $\geq 3$  mmol/l eller  $\geq 12$  mg/dl) er 4 mg 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 denne dosis øger ikke virkningen.

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

$$\begin{aligned} \text{Albuminkorrigeret serum-calcium (mmol/l)} &= \text{Serum-calcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8 \\ \text{Albuminkorrigeret serum-calcium (mg/dl)} &= \text{Serum-calcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}] \end{aligned}$$

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. Mediantid til recidiv (stigning af albuminkorrigeret serum-calcium til niveauer over 3 mmol/l) var 18-19 dage for doser på 2 mg og 4 mg. Mediantiden til recidiv var 26 dage ved 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.

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

#### Særlige populationer

##### *Patienter med nedsat leverfunktion:*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

##### *Patienter med nedsat nyrefunktion:*

For patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 50$  og  $< 80$  ml/min) kræves ingen dosisjustering. For patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) skal følgende dosisbefalinger følges ved forebyggende behandling af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser (se pkt. 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dosis	Infusionsvolumen <sup>1</sup> og infusionstid <sup>2</sup>
$\geq 50$ CLcr $< 80$	6 mg (6 ml koncentrat til infusionsvæske)	100 ml over 15 minutter
$\geq 30$ CLcr $< 50$	4 mg (4 ml koncentrat til infusionsvæske)	500 ml over 1 time
$< 30$	2 mg (2 ml koncentrat til infusionsvæske)	500 ml over 1 time

<sup>1</sup> 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionsvæske

<sup>2</sup> 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 nødvendig (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

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

Administration 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 hyperkalcaemi – 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.

Iasibon koncentrat til infusionsvæske, opløsning skal efter fortynding gives som en intravenøs infusion. Det skal omhyggeligt sikres, at Iasibon koncentrat til infusionsvæske, opløsning ikke administreres intraarterielt 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 punkt. 6.1..
- Hypokalcaemi.

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

#### Patienter med forstyrrelser i knogle- og mineralmetabolisme

Hypokalcaemi og andre forstyrrelser i knogle- og mineralmetabolisme skal behandles effektivt inden påbegyndelse af Iasibon-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 Iasibon administreres. Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller andre svære overfølsomheds-/allergiske reaktioner, skal injektionen øjeblikkelig afbrydes og passende behandling initieres.

#### Knoglenekrose i kæben

Knoglenekrose i kæben er blevet rapporteret meget sjældent efter

markedsføring hos patienter ved behandling med ibandronsyre for osteoporose (se pkt. 4.8).

Start af behandling eller opstart af et nyt behandlingsforløb bør udskydes hos patienter der har uhelede, åbne og sår i mundens bløde væv.

En tandundersøgelse med forebyggende tandlægearbejde samt en individuel risikovurdering, anbefales før behandling med ibandronsyre hos patienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer bør overvejes ved vurdering af en patients risiko for at udvikle knoglenekrose i kæben:

- styrken af lægemidlet, der hæmmer knogleresorption (højere risiko for højpotente stoffer),
- administrationsvej (højere risiko for parenteral administration) og kumulativ dosis af
- knogleresorption behandling
- kræft, komorbide tilstande (f.eks. anæmi, koagulationsforstyrrelser, infektion), rygning
- samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogenesehæmmere, strålebehandling af hovede og hals
- dårlig mundhygiejne, paradentose, dårligt passende tandproteser, tidligere tandsygdomme, invasive tandbehandlinger f.eks. tandudtrækning

Alle patienter bør opfordres til at opretholde en god mundhygiejne, gennemgå rutinemæssige tandundersøgelser og straks rapportere eventuelle symptomer, såsom løse tænder, smerter eller hævelser samt sår der væsker og/eller ikke heler under behandling med Iasibon. Invasive tandbehandlinger bør kun udføres efter nøje vurdering under behandling med Iasibon. De bør undgås helt, tæt på administrationsdagen for Iasibon.

De patienter, som udvikler knoglenekrose i kæben, bør have en plan for det videre behandlingsforløb, aftalt i samarbejde mellem den behandlende læge og tandlæge, evt. kæbekirurg med speciale i knoglenekrose i kæben. Hvis det er muligt, bør det overvejes at seponere behandlingen med Iasibon midlertidigt, indtil tilstanden forbedres og risikofaktorerne for knoglenekrose i kæben er reduceret.

#### 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 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.

#### Patienter med nedsat nyrefunktion

Kliniske studier har ikke vist tegn på forringelse af nyrefunktionen ved længerevarende lasibon-behandling. I overensstemmelse med god klinisk praksis anbefales det dog alligevel at kontrollere nyrefunktionen, serum-calcium, fosfat og magnesium på den enkelte patient i lasibon-behandling. (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 hjerteinsufficiens.

#### Patienter med kendt overfølsomhed over for andre bisphosphonater

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

#### Hjælpemidler, som behandleren skal være opmærksom på

Iasibon 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 CYP-isoenzymet og er vist ikke at inducere CYP-systemet hos rotter (se pkt. 5.2). Ibandronsyre elimineres udelukkende ved renal ekskretion og gennemgår ikke biotransformation.

Forsigtighed bør udvises, når bisphosphonater gives sammen med aminoglykosider, idet begge lægemidler kan bevirke nedsættelse af calciumniveauet i blodet i længere perioder. Opmærksomheden bør også henledes på muligheden for eksisterende samtidig hypomagnæsi.

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

#### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af ibandronsyre til gravide kvinder. Rottestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke. Iasibon bør ikke anvendes under graviditet.

#### Amning

Det vides ikke om ibandronsyre udskilles i human mælk. Studier med diende rotter har vist tilstedeværelse af små mængder ibandronsyre i mælken efter intravenøs administration. Iasibon 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 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 Iasibon ikke eller kun i ubetydelig grad at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller 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 iserum-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 var 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 almin- delig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	Infektion	Cystitis, vaginitis, oral candidiasis			
<b>Benigne, maligne og uspeci- ficerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</b>		Benign neoplasma i huden			
<b>Blod- og lymfesystem</b>		Anæmi, bloddyskrasi			

<b>Immun-systemet</b>				Overfølsomhed†, bronkospasme †, angioødem†, anafylaktisk reaktion/shock †**	astma-eksacerbation †
<b>Det endokrine system</b>	Parathyroidea-sygdomme				
<b>Metabolisme og ernæring</b>	Hypokalcæmi**	Hypofosfatæmi			
<b>Psykiske forstyrrelser</b>		Søvnforstyrrelser, angst, affektlabilitet			
<b>Nerve-systemet</b>	Hovedpine, svimmelhed, smagsforstyrrelser	Cerebrovaskulære forstyrrelser, nerverodslæsioner, amnesi, migræne, neuralgi, hypertoni, hyperæstesi, paræstesi omkring munden, parosmi			
<b>Øjne</b>	Katarakt		Inflammation i øjet †**		
<b>Øre og labyrint</b>		Døvhed			
<b>Hjerte</b>	Grenblok	Myokardiel iskæmi, kardiovaskulære forstyrrelser, palpitationer			
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Pharyngitis	Lungeødem, stridor			
<b>Mave-tarmkanalen</b>	Diarré, opkastning, dyspepsi, gastrointestinale smerter, tandsygdomme	Gastroenteritis, gastritis, sår i munden, dysfagi, cheilitis			



<b>Lever og galdeveje</b>		Cholelithiasis			
<b>Hud og subkutane væv</b>	Hudlidelser, ekkymose	Udslæt, alopeci		Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitis†	
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Osteoarthritis, myalgi, artralgi, ledsygdomme, knoglesmerter		Atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer	Knoglenekrose i kæben†**, Osteonekrose af øregangen (klassebivirkning for bisfosfonater)†	
<b>Nyrer og urinveje</b>		Urinretention, nyrecyste			
<b>Det reproduktive system og mammae</b>		Pelvissmerter			
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Pyreksi, influenza-lignende sygdom**, perifere ødemer, asteni, tørst	Hypotermi			
<b>Under-søgelse</b>	Forhøjet gamma-GT, forhøjet kreatinin	Forhøjet basisk fosfatase i blodet, vægttab			
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>		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. I de fleste tilfælde krævedes ingen specifik behandling, og symptomerne forsvandt efter et par timer/dage.

#### Knoglenekrose i kæben

Tilfælde af knoglenekrose i kæben er blevet rapporteret, overvejende hos kræftpatienter i behandling med lægemidler, der hæmmer knogleresorption, såsom ibandronsyre (se pkt. 4.4). Tilfælde af knoglenekrose i kæben er blevet rapporteret efter markedsføring hos patienter i behandling med ibandronsyre.

#### Inflammation i øjet

Inflammation i øjet 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**

Indtil nu foreligger der ingen erfaringer med akut forgiftning med lasibon koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Da man i forsøg med dyr med høje doser har konstateret, at både nyren og leveren er målorganer for toksiciteten, bør nyre- og leverfunktion overvåges. Klinisk relevant hypokalcæmi bør korrigeres ved administration af intravenøs calciumgluconat.

## **5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

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 osteoklastaktiviteten, men virkningsmekanismen er endnu ikke fuldt ud 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 <sup>45</sup>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 undersøgelser 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 anbefalede 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 % konfidensinterval
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 til recidiv (tilbagevenden af albuminkorrigeret serum-calcium til over 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 et randomiseret, placebokontrolleret fase III-studie, 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 dette studie er beskrevet i det følgende.

#### *Primære effektparametre*

Det primære slutpunkt i studie var skeletal morbidity period rate (SMPR). Dette var et sammensat slutpunkt, 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 mhp. analyseformålet. Resultaterne fra dette studie 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 Effektresultater (brystkræftpatienter med metastaserende knoglesygdom)**

	Alle knoglerelaterede hændelser (SREs)		
	Placebo n=158	Ibandronsyre 6 mg n=154	p-værdi
SMPR (pr. patientår)	1,48	1,19	p=0,004
Antal hændelser (pr. 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. Smertereduktionen var permanent under baseline gennem hele studiet og blev ledsaget af et signifikant reduceret forbrug af analgetika. Forringelsen i livskvalitet var signifikant mindre for ibandronsyrebehandlede patienter i forhold til placebo. En oversigt over de sekundære effektresultater fremgår af tabel 3.

**Tabel 3 Sekundære effektresultater (brystkræftpatienter med metastaserende knoglesygdom)**

	Alle knoglerelaterede hændelser (SREs)		
	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

\* Middellændring fra baseline til sidste evaluering

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

I et klinisk studie 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, og der blev ikke identificeret nogen nye sikkerhedsrisici ved anvendelsen af en 15 minutters infusionstid.

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

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

Sikkerheden og virkningen af lasibon 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 stofkoncentrationer. Interaktioner med andre lægemidler på grund af displacering er derfor ikke sandsynlig.

#### *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 plasmaværdier 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 samlede ibandronsyreclearance er lav med gennemsnitsværdier 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 CYP-isoenzymmer og inducerer ikke CYP-systemet hos rotter.

#### Farmakokinetik hos særlige populationer

##### *Køn*

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

##### *Race*

Der er ikke noget der tyder på en klinisk relevant interetnisk 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<sub>Cr</sub>). Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret gennemsnits CL<sub>Cr</sub> = 21,2 ml/min) var dosisjusteret gennemsnits-AUC<sub>0-24t</sub> forøget med 110 % sammenlignet med raske frivillige. Det kliniske farmakologiske studie WP18551 viste følgende: Efter administration af en enkelt intravenøs dosis på 6 mg (15 minutters infusion) steg gennemsnits-AUC<sub>0-24</sub> med henholdsvis 14 % og 86 % hos patienter med let (estimeret gennemsnits-CL<sub>Cr</sub> = 68,1 ml/min) og moderat (estimeret gennemsnits-CL<sub>Cr</sub> = 41,2 ml/min) nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske frivillige (estimeret gennemsnits-CL<sub>Cr</sub> = 120 ml/min). Gennemsnits-C<sub>max</sub> var ikke øget hos patienter med let nedsat nyrefunktion, og den var øget med 12 % hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. For patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥50 og <80 ml/min) kræves ingen dosisjustering. For patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CL<sub>Cr</sub> = 30 og < 50 ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (CL<sub>Cr</sub> < 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 klinisk signifikant øgning af frie plasmakoncentrationer.

#### *Ældre population (se pkt. 4.2)*

I en multivariatanalyse 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 Iasibon til patienter under 18 år.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I de prækliniske studier blev der kun set effekter efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering, hvilket indikerer ubetydelig relevans mhp. klinisk brug. Som for andre bisphosphonater, blev nyrerne identificeret som det primære målorgan for den systemiske toksicitet.

#### *Mutagenicitet/karcinogenicitet:*

Der fandtes ingen tegn på karcinogenicitet. 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 reproduktionstoksicitetsstudierne 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 F1 afkommet hos rotter.

## **6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumchlorid  
Eddikesyre (99%)  
Natriumacetattrihydrat  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

For at undgå potentielle uforligeligheder bør Iasibon koncentrat til infusionsvæske, opløsning kun fortyndes med isotonisk natriumchloridinfusionsvæske eller 5 % glucoseinfusionsvæske.

Iasibon må ikke blandes med væsker, der indeholder calcium.

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år

Efter rekonstituering: 24 timer

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Lægemidlet kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser inden rekonstitution.

Efter rekonstituering: Opbevares ved 2-8 °C (i køleskab).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes med det samme. 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 2-8 °C, medmindre rekonstitueringen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Iasibon 1 mg leveres i pakninger med 1 ampul (2 ml type I ampul).

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

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

## **7 INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Grækenland

## **8 MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/659/003

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. januar 2011

Dato for seneste fornyelse: 30 september 2015

## **10 DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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



## **1 LÆGEMIDLETS NAVN**

Iasibon 2 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## **2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3 LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
Klar, farveløs opløsning

## **4 KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Iasibon 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 administration**

Behandling med Iasibon bør kun initieres af læger med erfaring med behandling af kræft. Til intravenøs administration.

#### 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 til denne patientgruppe.

#### Behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi

Forud for behandling med Iasibon 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\*  $\geq 3$  mmol/l eller  $\geq 12$  mg/dl) er 4 mg 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 denne dosis øger ikke virkningen.

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

$$\begin{aligned} \text{Albuminkorrigeret serum-calcium (mmol/l)} &= \text{Serum-calcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8 \\ \text{eller} & \\ \text{Albuminkorrigeret serum-calcium (mg/dl)} &= \text{Serum-calcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}] \end{aligned}$$

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. Mediantid til recidiv (stigning af albuminkorrigeret serum-calcium til niveauer over 3 mmol/l) var 18-19 dage for doser på 2 mg og 4 mg. Mediantiden til recidiv var 26 dage ved 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.

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

#### Særlige populationer

##### *Patienter med nedsat leverfunktion:*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

##### *Patienter med nedsat nyrefunktion:*

For patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 50$  og  $< 80$  ml/min) kræves ingen dosisjustering. For patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) skal følgende dosisbefalinger følges ved forebyggende behandling af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser (se pkt. 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dosis	Infusionsvolumen <sup>1</sup> og infusionstid <sup>2</sup>
$\geq 50$ CLcr $< 80$	6 mg (6 ml koncentrat til infusionsvæske)	100 ml over 15 minutter
$\geq 30$ CLcr $< 50$	4 mg (4 ml koncentrat til infusionsvæske)	500 ml over 1 time
$< 30$	2 mg (2 ml koncentrat til infusionsvæske)	500 ml over 1 time

<sup>1</sup> 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionsvæske

<sup>2</sup> 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 nødvendig (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

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

AdministrationTil 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.

Iasibon koncentrat til infusionsvæske, opløsning skal efter fortynding gives som en intravenøs infusion. Det skal omhyggeligt sikres, at Iasibon 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 punkt. 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 behandles effektivt inden påbegyndelse af Iasibon-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 Iasibon administreres. Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller andre svære overfølsomheds-/allergiske reaktioner, skal injektionen øjeblikkelig afbrydes og passende behandling initieres.

Knoglenekrose i kæben

Knoglenekrose i kæben er blevet rapporteret meget sjældent efter markedsføring hos patienter ved behandling med ibandronsyre for osteoporose (se pkt. 4.8).

Start af behandling eller opstart af et nyt behandlingsforløb bør udskydes hos patienter der har

uhelede, åbne og sår i mundens bløde væv.

En tandundersøgelse med forebyggende tandlægearbejde samt en individuel risikovurdering, anbefales før behandling med ibandronsyre hos patienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer bør overvejes ved vurdering af en patients risiko for at udvikle knoglenekrose i kæben:

- styrken af lægemidlet, der hæmmer knogleresorption (højere risiko for højpotente stoffer),
- administrationsvej (højere risiko for parenteral administration) og kumulativ dosis af
- knogleresorption behandling
- kræft, komorbide tilstande (f.eks. anæmi, koagulationsforstyrrelser, infektion), rygning
- samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshæmmere, strålebehandling af hovede og hals
- dårlig mundhygiejne, paradentose, dårligt passende tandproteser, tidligere tandsygdomme, invasive tandbehandlinger f.eks. tandudtrækning

Alle patienter bør opfordres til at opretholde en god mundhygiejne, gennemgå rutinemæssige tandundersøgelser og straks rapportere eventuelle symptomer, såsom løse tænder, smerter eller hævelser samt sår der væsker og/eller ikke heler under behandling med Iasibon. Invasive tandbehandlinger bør kun udføres efter nøje vurdering under behandling med Iasibon. De bør undgås helt, tæt på administrationsdagen for Iasibon.

De patienter, som udvikler knoglenekrose i kæben, bør have en plan for det videre behandlingsforløb, aftalt i samarbejde mellem den behandlende læge og tandlæge, evt. kæbekirurg med speciale i knoglenekrose i kæben. Hvis det er muligt, bør det overvejes at seponere behandlingen med Iasibon midlertidigt, indtil tilstanden forbedres og risikofaktorerne for knoglenekrose i kæben er reduceret.

#### 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 lårbensskaftet. 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 lyskesmerter under bisphosphonatbehandling, og alle patienter, som fremviser disse symptomer, skal evalueres for en ufuldstændig femurfraktur.

#### Patienter med nedsat nyrefunktion

Kliniske studier har ikke vist tegn på forringelse af nyrefunktionen ved længerevarende Iasibon-behandling. I overensstemmelse med god klinisk praksis anbefales det dog alligevel at kontrollere nyrefunktionen, serum-calcium, fosfat og magnesium på den enkelte patient i Iasibon-behandling. (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 hjerteinsufficiens.

#### Patienter med kendt overfølsomhed over for andre bisphosphonater

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

#### Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Iasibon 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 CYP-isoenzymmer og er vist ikke at inducere CYP-systemet hos rotter (se pkt. 5.2). Ibandronsyre elimineres udelukkende ved renal ekskretion og gennemgår ikke biotransformation.

Forsigtighed bør udvises, når bisphosphonater gives sammen med aminoglykosider, idet begge lægemidler kan bevirke nedsættelse af calciumniveauet i blodet i længere perioder. Opmærksomheden bør også henledes på muligheden for eksisterende samtidig hypomagnæsi.

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

#### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af ibandronsyre til gravide kvinder. Rottestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke. Iasibon bør ikke anvendes under graviditet.

#### Amning

Det vides ikke om ibandronsyre udskilles i human mælk. Studier med diende rotter har vist tilstedeværelse af små mængder ibandronsyre i mælken efter intravenøs administration. Iasibon 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 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 lasibon ikke eller kun i ubetydelig grad at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller 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 hyperkalcaemi er hyppigst forbundet med en stigning i kropstemperatur. Mindre hyppigt er der rapporteret et fald i serum-calcium til under normalområdet (hypokalcaemi). 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 hyperkalcaemi: 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
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	Infektion	Cystitis, vaginitis, oral candidiasis			
<b>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</b>		Benign neoplasma i huden			
<b>Blod- og lymfesystem</b>		Anæmi, bloddyskrasi			

<b>Immun-systemet</b>				Overfølsomhed†, bronkospasme †, angioødem†, anafylaktisk reaktion/shock †**	astma-eksacerbation †
<b>Det endokrine system</b>	Parathyroidea-sygdomme				
<b>Metabolisme og ernæring</b>	Hypokalcæmi**	Hypofosfatæmi			
<b>Psykiske forstyrrelser</b>		Søvnforstyrrelser, angst, affektabilitet			
<b>Nerve-systemet</b>	Hovedpine, svimmelhed, smagsforstyrrelser	Cerebrovaskulære forstyrrelser, nerverodslæsioner, amnesi, migræne, neuralgi, hypertoni, hyperæstesi, paræstesi omkring munden, parosmi			
<b>Øjne</b>	Katarakt		Inflammation i øjet †**		
<b>Øre og labyrint</b>		Døvhed			
<b>Hjerte</b>	Grenblok	Myokardiel iskæmi, kardiovaskulære forstyrrelser, palpitationer			
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Pharyngitis	Lungeødem, stridor			
<b>Mave-tarmkanalen</b>	Diarré, opkastning, dyspepsi, gastrointestinale smerter, tandsygdomme	Gastroenteritis, gastritis, sår i munden, dysfagi, cheilitis			

<b>Lever og galdeveje</b>		Cholelithiasis			
<b>Hud og subkutane væv</b>	Hudlidelser, ekkymose	Udslæt, alopeci		Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitis†	
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Osteoarthritis, myalgi, artralgi, ledsygdomme, knoglesmerter		Atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer	Knoglenekrose i kæben†**, Osteonekrose af øregangen (klassebivirkning for bisfosfonater)†	
<b>Nyrer og urinveje</b>		Urinretention, nyrecyste			
<b>Det reproduktive system og mammae</b>		Pelvissmerter			
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Pyreksi, influenza-lignende sygdom**, perifere ødemer, asteni, tørst	Hypotermi			
<b>Under-søgelse</b>	Forhøjet gamma-GT, forhøjet kreatinin	Forhøjet basisk fosfatase i blodet, vægttab			
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>		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. I de fleste tilfælde krævedes ingen specifik behandling, og symptomerne forsvandt efter et par timer/dage.

#### Knoglenekrose i kæben

Tilfælde af knoglenekrose i kæben er blevet rapporteret, overvejende hos kræftpatienter i behandling med lægemidler, der hæmmer knogleresorption, såsom ibandronsyre (se pkt. 4.4). Tilfælde af knoglenekrose i kæben er blevet rapporteret efter markedsføring hos patienter i behandling med ibandronsyre.

#### Inflammation i øjet

Inflammation i øjet 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**

Indtil nu foreligger der ingen erfaringer med akut forgiftning med lasibon koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Da man i forsøg med dyr med høje doser har konstateret, at både nyren og leveren er målorganer for toksiciteten, bør nyre- og leverfunktion overvåges. Klinisk relevant hypokalcæmi bør korrigeres ved administration af intravenøs calciumgluconat.

## **5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

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 osteoklastaktiviteten, men virkningsmekanismen er endnu ikke fuldt ud 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 <sup>45</sup>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 modsvarer 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 undersøgelser 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 anbefalede 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 % konfidensinterval
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 til recidiv (tilbagevenden af albuminkorrigeret serum-calcium til over 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 et randomiseret, placebokontrolleret fase III-studie, 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 dette studie er beskrevet i det følgende.

#### *Primære effektparametre*

Det primære slutpunkt i studie var skeletal morbidity period rate (SMPR). Dette var et sammensat slutpunkt, 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 mhp. analyseformålet. Resultaterne fra dette studie 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 (brystkræftpatienter med metastaserende knoglesygdom)**

	Alle knoglerelaterede hændelser (SREs)		
	Placebo n=158	Ibandronsyre 6 mg n=154	p-værdi
SMPR (pr. patientår)	1,48	1,19	p=0,004
Antal hændelser (pr. 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. Smertereduktionen var permanent under baseline gennem hele studiet og blev ledsaget af et signifikant reduceret forbrug af analgetika. Forringelsen i livskvalitet var signifikant mindre for ibandronsyrebehandlede patienter i forhold til placebo. En oversigt over de sekundære effektresultater fremgår af tabel 3.

**Tabel 3 Sekundære effektresultater (brystkræftpatienter med metastaserende knoglesygdom)**

	Alle knoglerelaterede hændelser (SREs)		
	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 urinmarkørerne for knogleresorption (pyridinolin og deoxyypyridinolin) hos patienterne behandlet med ibandronsyre, hvilket var statistisk signifikant i forhold til placebo.

I et klinisk studie 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, og der blev ikke identificeret nogen nye sikkerhedsrisici ved anvendelsen af en 15 minutters infusionstid.

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

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

Sikkerheden og virkningen af lasibon 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 stofkoncentrationer. Iinteraktioner med andre lægemidler på grund af displacering er derfor ikke sandsynlig.

#### *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 plasmaværdier 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 samlede ibandronsyreclearance er lav med gennemsnitsværdier 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 CYP-isoenzymmer og inducerer ikke CYP-systemet hos rotter.

#### Farmakokinetik hos særlige populationer

##### *Køn*

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

##### *Race*

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

##### *Patienter med nedsat nyrefunktion:*

Eksposering af ibandronsyre hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion er relateret til kreatininclearance (CL<sub>Cr</sub>). Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret gennemsnits CL<sub>Cr</sub> = 21,2 ml/min) var dosisjusteret gennemsnits-AUC<sub>0-24t</sub> forøget med 110 % sammenlignet med raske frivillige. Det kliniske farmakologiske studie WP18551 viste følgende: Efter administration af en enkelt intravenøs dosis på 6 mg (15 minutters infusion) steg gennemsnits-AUC<sub>0-24</sub> med henholdsvis 14 % og 86 % hos patienter med let (estimeret gennemsnits-CL<sub>Cr</sub> = 68,1 ml/min) og moderat (estimeret gennemsnits-CL<sub>Cr</sub> = 41,2 ml/min) nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske frivillige (estimeret gennemsnits-CL<sub>Cr</sub> = 120 ml/min). Gennemsnits-C<sub>max</sub> var ikke øget hos patienter med let nedsat nyrefunktion, og den var øget med 12 % hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. For patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 50$  og  $< 80$  ml/min) kræves ingen dosisjustering. For patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CL<sub>Cr</sub> = 30 og  $< 50$  ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (CL<sub>Cr</sub>  $< 30$  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 klinisk signifikant øgning af frie plasmakoncentrationer.

#### *Ældre (se pkt. 4.2)*

I en multivariatanalyse 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 Iasibon til patienter under 18 år.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I de prækliniske studier blev der kun set effekter efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering, hvilket indikerer ubetydelig relevans mhp. klinisk brug. Som for andre bisphosphonater, blev nyrerne identificeret som det primære målorgan for den systemiske toksicitet.

#### *Mutagenicitet/karcinogenicitet:*

Der fandtes ingen tegn på karcinogenicitet. 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 reproduktionstoksicitetsstudierne 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 F1 afkommet hos rotter.

## **6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid  
Eddikesyre (99%)  
Natriumacetattrihydrat  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

For at undgå potentielle uforligeligheder bør Iasibon koncentrat til infusionsvæske, opløsning kun fortyndes med isotonisk natriumchloridinfusionsvæske eller 5 % glucoseinfusionsvæske.

Iasibon må ikke blandes med væsker, der indeholder calcium.

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år

Efter rekonstituering: 24 timer

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Lægemidlet kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser inden rekonstitution.

Efter rekonstituering: Opbevares ved 2-8 °C (i køleskab).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes med det samme. 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 2-8 °C, medmindre rekonstitueringen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Iasibon 2 mg leveres i pakninger med 1 ampul (4 ml type I ampul).

#### **6.6 Regler for bortskaffelse**

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

### **7 INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Grækenland

### **8 MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/659/005  
EU/1/10/659/006  
EU/1/10/659/007

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. januar 2011  
Dato for seneste fornyelse: 30 september 2015

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

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



## **1 LÆGEMIDLETS NAVN**

Iasibon 6 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## **2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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  
Klar, farveløs opløsning

## **4 KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Iasibon 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 administration**

Behandling med Iasibon bør kun initieres af læger med erfaring med behandling af kræft. Til intravenøs administration.

#### 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 til denne patientgruppe.

#### *Behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi*

Forud for behandling med Iasibon 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



hyperkalcaemi. Hos de fleste patienter med svær hyperkalcaemi (albuminkorrigeret serum-calcium\*  $\geq 3$  mmol/l eller  $\geq 12$  mg/dl) er 4 mg en passende enkelt-dosis. Hos patienter med moderat hyperkalcaemi (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 denne dosis øger ikke virkningen.

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

$$\begin{aligned} \text{Albuminkorrigeret serum-calcium (mmol/l)} &= \text{Serum-calcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8 \\ \text{eller} & \\ \text{Albuminkorrigeret serum-calcium (mg/dl)} &= \text{Serum-calcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}] \end{aligned}$$

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. Mediantid til recidiv (stigning af albuminkorrigeret serum-calcium til niveauer over 3 mmol/l) var 18-19 dage for doser på 2 mg og 4 mg. Mediantiden til recidiv var 26 dage ved en dosis på 6 mg.

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

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

#### Særlige populationer

##### *Patienter med nedsat leverfunktion:*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

##### *Patienter med nedsat nyrefunktion:*

For patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 50$  og  $< 80$  ml/min) kræves ingen dosisjustering. For patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) skal følgende dosisbefalinger følges ved forebyggende behandling af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser (se pkt. 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dosis	Infusionsvolumen <sup>1</sup> og infusionstid <sup>2</sup>
$\geq 50$ CLcr $< 80$	6 mg (6 ml koncentrat til infusionsvæske)	100 ml over 15 minutter
$\geq 30$ CLcr $< 50$	4 mg (4 ml koncentrat til infusionsvæske)	500 ml over 1 time
$< 30$	2 mg (2 ml koncentrat til infusionsvæske)	500 ml over 1 time

<sup>1</sup> 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionsvæske

<sup>2</sup> 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 nødvendig (se pkt. 5.2).

### *Pædiatrisk population*

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

Administration 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.

Iasibon koncentrat til infusionsvæske, opløsning skal efter fortynding gives som en intravenøs infusion. Det skal omhyggeligt sikres, at Iasibon koncentrat til infusionsvæske, opløsning ikke administreres intraarterielt 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 punkt. 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 behandles effektivt inden påbegyndelse af Iasibon-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 Iasibon administreres. Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller andre svære overfølsomheds-/allergiske reaktioner, skal injektionen øjeblikkelig afbrydes og passende behandling initieres.

#### Knoglenekrose i kæben

Knoglenekrose i kæben er blevet rapporteret meget sjældent efter markedsføring hos patienter ved behandling med ibandronsyre for osteoporose (se pkt. 4.8).

Start af behandling eller opstart af et nyt behandlingsforløb bør udskydes hos patienter der har uhelede, åbne og sår i mundens bløde væv.

En tandundersøgelse med forebyggende tandlægearbejde samt en individuel risikovurdering, anbefales for behandling med ibandronsyre hos patienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer bør overvejes ved vurdering af en patients risiko for at udvikle knoglenekrose i kæben:

- styrken af lægemidlet, der hæmmer knogleresorption (højere risiko for højpotente stoffer),
- administrationsvej (højere risiko for parenteral administration) og kumulativ dosis af
- knogleresorption behandling
- kræft, komorbide tilstande (f.eks. anæmi, koagulationsforstyrrelser, infektion), rygning
- samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogenesehæmmere, strålebehandling af hovede og hals
- dårlig mundhygiejne, paradentose, dårligt passende tandproteser, tidligere tandsygdomme, invasive tandbehandlinger f.eks. tandudtrækning

Alle patienter bør opfordres til at opretholde en god mundhygiejne, gennemgå rutinemæssige tandundersøgelser og straks rapportere eventuelle symptomer, såsom løse tænder, smerter eller hævelser samt sår der væsker og/eller ikke heler under behandling med Iasibon. Invasive tandbehandlinger bør kun udføres efter nøje vurdering under behandling med Iasibon. De bør undgås helt, tæt på administrationsdagen for Iasibon.

De patienter, som udvikler knoglenekrose i kæben, bør have en plan for det videre behandlingsforløb, aftalt i samarbejde mellem den behandlende læge og tandlæge, evt. kæbekirurg med speciale i knoglenekrose i kæben. Hvis det er muligt, bør det overvejes at seponere behandlingen med Iasibon midlertidigt, indtil tilstanden forbedres og risikofaktorerne for knoglenekrose i kæben er reduceret.

#### 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 lårbensskafet. 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 bisphosphonatbehandling, og alle patienter, som fremviser disse symptomer, skal evalueres for en ufuldstændig femurfraktur.

#### Patienter med nedsat nyrefunktion

Kliniske studier har ikke vist tegn på forringelse af nyrefunktionen ved længerevarende Iasibon-behandling. I overensstemmelse med god klinisk praksis anbefales det dog alligevel at kontrollere

nyrefunktionen, serum-calcium, fosfat og magnesium på den enkelte patient i Iasibon-behandling. (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 hjerteinsufficiens.

#### Patienter med kendt overfølsomhed over for andre bisphosphonater

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

#### Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Iasibon 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 CYP-isoenzymmer og er vist ikke at inducere CYP-systemet hos rotter (se pkt. 5.2). Ibandronsyre elimineres udelukkende ved renal ekskretion og gennemgår ikke biotransformation.

Forsigtighed bør udvises, når bisphosphonater gives sammen med aminoglykosider, idet begge lægemidler kan bevirke nedsættelse af calciumniveauet i blodet i længere perioder. Opmærksomheden bør også henledes på muligheden for eksisterende samtidig hypomagnæsi.

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

#### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af ibandronsyre til gravide kvinder. Rottestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke. Iasibon bør ikke anvendes under graviditet.

#### Amning

Det vides ikke om ibandronsyre udskilles i human mælk. Studier med diende rotter har vist tilstedeværelse af små mængder ibandronsyre i mælken efter intravenøs administration. Iasibon 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 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 Iasibon ikke eller kun i ubetydelig grad at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller 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 forsvinder 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 uspecificerede 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				

<b>Metabolisme og ernæring</b>	Hypo-kalcæmi**	Hypofosfatæmi			
<b>Psykiske forstyrrelser</b>		Søvnforstyrrelser, angst, affektabilitet			
<b>Nerve-systemet</b>	Hovedpine, svimmelhed, smagsforstyrrelser	Cerebrovaskulære forstyrrelser, nerverodslæsioner, amnesi, migræne, neuralgi, hypertoni, hyperæstesi, paræstesi omkring munden, parosmi			
<b>Øjne</b>	Katarakt		Inflammation i øjet †**		
<b>Øre og labyrint</b>		Døvhed			
<b>Hjerte</b>	Grenblok	Myokardiel iskæmi, kardiovaskulære forstyrrelser, palpitationer			
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Pharyngitis	Lungeødem, stridor			
<b>Mave-tarmkanalen</b>	Diarré, opkastning, dyspepsi, gastro-intestinale smerter, tandsygdomme	Gastroenteritis, gastritis, sår i munden, dysfagi, cheilitis			
<b>Lever og galdeveje</b>		Cholelithiasis			
<b>Hud og subkutane væv</b>	Hudlidelser, ekkymose	Udslæt, alopeci		Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitis†	

<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Osteoarthritis, myalgi, artralgi, ledsygdomme, knoglesmerter		Atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer	Knoglenekrose i kæben†**, Osteonekrose af øregangen (klassebivirkning for bisfosfonater)†	
<b>Nyrer og urinveje</b>		Urinretention, nyrecyste			
<b>Det reproduktive system og mammae</b>		Pelvissmerter			
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Pyreksi, influenza-lignende sygdom** perifere ødemer, asteni, tørst	Hypotermi			
<b>Under-søgelse</b>	Forhøjet gamma-GT, forhøjet kreatinin	Forhøjet basisk fosfatase i blodet, vægttab			
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>		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. I de fleste tilfælde krævedes ingen specifik behandling, og symptomerne forsvandt efter et par timer/dage.

##### Knoglenekrose i kæben

Tilfælde af knoglenekrose i kæben er blevet rapporteret, overvejende hos kræftpatienter i behandling med lægemidler, der hæmmer knogleresorption, såsom ibandronsyre (se pkt. 4.4). Tilfælde af knoglenekrose i kæben er blevet rapporteret efter markedsføring hos patienter i behandling med ibandronsyre.

##### Inflammation i øjet

Inflammation i øjet 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**

Indtil nu foreligger der ingen erfaringer med akut forgiftning med lasibon koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Da man i forsøg med dyr med høje doser har konstateret, at både nyren og leveren er målorganer for toksiciteten, bør nyre- og leverfunktion overvåges. Klinisk relevant hypokalcæmi bør korrigeres ved administration af intravenøs calciumgluconat.

## **5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

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 osteoklastaktiviteten, men virkningsmekanismen er endnu ikke fuldt ud 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 <sup>45</sup>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 undersøgelser 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 anbefalede dosisinterval har kliniske studier vist responsrater som anført i figuren med respektive konfidensintervaller for patienter, som har en udgangsværdi for albuminkorrigeret serumcalcium  $\geq 3.0$  mmol/l efter nødvendig rehydrering.

Ibandronsyre dosis	% af patienter med respons	90 % konfidensinterval
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 til recidiv (tilbagevenden af albuminkorrigeret serumcalcium til over 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 et randomiseret, placebokontrolleret fase III-studie, 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 dette studie er beskrevet i det følgende.

#### *Primære effektparametre*

Det primære slutpunkt i studie var skeletal morbidity period rate (SMPR). Dette var et sammensat slutpunkt, 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 mhp. analyseformålet. Resultaterne fra dette studie 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 (brystkræftpatienter med metastaserende knoglesygdom)**

	Alle knoglerelaterede hændelser (SREs)		
	Placebo n=158	Ibandronsyre 6 mg n=154	p-værdi
SMPR (pr. patientår)	1,48	1,19	$p=0,004$
Antal hændelser (pr. 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. Smertereduktionen var permanent under baseline gennem hele studiet og blev ledsaget af et signifikant reduceret forbrug af analgetika. Forringelsen i livskvalitet var signifikant mindre for ibandronsyrebehandlede patienter i forhold til placebo. En oversigt over de sekundære effektresultater fremgår af tabel 3.

**Tabel 3 Sekundære effektresultater (brystkræftpatienter med metastaserende knoglesygdom)**

	Alle knoglerelaterede hændelser (SREs)		
	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 urinmarkørerne for knogleresorption (pyridinolin og deoxypyridinolin) hos patienterne behandlet med ibandronsyre, hvilket var statistisk signifikant i forhold til placebo.

I et klinisk studie 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, og der blev ikke identificeret nogen nye sikkerhedsrisici ved anvendelsen af en 15 minutters infusionstid.

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

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

Sikkerheden og virkningen af lasibon 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 stofkoncentrationer. Iinteraktioner med andre lægemidler på grund af displacering er derfor ikke sandsynlig.

### *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 plasmaværdier 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 samlede ibandronsyreclearance er lav med gennemsnitsværdier 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 CYP-isoenzymmer og inducerer ikke CYP-systemet hos rotter.

### Farmakokinetik hos særlige populationer

#### *Køn*

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

#### *Race*

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

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion:*

Eksposering af ibandronsyre hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion er relateret til kreatininclearance (CLcr). Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret gennemsnits CLcr = 21,2 ml/min) var dosisjusteret gennemsnits-AUC<sub>0-24t</sub> forøget med 110 % sammenlignet med raske frivillige. Det kliniske farmakologiske studie WP18551 viste følgende: Efter administration af en enkelt intravenøs dosis på 6 mg (15 minutters infusion) steg gennemsnits-AUC<sub>0-24</sub> med henholdsvis 14 % og 86 % hos patienter med let (estimeret gennemsnits-CLcr = 68,1 ml/min) og moderat (estimeret gennemsnits-CLcr = 41,2 ml/min) nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske frivillige (estimeret gennemsnits-CLcr = 120 ml/min). Gennemsnits-C<sub>max</sub> var ikke øget hos patienter med let nedsat nyrefunktion, og den var øget med 12 % hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. For patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 50$  og  $< 80$  ml/min) kræves ingen dosisjustering. For patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CLcr = 30 og  $< 50$  ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (CLcr  $< 30$  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 klinisk signifikant øgning af frie plasmakoncentrationer.

#### *Ældre population (se pkt. 4.2)*

I en multivariatanalyse 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 Iasibon til patienter under 18 år.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I de prækliniske studier blev der kun set effekter efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering, hvilket indikerer ubetydelig relevans mhp. klinisk brug. Som for andre bisphosphonater, blev nyrerne identificeret som det primære målorgan for den systemiske toksicitet.

*Mutagenicitet/karcinogenicitet:*

Der fandtes ingen tegn på karcinogenicitet. 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 reproduktionstoksicitetsstudierne 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 F1 afkommet hos rotter.

## **6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumchlorid  
Eddikesyre (99%)  
Natriumacetat trihydrat  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

For at undgå potentielle uforlideligheder bør Iasibon koncentrat til infusionsvæske, opløsning kun fortyndes med isotonisk natriumchloridinfusionsvæske eller 5 % glucoseinfusionsvæske.

Iasibon må ikke blandes med væsker, der indeholder calcium.

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år  
Efter rekonstituering: 24 timer

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Lægemidlet kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser inden rekonstitution.

Efter rekonstituering: Opbevares ved 2-8 °C (i køleskab).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes med det samme. 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 2-8 °C, medmindre rekonstitueringen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Iasibon 6 mg findes i pakninger indeholdende 1, 5 og 10 hætteglas (9 ml type I hætteglas af type I glas med en brombutyl-gummiprop).

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

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

## **7 INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Grækenland

## **8 MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/659/005  
EU/1/10/659/006  
EU/1/10/659/007

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. januar 2011  
Dato for seneste fornyelse: 30 september 2015

## **10 DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## 1 LÆGEMIDLETS NAVN

Iasibon 50 mg filmovertrukne tabletter

## 2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

1 tablet indeholder 0.86 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3 LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Hvide, runde, bikonvekse tabletter

## 4 KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Iasibon er indiceret til voksne til forebyggelse af knoglerelaterede hændelser (patologiske frakturer, knoglekomplikationer, som kræver strålebehandling eller operation) hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser.

### 4.2 Dosering og administration

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

#### Dosering

Den anbefalede dosis er én 50 mg filmovertrukket tablet dagligt.

#### Særlige populationer

*Patienter med nedsat leverfunktion:*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

*Patienter med nedsat nyrefunktion:*

Dosisreduktion er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 50$  og  $< 80$  ml/min).

For patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/min) anbefales en dosisjustering til én 50 mg filmovertrukket tablet hver anden dag (se pkt 5.2).

For patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) er den anbefalede dosis én 50 mg filmovertrukket tablet én gang ugentligt. Se doseringsvejledning ovenfor.

### *Ældre population (> 65 år)*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

### *Pædiatrisk population*

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

### AdministrationTil oral anvendelse.

Iasibon tabletter skal indtages efter faste om natten (mindst 6 timer) og før indtagelse af dagens første mad- og drikkevarer. Medicin og kosttilskud (herunder calcium) skal ligeledes undgås inden indtagelse af Iasibon-tabletter. Fasten skal fortsættes mindst 30 minutter efter tabletindtagelsen. Vand kan indtages på ethvert tidspunkt under Iasibon-behandlingen (se pkt. 4.5). Vand med en høj calciumkoncentration må ikke anvendes. Hvis der er usikkerhed omkring potentielt høje calciumkoncentrationer i postevandet (hårdt vand), anbefales det at bruge vand på flaske med et lavt mineralindhold.

- Tabletterne skal synkes hele med et helt glas vand (180 til 240 ml), mens patienten står op eller sidder i oprejst stilling.
- Patienterne må ikke lægge sig ned før 60 minutter efter indtagelse af Iasibon
- Patienterne må ikke tygge, sutte eller knuse tabletterne på grund af risiko for orofaryngeal ulceration.
- Iasibon må kun indtages sammen med vand.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

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

#### Patienter med forstyrrelser i knogle- og mineralmetabolisme

Hypokalcæmi og andre forstyrrelser i knogle- og mineralmetabolisme skal behandles effektivt før behandling med Iasibon initieres. 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.

#### Gastrointestinal irritation

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

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

Læger skal være opmærksomme på tegn eller symptomer, som tyder på en øsofageal reaktion, og patienterne skal instrueres i at stoppe lasibon-behandlingen og kontakte lægen, hvis de udvikler dysfagi, odynofagi, retrosternal smerte eller nyopstået eller forværret halsbrand.

Medens der i de kontrollerede kliniske studier ikke blev observeret en forøget risiko, har der været post-marketing rapporter om gastriske og duodenale sår, i visse tilfælde alvorlige og med komplikationer, i forbindelse med brug af orale bisphosphonater.

#### Acetylsalicylsyre og NSAID-præparater

Da acetylsalicylsyre, NSAID-præparater og bisphosphonater er forbundet med gastrointestinal irritation, bør der udvises forsigtighed, hvis acetylsalicylsyre eller et NSAID-præparat administreres sammen med lasibon.

#### Knoglenekrose i kæben

Knoglenekrose i kæben er blevet rapporteret meget sjældent efter markedsføring hos patienter ved behandling med ibandronsyre for osteoporose (se pkt. 4.8).

Start af behandling eller opstart af et nyt behandlingsforløb bør udskydes hos patienter der har uhelede, åbne og sår i mundens bløde væv.

En tandundersøgelse med forebyggende tandlægearbejde samt en individuel risikovurdering, anbefales før behandling med ibandronsyre hos patienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer bør overvejes ved vurdering af en patients risiko for at udvikle knoglenekrose i kæben:

- styrken af lægemidlet, der hæmmer knogleresorption (højere risiko for højpotente stoffer),
- administrationsvej (højere risiko for parenteral administration) og kumulativ dosis af
- knogleresorption behandling
- kræft, komorbide tilstande (f.eks. anæmi, koagulationsforstyrrelser, infektion), rygning
- samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogenesehæmmere, strålebehandling af hovede og hals
- dårlig mundhygiejne, paradentose, dårligt passende tandproteser, tidligere tandsygdomme, invasive tandbehandlinger f.eks. tandudtrækning

Alle patienter bør opfordres til at opretholde en god mundhygiejne, gennemgå rutinemæssige tandundersøgelser og straks rapportere eventuelle symptomer, såsom løse tænder, smerter eller hævelser samt sår der væsker og/eller ikke heler under behandling med lasibon. Invasive tandbehandlinger bør kun udføres efter nøje vurdering under behandling med lasibon. De bør undgås helt, tæt på administrationsdagen for lasibon.

De patienter, som udvikler knoglenekrose i kæben, bør have en plan for det videre behandlingsforløb, aftalt i samarbejde mellem den behandlende læge og tandlæge, evt. kæbekirurg med speciale i knoglenekrose i kæben. Hvis det er muligt, bør det overvejes at seponere behandlingen med lasibon midlertidigt, indtil tilstanden forbedres og risikofaktorerne for knoglenekrose i kæben er reduceret.



### 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 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.

### Nyrefunktion

Kliniske studier har ikke vist tegn på forringelse af nyrefunktionen ved længerevarende Iasibon-behandling. I overensstemmelse med individuel klinisk vurdering anbefales det dog alligevel at kontrollere nyrefunktionen, serum-calcium, fosfat og magnesium hos patienter i Iasibon-behandling.

### Sjældne arvelige sygdomme

Iasibon-tabletter indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

### Patienter med kendt overfølsomhed over for andre bisphosphonater

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

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

### Lægemiddel-fødevarerinteraktion

Produkter, som indeholder calcium og andre multivalente kationer (som f.eks. aluminium, magnesium, jern), herunder mælk og føde, vil sandsynligvis påvirke absorptionen af Iasibon-tabletter. Indtagelse af sådanne produkter, herunder føde, må derfor først påbegyndes mindst 30 minutter efter peroral Iasibonindtagelse.

Biotilgængeligheden blev reduceret med ca. 75%, når Iasibon-tabletter blev indtaget 2 timer efter et standardmåltid. Det anbefales derfor at tabletterne indtages efter natlig faste (mindst 6 timer) og at fasten fortsættes mindst 30 minutter efter tabletindtagelsen (se pkt. 4.2).

Interaktioner med andre lægemidler Metaboliske interaktioner anses ikke for sandsynlige, da ibandronsyre ikke hæmmer de primære humane CYP-isoenzymmer og er vist ikke at inducere CYP-systemet hos rotter

(se pkt. 5.2). Ibandronsyre elimineres udelukkende ved renal ekskretion og gennemgår ikke biotransformation.

#### H<sub>2</sub>-antagonister og andre lægemidler, der øger gastrisk pH.

Hos raske, mandlige forsøgspersoner og hos postmenopausale kvinder, bevirkede intravenøs ranitidin en ca. 20 % øgning i biotilgængeligheden af ibandronsyre (som ligger inden for den normale variabilitet for biotilgængeligheden af ibandronsyre), formentlig som et resultat af den reducerede gastriske surhedsgrad. Dosisjustering er ikke nødvendig, når Iasibon administreres sammen med H<sub>2</sub>-antagonister eller andre lægemidler som øger gastrisk pH.

#### Acetylsalicylsyre og NSAID-præparater

Da acetylsalicylsyre, NSAID-præparater og bisphosphonater er forbundet med gastrointestinal irritation, bør der udvises forsigtighed, hvis acetylsalicylsyre eller et NSAID-præparat administreres sammen med Iasibon (se pkt. 4.4).

#### Aminoglykosider

Forsigtighed bør udvises, når bisphosphonater gives sammen med aminoglykosider, idet begge lægemidler kan bevirke nedsættelse af calciumniveauet i blodet i længere perioder. Opmærksomheden bør også henledes på muligheden for eksisterende samtidig hypomagnæsi.

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

### Graviditet

Der er utilstrækkelig data fra anvendelse af ibandronsyre til gravide kvinder. Rottestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke, hvorfor Iasibon bør ikke anvendes under graviditet.

### Amning

Det vides ikke om ibandronsyre udskilles i human mælk. Studier på diegivende rotter har vist en forekomst af små mængder ibandronsyre i mælken efter intravenøs administration. Iasibon 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 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 Iasibon ikke eller kun i ubetydelig grad at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofilen

De alvorligste bivirkninger indrapporteret er anafylaktisk reaktion/shock, atypiske femurfrakturer, knoglenekrose i kæben, gastrointestinal irritation og inflammation i øjet (se afsnit "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" og pkt. 4.4). Behandlingen var hyppigst forbundet med et fald i serum-calcium til under normalområdet (hypokalcæmi), derefter kom dyspepsi.

### Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser bivirkningerne i 2 pivotale fase III-studier (forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser: 286 patienter behandlet med 50 mg oralt administreret ibandronsyre) 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 rapporteret for oral administration af ibandronsyre**

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
<b>Blod- og lymfesystem</b>		Anæmi			
<b>Immun-systemet</b>				Overfølsomhed†, bronkospasme†, angioødem †, anafylaktisk reaktion/shock †**	Astma-eksacerbation †
<b>Metabolisme og ernæring</b>	Hypo-kalcæmi**				
<b>Nervesystemet</b>		Paræstesi, smagsforstyrrelser			
<b>Øjne</b>			Inflammation i øjet †**		
<b>Mave-tarmkanalen</b>	Øsofagitis, abdominalsmerter, dyspepsi, kvalme	Hæmoragi, ulcus duodeni, gastritis, dysfagi, mundtørhed			
<b>Hud og subkutane væv</b>		Kløe		Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitis†	
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			Atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer †	Knoglenekrose i kæben †**, Osteonekrose af øregangen (klassebivirkning for bisfosfonater)†	

<b>Nyrer og urinveje</b>		Azotæmi (uræmi)			
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Asteni	Brystsmerter, influenzalignende sygdom, utilpashed, smerter			
<b>Undersøgelser</b>		Forhøjet parathyroideahormon i blodet			

\*\* 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.

#### Knoglenekrose i kæben

Tilfælde af knoglenekrose i kæben er blevet rapporteret, overvejende hos kræftpatienter i behandling med lægemidler, der hæmmer knogleresorption, såsom ibandronsyre (se pkt. 4.4). Tilfælde af knoglenekrose i kæben er blevet rapporteret efter markedsføring hos patienter i behandling med ibandronsyre.

#### Inflammation i øjet

Inflammation i øjet, 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 Iasibon. Overdosering kan dog forårsage øvre gastrointestinale bivirkninger som f.eks. mavebesvær, halsbrand, øsofagitis, gastritis eller mavesår. Der bør indtages mælk eller antacida med henblik på at binde Iasibon. På grund af risikoen for øsofageal irritation, bør opkastning ikke induceres, og patienten bør forblive i oprejst stilling.

## **5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

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 osteoklastaktiviteten, men virkningsmekanismen er endnu ikke fuldt ud 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 <sup>45</sup>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 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.

Forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser med ibandronsyre 50 mg tabletter, blev vurderet i to randomiserede, placebokontrollerede, fase III studier, som varede i 96 uger. Kvindelige patienter med brystkræft og radiologisk verificerede knoglemetastaser blev randomiseret til placebo (277 patienter) eller 50 mg ibandronsyre (287 patienter). Resultaterne fra disse undersøgelser er beskrevet i det følgende.

#### *Primære effektparametre*

Det primære endepunkt i undersøgelsen var skeletal morbidity period rate (SMPR). Dette var et sammensat slutpunkt, 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 opstår i en enkelt 12-ugers periode, kunne være potentielt relateret. Multiple hændelser blev derfor kun talt én gang til analyseformålet. Sammenfattende resultater fra disse undersøgelser viste en signifikant fordel for ibandronsyre 50 mg p.o. frem for placebo, til reduktion af SREs målt ved den tidsjusterede SMPR ( $p=0,041$ ). Der var en 38% reduktion i risiko for udvikling af en SRE for ibandronsyrebehandlede patienter i forhold til placebo (relativ risiko 0,62,  $p=0,003$ ). Effekresultaterne fremgår af tabel 2.

**Tabel 2 Effekresultater (brystkræftpatienter med metastaserende knoglesygdom)**

	Alle knoglerelaterede hændelser (SREs)		
	Placebo n=277	Ibandronsyre 50 mg n=287	p-værdi
SMPR (pr. patientår)	1,15	0,99	$p=0,041$

SRE relativ risiko	-	0,62	p=0,003
--------------------	---	------	---------

### Sekundære effektparametre

Ibandronsyre 50 mg viste i sammenligning med placebo en statistisk signifikant forbedring i knoglesmertescore. Smertereduktionen var permanent under baseline gennem hele undersøgelsen og blev ledsaget af et signifikant reduceret forbrug af analgetika. Forringelsen i livskvalitet og WHO performance status var signifikant mindre for ibandronsyrebehandlede patienter i forhold til placebo. Koncentrationen af urinmarkører for knogleresorption CTx (C-terminaltelopeptid frigjort fra Type I kollagen) blev signifikant reduceret i ibandronsyregruppen i forhold til placebo. Reduktionen i urin CTx niveauet var signifikant korreleret med det primære endepunkt SMPR (Kendall-tau-b, ( $p < 0,001$ )). En oversigt over de sekundære effektresultater fremgår af tabel 3.

**Tabel 3 Sekundære effektresultater (brystkræftpatienter med metastaserende knoglesygdom)**

	Alle knoglerelaterede hændelser (SREs)		
	Placebo n=277	Ibandronsyre 50 mg n=287	p-værdi
Knoglesmerte*	0,20	-0,10	p=0,001
Analgetika forbrug*	0,85	0,60	p=0,019
Livskvalitet*	-26,8	-8,3	p=0,032
WHO performance score*	0,54	0,33	p=0,008
Urin CTx**	10,95	-77,32	p=0,001

\* Middelændring fra baseline til sidste evaluering

\*\* Middelændring fra baseline til sidste evaluering

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

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Absorptionen af ibandronsyre i den øvre gastrointestinalkanal er hurtig efter oral administration. Maksimal plasmakoncentration blev opnået i løbet af 0,5 til 2 timer (median 1 time) i fastetilstand, og den absolutte biotilgængelighed var ca. 0,6 %. Absorptionen nedsættes ved samtidig indtagelse af føde eller drikkevarer (andet end vand). Biotilgængeligheden reduceres med ca. 90 %, når ibandronsyre indtages sammen med et almindeligt morgenmåltid i forhold til biotilgængeligheden hos fastende personer. Ved indtagelse 30 minutter før et måltid er reduktionen i biotilgængelighed ca. Der er ingen relevant nedsættelse af biotilgængeligheden, når ibandronsyre indtages 60 minutter før et måltid.

Biotilgængeligheden blev reduceret med ca. 75%, når Iasibontabletter blev indtaget 2 timer efter et standardmåltid. Det anbefales derfor, at tabletterne indtages efter natlig faste (mindst 6 timer), og at fasten fortsættes mindst 30 minutter efter tabletindtagelsen (se pkt. 4.2).

*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*

Den absorberede del af ibandronsyre elimineres fra cirkulationen via knogleresorption (estimeret til 40-50 %) og den resterende del udskilles uændret gennem nyrene. Den ikke-absorberede del af ibandronsyre udskilles i uændret form via fæces.

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 plasmaværdier falder dog hurtigt og når 10% af peakværdien indenfor 3 og 8 timer efter henholdsvis intravenøs og peroral administration.

Den samlede ibandronsyreclearance er lav med gennemsnitsværdier 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 nyrene ser ikke ud til at omfatte kendte syre – eller basetransport-systemer, som anvendes i forbindelse med udskillelsen af andre aktive substanser. Derudover hæmmer ibandronsyre ikke de vigtigste humane CYP-isoenzymmer og inducerer ikke CYP-systemet hos rotter.

### *Farmakokinetik hos særlige populationer*

#### *Køn*

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

#### *Race*

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

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion:*

Eksposering af ibandronsyre hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion er lineært relateret til kreatininclearance (CL<sub>Cr</sub>). Patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), som fik 10 mg peroral ibandronsyre dagligt i 21 dage, havde 2-3 gange højere plasmakoncentrationer end personer med normal nyrefunktion (kreatininclearance > 80 ml/min). Det samlede ibandronsyreclearance var reduceret til 44 ml/min hos patienter med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med 129 ml/min hos patienter med normal nyrefunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (CL<sub>Cr</sub> ≥ 50 og < 80 ml/min). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CL<sub>Cr</sub> ≥ 30 og < 50 ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min) 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 nyrene, 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 klinisk signifikant øgning af frie plasmakoncentrationer.

#### *Ældre population (se pkt. 4.2)*

I en multivariatanalyse 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 Iasibon til patienter under 18 år.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I de prækliniske undersøgelser blev der kun set effekter efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering, hvilket indikerer ubetydelig relevans mhp. klinisk brug. Som for andre bisphosphonater, blev nyrerne identificeret som det primære målorgan for den systemiske toksicitet.

#### *Mutagenicitet/karcinogenicitet:*

Der fandtes ingen tegn på karcinogenicitet. 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 peroralt eller 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 reproduktionstoksicitetsstudierne var de samme som forventet for bisphosphonatklassen. De omfatter en nedsættelse i antallet af implantationssteder, forstyrrelser af den normale fødsel (dystocia), en øgning af viscerale variationer (nyre pelvis ureter syndrom) og tandabnormaliteter på F1 afkommet hos rotter.

## **6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne:

Povidon

Mikrokrystallinsk cellulose

Crospovidon

Prægelatineret majsstivelse

Glyceroldibehentat

Silica, kolloid, vandfri

#### Tabletovertræk:

Lactosemonohydrat

Macrogol 4000

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**



5 år

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Iasibon 50 mg filmovertrukne tabletter leveres i polyamid/aluminium/PVC - aluminium blisterpakninger med 3, 6, 9, 28 eller 84 tabletter pakket i papæske. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse**

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

### **7 INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Grækenland

### **8 MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/659/001  
EU/1/10/659/002  
EU/1/10/659/008  
EU/1/10/659/009  
EU/1/10/659/0010

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. januar 2011  
Dato for seneste fornyelse: 30 september 2015

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

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

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG 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 ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne ansvarlige for batchfrigivelse

### ***Koncentrat til infusionsvæske, opløsning***

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Grækenland

### ***Filmovertrukne tabletter***

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Grækenland

Og

Pharmathen International S.A.  
Industrial Park Sapes, Street block 5  
69300 Sapes, Prefecture of Rodopi  
Grækenland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af det pågældende batch.

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

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGS- TILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)**

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

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, 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 der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

Hvis tidsfristen for en periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning (PSUR) og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

\

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

**A. ETIKETERING**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE PAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Iasibon 1 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
ibandronsyre

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

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumchlorid, eddikesyre (99%), natriumacetattrihydrat og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

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

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
1 ampul

**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**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Lægemidlet kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser inden rekonstitution. Efter fortynding er infusionsopløsningen stabil i 24 timer ved 2 °C - 8 °C (i køleskab)

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

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

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Grækenland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/659/003

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Iasibon 1 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER - 2D BARCODE**

2D stregkode bærer den entydige identifikator inkluderet.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - LÆSELIG DATA**



PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Ampul**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Iasibon 1 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
ibandronsyre  
i.v. anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

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

1 ml

**6. ANDET**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE PAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Iasibon 2 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
ibandronsyre

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

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumchlorid, eddikesyre (99%), natriumacetattrihydrat og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

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

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
1 ampul

**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**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Lægemidlet kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser inden rekonstitution.. Efter fortynding er infusionsopløsningen stabil i 24 timer ved 2 °C - 8 °C (i køleskab)

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

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

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Grækenland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/659/004

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16 INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Iasibon 2 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER - 2D BARCODE**

2D stregkode bærer den entydige identifikator inkluderet.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - LÆSELIG DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Ampul**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Iasibon 2 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
ibandronsyre  
i.v. anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

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

2 ml

**6. ANDET**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE PAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Iasibon 6 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
ibandronsyre

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

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumchlorid, eddikesyre (99%), natriumacetattrihydrat og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

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

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
1 hætteglas  
5 hætteglas  
10 hætteglas

**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**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Lægemidlet kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser inden rekonstitution. Efter fortynding er infusionsopløsningen stabil i 24 timer ved 2 °C - 8 °C (i køleskab)

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Grækenland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/659/005  
EU/1/10/659/006  
EU/1/10/659/007

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Iasibon 6 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER - 2D BARCODE**

2D stregkode bærer den entydige identifikator inkluderet.



**18. UNIQUE IDENTIFIER - LÆSELIG DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS**

**1 LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Iasibon 6 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
ibandronsyre  
i.v. anvendelse

**2 ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3 UDLØBSDATO**

EXP

**4 FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

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

6 ml

**6 ANDET**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE PAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Iasibon 50 mg filmovertrukne tabletter  
Ibandronsyre

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

Hver filmovertrukken tablet indeholder 50 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Tabletterne indeholder også lactose . Se indlægssedlen for yderligere information.

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

Filmovertrukne tabletter  
3 filmovertrukne tabletter  
6 filmovertrukne tabletter  
9 filmovertrukne tabletter  
28 filmovertrukne tabletter  
84 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tabletterne må ikke tygges, suttes eller knuses  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**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**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

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

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

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Grækenland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/659/001  
EU/1/10/659/002  
EU/1/10/659/008  
EU/1/10/659/009  
EU/1/10/659/0010

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Iasibon 50 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER - 2D BARCODE**

2D strekcode bærer den entydige identifikator inkluderet.

<b>18. UNIQUE IDENTIFIER - LÆSELIG DATA</b>
---

PC:

SN:

NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTERFOLIE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Iasibon 50 mg filmovertrukne tabletter  
Ibandronsyre

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**5. ANDET**

Man  
Tirs  
Ons  
Tors  
Fre  
Lør  
Søn

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

### Iasibon 1 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning ibandronsyre

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få 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 De vide, før De begynder at få Iasibon
- 3 Sådan får De Iasibon
- 4 Bivirkninger
- 5 Opbevaring
- 6 Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### 1 Virkning og anvendelse

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

Iasibon bliver ordineret til dig, hvis De har brystkræft, som har spredt sig til Deres knogler (kaldet knoglemetastaser).

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

Iasibon kan også blive ordineret, hvis De har forhøjet indhold af kalk i blodet, som følge af en svulst.

Iasibon virker ved at nedsætte den mængde kalk, som mistes fra knoglerne. Det modvirker at Deres knogler bliver svagere.

### 2 Det skal du vide, før du begynder at få Iasibon

#### De må ikke få Iasibon

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

Du må ikke få denne medicin, hvis noget af ovenstående passer på Dem. Hvis De er i tvivl, så kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du får Iasibon.



### **Advarsler og forsigtighedsregler**

En bivirkning kaldet knoglenekrose i kæben (skader på knoglen i kæben) er blevet rapporteret meget sjældent i post-marketing perioden hos patienter ved behandling med ibandronsyre for kræft-relateret forhold. Knoglenekrose i kæben kan også forekomme efter behandlingen med ibandronsyre er stoppet.

Det er vigtigt at forsøge at forhindre knoglenekrose i kæben i at udvikle sig, da det er en smertefuld tilstand, som kan være vanskelig at behandle. For at reducere risikoen for at udvikle knoglenekrose i kæben, er der nogle forholdsregler du bør tage.

Før du modtager behandlingen, fortæl din læge eller sygeplejerske, hvis:

- du har problemer med din mund og tænder, såsom dårlig mundhygiejne, tandkødssygdom eller en planlagt tandudtrækning
- du ikke modtager regelmæssig tandpleje eller ikke har været til kontrol i lang tid
- du er ryger (dette kan øge risikoen for tandproblemer)
- du tidligere har været i behandling med bisphosphat (andvendes til at behandle eller forbygge knoglelidelser)
- du tager steroider (såsom prednisolon eller dexamethasone)
- du har kræft

Din læge kan bede dig om at gennemgå et tandeftersyn før du starter med Iasibon-behandling.

Mens du er i behandling bør du opretholde en god mundhygiejne (herunder regelmæssig tandbørstning) og få foretaget rutinemæssig tandeftersyn. Hvis du bruger proteser bør du sørge for, at de passer ordentligt.

Informér din læge, hvis du er i gang med en tandbehandling eller vil få foretaget en tandoperation (f.eks. tandudtrækning), og fortæl ligeledes din tandlæge, at du er i behandling med Iasibon.

Kontakt straks din læge og tandlæge, hvis du oplever problemer med din mund eller tænder såsom løse tænder, smerter eller hævelser eller hvis dine sår væsker og/eller ikke heler, da dette kan være tegn på knoglenekrose i kæben.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du får Iasibon:

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

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

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

### **Børn og unge**

Iasibon bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Iasibon**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet,, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette skyldes at Iasibon kan påvirke den måde anden medicin virker på, ligesom anden medicin kan påvirke den måde, hvorpå Iasibon virker.

**Fortæl især lægen eller apotekspersonalet,,** hvis De får injektioner af en type antibiotika der kaldes ”aminoglykosider” såsom gentamicin. Aminoglykosider og Iasibon kan begge nedsætte mængden af kalk i dit blod.

### **Graviditet og amning**

De må ikke få Iasibon, hvis De er gravid eller planlægger at blive gravid, eller hvis De ammer. Tal med Deres læge eller apotekspersonalet, før De tager dette lægemiddel.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

**Iasibon indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfri.**

## **3 Sådan får de Iasibon**

### **Når De får denne medicin**

- De får som regel Iasibon 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 De er i behandling med Iasibon, for at undersøge, om De får den rigtige mængde medicin.

### **Hvor meget skal der gives**

Lægen vil bedømme, hvor meget Iasibon De skal have afhængigt af Deres sygdom. Hvis De lider af brystkræft, som har spredt sig til Deres knogler, er den anbefalede dosis 6 ampuller (6 mg) hver 3.-4. uge, givet som infusion i en blodåre i løbet af mindst 15 minutter.

Hvis De har forhøjet indhold af kalk i blodet som følge af en svulst, er den anbefalede dosis 2 ampuller (2 mg) én gang eller 4 ampuller (4 mg) én gang, afhængig af sværhedsgraden af Deres 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 Deres sygdom kommer igen.

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

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om. .

## **4 Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden 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)

- 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).
- 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
- øresmerter, udflåd fra øret og/eller betændelse i øret. Dette kan være tegn på knoglebeskadigelse i øret.

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

- astmaanfald

**Andre bivirkninger**

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

- influenzalignende symptomer herunder feber, rysten og skælven, ubehag, træthed, knoglesmerter samt smerter i muskler og led. 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, kvalme, opkastning eller diarré (løs mave)
- lavt indhold af kalk eller fosfat i blodet
- ændringer i blodprøveresultater såsom gamma-glutamyltransferase eller kreatinin
- hjerteproblem kaldet grenblok
- smerter i knogler eller muskler
- hovedpine, svimmelhed eller svaghedsfølelse
- tørst, ømhed i halsen, smagsforstyrrelser
- hævede ben eller fødder
- ledsmerter, ledbetændelse eller andre ledproblemer
- problemer med biskjoldbruskkirtlen
- blå mærker
- infektioner
- øjensygdom kaldet grå stær
- hudproblemer
- tandproblemer

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos færre end 1 ud af 100 behandlede)

- rysten eller skælven

- nedsat kropstemperatur (hypotermi)
- 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, berøring eller smag 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 i huden
- hukommelsestab
- søvnproblemer, angst, følelsesmæssig ustabilitet eller humørsvingninger
- hudkløe
- hårtab
- skader eller smerte på injektionsstedet
- vægttab
- cyste i nyre (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 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
- Du må ikke få lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned
- 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**

## Iasibon indeholder

- Aktivt stof: ibandronsyre. En ampul med 1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 1 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer er: natriumchlorid, eddikesyre (99%), natriumacetattrihydrat og vand til injektionsvæsker.

## Udseende og pakningsstørrelser

Iasibon er en farveløs, klar opløsning. Iasibon 1 mg leveres i pakninger med 1 ampul (2 ml type I ampul).

## Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Grækenland

### Fremstiller

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Grækenland

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

### België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.  
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

### Lietuva

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

### България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd  
Тел.: + 359 2 441 7136

### Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.  
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

### Česká republika

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

### Magyarország

Pharmathen S.A.  
Tel.: +30 210 66 04 300

### Danmark

Pharmathen S.A.  
Tlf: +30 210 66 04 300

### Malta

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

### Deutschland

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

### Nederland

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

### Eesti (Estonia)

### Norge

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Ελλάδα**

INNOVIS PHARMA AEBE  
Τηλ: +30 210 6664805-806

**España**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**France**

Pharmathen S.A.  
Tél: +30 210 66 04 300

**Hrvatska**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Ireland**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Ísland**

Alvogen ehf.  
Sími: +354 522 2900

**Italia**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Κύπρος**

The Star Medicines Importers Co. Ltd  
Τηλ: +357 25371056

**Latvija**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

Pharmathen S.A.  
Tlf: +30 210 66 04 300

**Österreich**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Polska**

Pharmathen S.A.  
Tel.: +30 210 66 04 300

**Portugal**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**România**

Labormed Pharma Trading SRL  
Tel: +(40) 21 304 7597

**Slovenija**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Slovenská republika**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Suomi/Finland**

Pharmathen S.A.  
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

**Sverige**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://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  $\geq 50$  og  $< 80$  ml/min) kræves ingen dosisjustering. For patienter med brystkræft og knoglemetastaser med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min), som behandles for at forebygge knoglerelaterede hændelser, skal følgende dosisrekommendationer følges:

Kreatininclearance (ml/min)	Dosis	Infusionsvolumen <sup>1</sup> og infusionstid <sup>2</sup>
$\geq 50$ CLcr $< 80$	6 mg (6 ml koncentrat til infusionsvæske)	100 ml over 15 minutter
$\geq 30$ CLcr $< 50$	4 mg (4 ml koncentrat til infusionsvæske)	500 ml over 1 time
$< 30$	2 mg (2 ml koncentrat til infusionsvæske)	500 ml over 1 time

<sup>1</sup> 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionsvæske

<sup>2</sup> 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**

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

Forud for behandling med Iasibon, 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\*  $\geq 3$  mmol/l eller  $\geq 12$  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:

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

**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 (tilbagevendende 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.

### **Dosering og indgivelsesmåde**

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

Bemærk:

For at undgå potentielle uforlideligheder, skal Iasibon koncentrat til infusionsvæske, opløsning kun blandes med isotonisk natriumchlorid eller med 5 % glucoseinfusionsvæske. Opløsninger indeholdende calcium må ikke blandes med Iasibon 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**”).

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

### **Anvendeshyppighed**

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

Ved forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser gentages Iasibon 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 Iasibon 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 Iasibon 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 BRUGEREN

### Iasibon 2 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning ibandronsyre

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få 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 De vide, før De begynder at få Iasibon
- 3 Sådan får De Iasibon
- 4 Bivirkninger
- 5 Opbevaring
- 6 Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### 1 Virkning og anvendelse

Iasibon indeholder det aktive stof ibandronsyre, som tilhører en gruppe af lægemidler kaldet bisphosfonater.

Iasibon bliver ordineret til dig, hvis De har brystkræft, som har spredt sig til Deres knogler (kaldet knoglemetastaser).

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

Iasibon kan også blive ordineret, hvis De har forhøjet indhold af kalk i blodet, som følge af en svulst.

Iasibon virker ved at nedsætte den mængde kalk, som mistes fra knoglerne. Det modvirker at Deres knogler bliver svagere.

### 2 Det skal du vide, før du begynder at få Iasibon

#### De må ikke få Iasibon

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

Du må ikke få denne medicin, hvis noget af ovenstående passer på Dem. Hvis De er i tvivl, så kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du får Iasibon.

#### Advarsler og forsigtighedsregler

En bivirkning kaldet knoglenekrose i kæben (skader på knoglen i kæben) er blevet rapporteret meget sjældent i post-marketing perioden hos patienter ved behandling med ibandronsyre for kræft-relateret forhold. Knoglenekrose i kæben kan også forekomme efter behandlingen med ibandronsyre er stoppet.

Det er vigtigt at forsøge at forhindre knoglenekrose i kæben i at udvikle sig, da det er en smertefuld tilstand, som kan være vanskelig at behandle. For at reducere risikoen for at udvikle knoglenekrose i kæben, er der nogle forholdsregler du bør tage.

Før du modtager behandlingen, fortæl din læge eller sygeplejerske, hvis:

- du har problemer med din mund og tænder, såsom dårlig mundhygiejne, tandkødssygdom eller en planlagt tandudtrækning
- du ikke modtager regelmæssig tandpleje eller ikke har været til kontrol i lang tid
- du er ryger (dette kan øge risikoen for tandproblemer)
- du tidligere har været i behandling med bisphosphat (andvendes til at behandle eller forbygge knoglelidelser)
- du tager steroider (såsom prednisolon eller dexamethasone)
- du har kræft

Din læge kan bede dig om at gennemgå et tandeftersyn før du starter med lasibon-behandling.

Mens du er i behandling bør du opretholde en god mundhygiejne (herunder regelmæssig tandbørstning) og få foretaget rutinemæssig tandeftersyn. Hvis du bruger proteser bør du sørge for, at de passer ordentligt.

Informér din læge, hvis du er i gang med en tandbehandling eller vil få foretaget en tandoperation (f.eks. tandudtrækning), og fortæl ligeledes din tandlæge, at du er i behandling med lasibon.

Kontakt straks din læge og tandlæge, hvis du oplever problemer med din mund eller tænder såsom løse tænder, smerter eller hævelser eller hvis dine sår væsker og/eller ikke heler, da dette kan være tegn på knoglenekrose i kæben.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du får lasibon:

- hvis De er allergisk over for andre bisphosphonater
- hvis De har forhøjet eller nedsat indhold af vitamin D, kalk eller andre mineraler i blodet.
- hvis De har problemer med nyrerne.
- 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 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**

Iasibon bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Iasibon**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette skyldes at Iasibon kan påvirke den måde anden medicin virker på, ligesom anden medicin kan påvirke den måde, hvorpå Iasibon virker.

**Fortæl især lægen eller apotekspersonalet**, hvis De får injektioner af en type antibiotika der kaldes "aminoglykosider" såsom gentamicin. Aminoglykosider og Iasibon kan begge nedsætte mængden af kalk i dit blod.

### **Graviditet og amning**

De må ikke få Iasibon, hvis De er gravid eller planlægger at blive gravid, eller hvis De ammer. Tal med Deres læge eller apotekspersonalet før De tager dette lægemiddel.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

**Iasibon indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfri.**

## **3 Sådan får de Iasibon**

### **Når De får denne medicin**

- De får som regel Iasibon 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 De er i behandling med Iasibon, for at undersøge, om De får den rigtige mængde medicin.

### **Hvor meget skal der gives**

Lægen vil bedømme, hvor meget Iasibon De skal have afhængigt af Deres sygdom.

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

Hvis De har forhøjet indhold af kalk i blodet som følge af en svulst, er den anbefalede dosis 1 ampul (2 mg) én gang eller 2 ampuller (4 mg) én gang, afhængig af sværhedsgraden af Deres 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 Deres sygdom kommer igen.

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

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om. .

## **4 Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden 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)

- 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).
- 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
- øresmerter, udflåd fra øret og/eller betændelse i øret. Dette kan være tegn på knoglebeskadigelse i øret.

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

- astmaanfald

**Andre bivirkninger**

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

- influenzalignende symptomer herunder feber, rysten og skælven, ubehag, træthed, knoglesmerter samt smerter i muskler og led. 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, kvalme, opkastning eller diarré (løs mave)
- lavt indhold af kalk eller fosfat i blodet
- ændringer i blodprøveresultater såsom gamma-glutamyltransferase eller kreatinin
- hjerteproblem kaldet grenblok
- smerter i knogler eller muskler
- hovedpine, svimmelhed eller svaghedsfølelse
- tørst, ømhed i halsen, smagsforstyrrelser
- hævede ben eller fødder
- ledsmerter, ledbetændelse eller andre ledproblemer
- problemer med biskjoldbruskkirtlen
- blå mærker
- infektioner
- øjensygdom kaldet grå stær
- hudproblemer
- tandproblemer

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos færre end 1 ud af 100 behandlede)

- rysten eller skælven
- nedsat kropstemperatur (hypotermi)

- 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 (lymfeødem)
- væske i lungerne
- maveproblemer, såsom mave-tarmkatar eller mavekatar
- galdesten
- vandladningsstop, blærebetændelse
- migræne
- nervesmerter, nerverodslæsioner
- døvhed
- øget følsomhed for lyd, berøring eller smag 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 i huden
- hukommelsestab
- søvnproblemer, angst, følelsesmæssig ustabilitet eller humørsvingninger
- hudkløe
- hårtab
- skader eller smerte på injektionsstedet
- vægttab
- cyste i nyre (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 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
- Du må ikke få lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned
- 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**

**Iasibon indeholder**

- Aktivt stof: ibandronsyre. En ampul med 2 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 2 mg ibandronsyre (som natrium monohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer er: natriumchlorid, eddikesyre (99%), natriumacetat trihydrat og vand til injektionsvæsker.

### Udseende og pakningsstørrelser

Iasibon er en farveløs, klar opløsning. Iasibon 2 mg leveres i pakninger med 1 ampul (4 ml type I ampul).

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

#### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Grækenland

#### Fremstiller

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Grækenland

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

#### België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.  
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

#### Lietuva

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

#### България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd  
Тел.: + 359 2 441 7136

#### Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.  
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

#### Česká republika

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

#### Magyarország

Pharmathen S.A.  
Tel.: +30 210 66 04 300

#### Danmark

Pharmathen S.A.  
Tlf: +30 210 66 04 300

#### Malta

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

#### Deutschland

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

#### Nederland

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

#### Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

#### Norge

Pharmathen S.A.  
Tlf: +30 210 66 04 300

**Ελλάδα**

INNOVIS PHARMA AEBE  
Τηλ: +30 210 6664805-806

**España**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**France**

Pharmathen S.A.  
Tél: +30 210 66 04 300

**Hrvatska**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Ireland**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Ísland**

Alvogen ehf.  
Sími: +354 522 2900

**Italia**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Κύπρος**

The Star Medicines Importers Co. Ltd  
Τηλ: +357 25371056

**Latvija**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Österreich**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Polska**

Pharmathen S.A.  
Tel.: +30 210 66 04 300

**Portugal**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**România**

Labormed Pharma Trading SRL  
Tel: +(40) 21 304 7597

**Slovenija**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Slovenská republika**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Suomi/Finland**

Pharmathen S.A.  
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

**Sverige**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://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  $\geq 50$  og  $< 80$  ml/min) kræves ingen dosisjustering. For patienter med brystkræft og knoglemetastaser med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min), som behandles for at forebygge knoglerelaterede hændelser, skal følgende dosisrekommendationer følges:

Kreatininclearance (ml/min)	Dosis	Infusionsvolumen <sup>1</sup> og infusionstid <sup>2</sup>
$\geq 50$ CLcr $< 80$	6 mg (6 ml koncentrat til infusionsvæske)	100 ml over 15 minutter
$\geq 30$ CLcr $< 50$	4 mg (4 ml koncentrat til infusionsvæske)	500 ml over 1 time
$< 30$	2 mg (2 ml koncentrat til infusionsvæske)	500 ml over 1 time

<sup>1</sup> 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionsvæske

<sup>2</sup> 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**

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

Forud for behandling med Iasibon, 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\*  $\geq 3$  mmol/l eller  $\geq 12$  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:

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

**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 (tilbagevendende 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.

### **Dosering og indgivelsesmåde**

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

Bemærk:

For at undgå potentielle uforlideligheder, skal Iasibon koncentrat til infusionsvæske, opløsning kun blandes med isotonisk natriumchlorid eller med 5 % glucoseinfusionsvæske. Opløsninger indeholdende calcium må ikke blandes med Iasibon 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**”).

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

### **Anvendelseshyppighed**

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

Ved forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser gentages Iasibon 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 Iasibon 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 Iasibon 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 BRUGEREN

### Iasibon 6 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning ibandronsyre

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få 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 De vide, før De begynder at få Iasibon
- 3 Sådan får De Iasibon
- 4 Bivirkninger
- 5 Opbevaring
- 6 Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### 1 Virkning og anvendelse

Iasibon indeholder det aktive stof ibandronsyre, som tilhører en gruppe af lægemidler kaldet bisphosfonater.

Iasibon bliver ordineret til dig, hvis De har brystkræft, som har spredt sig til Deres knogler (kaldet knoglemetastaser).

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

Iasibon kan også blive ordineret, hvis De har forhøjet indhold af kalk i blodet, som følge af en svulst.

Iasibon virker ved at nedsætte den mængde kalk, som mistes fra knoglerne. Det modvirker at Deres knogler bliver svagere.

### 2 Det skal du vide, før du begynder at få Iasibon

#### De må ikke få Iasibon

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

Du må ikke få denne medicin, hvis noget af ovenstående passer på Dem. Hvis De er i tvivl, så kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du får Iasibon.

#### Advarsler og forsigtighedsregler

En bivirkning kaldet knoglenekrose i kæben (skader på knoglen i kæben) er blevet rapporteret meget sjældent i post-marketing perioden hos patienter ved behandling med ibandronsyre for kræft-relateret forhold. Knoglenekrose i kæben kan også forekomme efter behandlingen med ibandronsyre er stoppet.

Det er vigtigt at forsøge at forhindre knoglenekrose i kæben i at udvikle sig, da det er en smertefuld tilstand, som kan være vanskelig at behandle. For at reducere risikoen for at udvikle knoglenekrose i kæben, er der nogle forholdsregler du bør tage.

Før du modtager behandlingen, fortæl din læge eller sygeplejerske, hvis:

- du har problemer med din mund og tænder, såsom dårlig mundhygiejne, tandkødssygdom eller en planlagt tandudtrækning
- du ikke modtager regelmæssig tandpleje eller ikke har været til kontrol i lang tid
- du er ryger (dette kan øge risikoen for tandproblemer)
- du tidligere har været i behandling med bisphosphat (andvendes til at behandle eller forbygge knoglelidelser)
- du tager steroider (såsom prednisolon eller dexamethasone)
- du har kræft

Din læge kan bede dig om at gennemgå et tandeftersyn før du starter med Iasibon-behandling.

Mens du er i behandling bør du opretholde en god mundhygiejne (herunder regelmæssig tandbørstning) og få foretaget rutinemæssig tandeftersyn. Hvis du bruger proteser bør du sørge for, at de passer ordentligt.

Informér din læge, hvis du er i gang med en tandbehandling eller vil få foretaget en tandoperation (f.eks. tandudtrækning), og fortæl ligeledes din tandlæge, at du er i behandling med Iasibon.

Kontakt straks din læge og tandlæge, hvis du oplever problemer med din mund eller tænder såsom løse tænder, smerter eller hævelser eller hvis dine sår væsker og/eller ikke heler, da dette kan være tegn på knoglenekrose i kæben.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du får Iasibon:

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

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

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

### **Børn og unge**

Iasibon bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Iasibon**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette skyldes at Iasibon kan påvirke den måde anden medicin virker på, ligesom anden medicin kan påvirke den måde, hvorpå Iasibon virker.

**Fortæl især lægen eller apotekspersonalet**, hvis De får injektioner af en type antibiotika der kaldes ”aminoglykosider” såsom gentamicin. Aminoglykosider og Iasibon kan begge nedsætte mængden af kalk i dit blod.

### **Graviditet og amning**

De må ikke få Iasibon, hvis De er gravid eller planlægger at blive gravid, eller hvis De ammer. Tal med Deres læge eller apotekspersonalet før De tager dette lægemiddel.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

**Iasibon indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfri.**

## **3 Sådan får de Iasibon**

### **Når De får denne medicin**

- De får som regel Iasibon 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 De er i behandling med Iasibon, for at undersøge, om De får den rigtige mængde medicin.

### **Hvor meget skal der gives**

Lægen vil bedømme, hvor meget Iasibon De skal have afhængigt af Deres sygdom.

Hvis De lider af brystkræft, som har spredt sig til Deres knogler, er den anbefalede dosis 1 hætteglas (6 mg) hver 3.-4. uge, givet som infusion i en blodåre i løbet af mindst 15 minutter.

Hvis De har forhøjet indhold af kalk i blodet som følge af en svulst, er den anbefalede dosis 1 ampul (2 mg) én gang eller 2 ampuller (4 mg) én gang, afhængig af sværhedsgraden af Deres 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 Deres sygdom kommer igen.

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

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om. .

## **4 Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden 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)

- 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).
- 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
- øresmerter, udflåd fra øret og/eller betændelse i øret. Dette kan være tegn på knoglebeskadigelse i øret.

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

- astmaanfald

**Andre bivirkninger**

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

- influenzalignende symptomer herunder feber, rysten og skælven, ubehag, træthed, knoglesmerter samt smerter i muskler og led. 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, kvalme, opkastning eller diarré (løs mave)
- lavt indhold af kalk eller fosfat i blodet
- ændringer i blodprøveresultater såsom gamma-glutamyltransferase eller kreatinin
- hjerteproblem kaldet grenblok
- smerter i knogler eller muskler
- hovedpine, svimmelhed eller svaghedsfølelse
- tørst, ømhed i halsen, smagsforstyrrelser
- hævede ben eller fødder
- ledsmerter, ledbetændelse eller andre ledproblemer
- problemer med biskjoldbruskkirtlen
- blå mærker
- infektioner
- øjensygdom kaldet grå stær
- hudproblemer
- tandproblemer

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos færre end 1 ud af 100 behandlede)

- rysten eller skælven

- nedsat kropstemperatur (hypotermi)
- 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, berøring eller smag eller ændringer i lugtesans
- synkebesvær
- mundsår, hævede læber (læbebetændelse), trøske
- kløe eller prikken i huden omkring munden
- bækkenmerter, udflåd, kløe eller smerter i vagina
- en godartet svulst i huden
- hukommelsestab
- søvnproblemer, angst, følelsesmæssig ustabilitet eller humørsvingninger
- hudkløe
- hårtab
- skader eller smerte på injektionsstedet
- vægttab
- cyste i nyre (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 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
- Du må ikke få lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned
- 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**



## Iasibon indeholder

- Aktivt stof: ibandronsyre. 1 hætteglas med 6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 6 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer er: natriumchlorid, eddikesyre (99%), natriumacetattrihydrat og vand til injektionsvæsker.

## Udseende og pakningsstørrelser

Iasibon er en farveløs, klar opløsning. Iasibon 6 mg findes i pakninger indeholdende 1, 5 og 10 hætteglas (9 hætteglas af glas type I med en brombutyl-gummiprop).

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Grækenland

#### **Fremstiller**

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Grækenland

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Pharmathen S.A.  
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

#### **Lietuva**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

#### **България**

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd  
Тел.: + 359 2 441 7136

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pharmathen S.A.  
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

#### **Česká republika**

PHARMAGEN CZ s.r.o.  
Tel: +420 721 137 749

#### **Magyarország**

Pharmathen S.A.  
Tel.: +30 210 66 04 300

#### **Danmark**

Pharmathen S.A.  
Tlf: +30 210 66 04 300

#### **Malta**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

#### **Deutschland**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

#### **Nederland**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

#### **Eesti (Estonia)**

Pharmathen S.A.

#### **Norge**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Ελλάδα**

INNOVIS PHARMA AEBE

Τηλ: +30 210 6664805-806

**España**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**France**

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 04 300

**Hrvatska**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Ireland**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Ísland**

Alvogen ehf.

Sími: +354 522 2900

**Italia**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Κύπρος**

The Star Medicines Importers Co. Ltd

Τηλ: +357 25371056

**Latvija**

SIA ELVIM

Tel: +371 67808450

Tlf: +30 210 66 04 300

**Österreich**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Polska**

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

**Portugal**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**România**

Labormed Pharma Trading SRL

Tel: +(40) 21 304 7597

**Slovenija**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Slovenská republika**

PHARMAGEN CZ s.r.o.

Tel: +420 721 137 749

**Suomi/Finland**

Pharmathen S.A.

Puh/Tel: +30 210 66 04 300

**Sverige**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://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  $\geq 50$  og  $< 80$  ml/min) kræves ingen dosisjustering. For patienter med brystkræft og knoglemetastaser med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  og  $< 50$  ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min), som behandles for at forebygge knoglerelaterede hændelser, skal følgende dosisrekommendationer følges:

Kreatininclearance (ml/min)	Dosis	Infusionsvolumen <sup>1</sup> og infusionstid <sup>2</sup>
$\geq 50$ CLcr $< 80$	6 mg (6 ml koncentrat til infusionsvæske)	100 ml over 15 minutter
$\geq 30$ CLcr $< 50$	4 mg (4 ml koncentrat til infusionsvæske)	500 ml over 1 time
$< 30$	2 mg (2 ml koncentrat til infusionsvæske)	500 ml over 1 time

<sup>1</sup> 0,9 % natriumchlorid- eller 5 % glucoseinfusionsvæske

<sup>2</sup> 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**

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

Forud for behandling med Iasibon, 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\*  $\geq 3$  mmol/l eller  $\geq 12$  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:

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

**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 (tilbagevendende 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.

### **Dosering og indgivelsesmåde**

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

Bemærk:

For at undgå potentielle uforligeligheder, skal Iasibon koncentrat til infusionsvæske, opløsning kun blandes med isotonisk natriumchlorid eller med 5 % glucoseinfusionsvæske. Opløsninger indeholdende calcium må ikke blandes med Iasibon 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**”).

D

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

### **Anvendeshyppighed**

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

Ved forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med brystkræft og knoglemetastaser gentages Iasibon 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 Iasibon 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 Iasibon 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 BRUGEREN**  
**Iasibon 50 mg filmoverttrukne tabletter**  
ibandronsyre

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

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apoteketspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4

**Oversigt over indlægssedlen**

- 1 Virkning og anvendelse
- 2 Det skal De vide, før De begynder at tage Iasibon
- 3 Sådan skal De tage Iasibon
- 4 Bivirkninger
- 5 Opbevaring
- 6 Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**1 Virkning og anvendelse**

Iasibon indeholder det aktive stof ibandronsyre, som tilhører en gruppe af lægemidler kaldet bisphosfonater.

Iasibon er til voksne og bliver ordineret til dig, hvis De har brystkræft, som har spredt sig til Deres knogler (kaldet knoglemetastaser).

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

Iasibon virker ved at nedsætte den mængde kalk, som mistes fra knoglerne. Det modvirker at Deres knogler bliver svagere.

**2 Det skal de Vide, før de begynder at tage Iasibon**

**Tag ikke Iasibon**

- hvis De er allergisk over for ibandronsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i Iasibon (angivet i punkt 6).
- hvis De har problemer med spiserøret, såsom indsnævring eller synkebesvær.
- hvis De ikke kan stå eller sidde oprejst i mindst én time (60 minutter) ad gangen.
- hvis De har eller nogen sinde har haft lavt kalkindhold i blodet.

Tag ikke denne medicin, hvis noget af ovenstående passer på Dem. Hvis De er i tvivl, så kontakt lægen eller apoteket, inden De tager Iasibon.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

En bivirkning kaldet knoglenekrose i kæben (skader på knoglen i kæben) er blevet rapporteret meget sjældent i post-marketing perioden hos patienter ved behandling med ibandronsyre for kræft-relateret forhold. Knoglenekrose i kæben kan også forekomme efter behandlingen med ibandronsyre er stoppet.

Det er vigtigt at forsøge at forhindre knoglenekrose i kæben i at udvikle sig, da det er en smertefuld tilstand, som kan være vanskelig at behandle. For at reducere risikoen for at udvikle knoglenekrose i kæben, er der nogle forholdsregler du bør tage.

Før du modtager behandlingen, fortæl din læge eller sygeplejerske, hvis:

- du har problemer med din mund og tænder, såsom dårlig mundhygiejne, tandkødssygdom eller en planlagt tandudtrækning
- du ikke modtager regelmæssig tandpleje eller ikke har været til kontrol i lang tid
- du er ryger (dette kan øge risikoen for tandproblemer)
- du tidligere har været i behandling med biphosphat (andvendes til at behandle eller forbygge knoglelidelser)
- du tager steroider (såsom prednisolon eller dexamethasone)
- du har kræft

Din læge kan bede dig om at gennemgå et tandeftersyn før du starter med Iasibon-behandling.

Mens du er i behandling bør du opretholde en god mundhygiejne (herunder regelmæssig tandbørstning) og få foretaget rutinemæssig tandeftersyn. Hvis du bruger proteser bør du sørge for, at de passer ordentligt.

Informér din læge, hvis du er i gang med en tandbehandling eller vil få foretaget en tandoperation (f.eks. tandudtrækning), og fortæl ligeledes din tandlæge, at du er i behandling med Iasibon.

Kontakt straks din læge og tandlæge, hvis du oplever problemer med din mund eller tænder såsom løse tænder, smerter eller hævelser eller hvis dine sår væsker og/eller ikke heler, da dette kan være tegn på knoglenekrose i kæben.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Iasibon:

- hvis De er allergisk over for andre biphosphonater.
- hvis De har synkebesvær eller fordøjelsesbesvær.
- hvis De har forhøjet eller nedsat indhold af vitamin D eller andre mineraler i blodet.
- hvis De har problemer med nyrerne.

Der kan forekomme irritation, inflammation (betændelseslignende tilstand) eller sår dannelse i spiserøret, ofte med symptomer som stærk smerte i brystet, stærk smerte efter at have sunket mad og/eller drikke, voldsom kvalme eller opkastning, især hvis du ikke drikker et helt glas almindeligt vand, og/eller hvis du ligger ned inden for én time efter, du har taget Iasibon. Hvis du udvikler disse symptomer, skal du stoppe med at tage Iasibon og straks kontakte din læge (se punkt 3 og 4).

### **Børn og unge**

Iasibon må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Iasibon**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette skyldes at Iasibon kan påvirke den måde anden medicin virker på, ligesom anden medicin kan påvirke den måde, hvorpå Iasibon virker.

**Fortæl især Deres læge eller apoteketspersonalet**, hvis De tager noget af nedenstående medicin:

- kosttilskud indeholdende kalk, magnesium, jern eller aluminium
- acetylsalicylsyre, non-steroid anti-inflammatoriske stoffer kaldet NSAID'er, såsom, ibuprofen eller naproxen. Det er fordi NSAID'er og Iasibon begge kan irritere Deres mave-tarmkanal
- injektioner af en type antibiotika, der kaldes "aminoglykosider", såsom gentamicin. Aminoglykosider og Iasibon kan begge nedsætte mængden af kalk i Deres blod.

Indtagelse af medicin, som reducerer mængden af mavesyre, såsom cimetidin og ranitidin, kan give let forøget effekt af Iasibon.

### **Brug af Iasibon sammen med mad og drikke**

Tag ikke Iasibon sammen med mad eller andre drikkevarer end vand, da Iasibon virker mindre effektivt, hvis det tages sammen med mad og drikke (se punkt 3).

Indtag Iasibon mindst 6 timer efter, at du sidst har spist, drukket eller taget nogen form for anden medicin, vitaminer og mineraler eller kosttilskud (f.eks. produkter, der indeholder kalk (mælk), aluminium, magnesium og jern) andet end vand. Efter indtagelse af tabletten skal du vente mindst 30 minutter, før du indtager mad, drikke, anden medicin, vitaminer og mineraler eller kosttilskud (se punkt 3).

### **Graviditet og amning**

De må ikke tage Iasibon, hvis De er gravid eller planlægger at blive gravid, eller hvis De ammer. Tal med Deres læge eller apoteket personalet, før De tager dette lægemiddel.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

### **Iasibon indeholder lactose.**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

## **3 Sådan skal de tage Iasibon**

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Indtag Iasibon mindst 6 timer efter, at du sidst har spist, drukket eller taget nogen form for anden medicin, vitaminer og mineraler eller kosttilskud andet end vand. Vand med et højt kalkindhold bør ikke bruges. Hvis der er usikkerhed omkring et eventuelt for højt kalkindhold i postevandet, anbefales det at bruge vand på flaske med et lavt mineralindhold.

Deres læge kan vælge at tage regelmæssige blodprøver, mens De er i behandling med Iasibon. Dette er for at undersøge, om De får den rigtige mængde medicin.

### **Når De tager denne medicin**



Det er vigtigt, at De tager Iasibon på det rigtige tidspunkt og på den rigtige måde. Det er fordi, der kan forekomme irritation, betændelse eller sår dannelse i spiserøret.

De kan mindske risikoen for at dette forekommer ved at gøre følgende:

- Tag Deres tablet så snart De står op om morgenen, før De spiser noget, drikker noget eller tager nogen form for medicin, vitaminer og mineraler eller kosttilskud.
- Tag Deres tablet med et stort glas vand (ca. 200 ml). Indtag ikke tabletten med andet end almindeligt vand.
- Synk tabletten hel. Lad være med at tygge, sutte eller knuse tabletten. Lad ikke tabletten opløses i munden.
- Efter indtagelse af tabletten skal De vente mindst 30 minutter. Derefter kan De indtage dagens første mad og drikke samt tage medicin, vitaminer og mineraler eller kosttilskud..
- De skal indtage tabletten i oprejst stilling (siddende eller stående) og forblive oprejst i den næste time (60 minutter) efter, at De har taget Deres tablet. Hvis De ikke forbliver oprejst, kan noget af medicinen løbe tilbage i spiserøret.

#### **Hvor meget skal De tage**

Den sædvanlige dosis Iasibon er én tablet dagligt. Hvis De lider af nyreproblemer, kan Deres læge vælge at nedsætte dosis til én tablet hver anden dag (i tilfælde af moderat nyresygdom) eller til én tablet om ugen (i tilfælde af alvorlig nyresygdom).

#### **Hvis De har taget for mege Iasibon**

Tal straks med en læge eller tag på skadestuen med det samme, hvis De har indtaget for mange tabletter. Drik et helt glas mælk inden De kører. Fremkald ikke opkastning, og læg Dem ikke ned.

#### **Hvis De har glemt at tage Iasibon**

De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis De tager én tablet hver dag, spring da den glemte tablet over og fortsæt som normalt den næste dag. Hvis De tager én tablet hver anden dag eller én gang om ugen, spørg da Deres læge eller apoteketspersonalet, til råds.

#### **Hvis De holder op med at tage Iasibon**

Det er vigtigt, at De anvender Iasibon så længe, Deres læge har ordineret det. Iasibon kan kun afhjælpe Deres tilstand så længe, De fortsætter med at anvende det.

Spørg lægen eller på apoteketspersonalet,, hvis der er noget De er i tvivl om.

## **4 Bivirkninger**

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

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

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

- kvalme, halsbrand eller ubehag ved at synke (betændelse i spiserøret)

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

- stærke mavesmerter. Dette kan være tegn på, at du har et blødende sår i den første del af tarmen (tolvfingerarmen), eller at mavens slimhinde er betændt (gastritis).

**Sjældnen** (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 sjældnen** (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).
- kløe, hævelse af ansigt, læber, tunge og hals, med vejrtrækningsproblemer. Du kan have fået en alvorlig allergisk reaktion, som kan være livstruende.
- svære hudreaktioner
- øresmerter, udflåd fra øret og/eller betændelse i øret. Dette kan være tegn på knoglebeskadigelse i øret.

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

- astmaanfald

**Andre bivirkninger**

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

- mavesmerter, fordøjelsesbesvær
- lavt indhold af kalk i blodet
- svaghedsfølelse

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

- brystsmarter
- kløe eller prikken i huden
- influenzalignende symptomer, følelse af utilpashed eller smerte
- mundtørhed, mærkelig smag i munden eller synkebesvær
- blodmangel
- forhøjet koncentration i blodet af urinsyre eller hormoner fra biskjoldbruskkirtlen

**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, der står på blisterkortet og på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned..
- Opbevar lægemidlet i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
- Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. .

## **6 Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Iasibon indeholder**

- Aktivt stof: ibandronsyre. Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

Øvrige indholdsstoffer:

- tabletterne: povidon, mikrokrystallinsk cellulose, crospovidon, prægelatineret majsstivelse, glyceroldibehenat, kolloid vandfri silica.
- tabletovertræk: titandioxid (E171), lactosemonohydrat, hypromellose (E464), macrogol 4000

### **Udseende og pakningsstørrelser**

De filmovertrukne tabletter er hvide, runde, bikonvekse tabletter leveret i polyamid/aluminium/PVC - aluminium blisterpakninger. De fås i pakninger med 3, 6, 9, 28 og 84 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Pharmathen S.A.  
 Dervenakion 6  
 Pallini 15351  
 Attiki  
 Grækenland

#### **Fremstillere**

Pharmathen S.A.  
 Dervenakion 6  
 Pallini 15351  
 Attiki  
 Grækenland

Og

Pharmathen International S.A.  
 Industrial Park Sapes, Street block 5  
 69300 Sapes, Prefecture of Rodopi  
 Grækenland

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

**België/Belgique/Belgien**

Pharmathen S.A.  
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

**България**

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd  
Тел.: + 359 2 441 7136

**Česká republika**

PHARMAGEN CZ s.r.o.  
Tel: +420 721 137 749

**Danmark**

Bluefish Pharmaceuticals AB  
Tlf: +46 8 51911600

**Deutschland**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Eesti (Estonia)**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Ελλάδα**

INNOVIS PHARMA AEBE  
Τηλ: +30 210 6664805-806

**España**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**France**

Pharmathen S.A.  
Tél: +30 210 66 04 300

**Hrvatska**

PROXIMUM d.o.o.  
Tel: +385 1 30 111 28

**Ireland**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Ísland**

Alvogen ehf.

**Lietuva**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Luxembourg/Luxemburg**

Pharmathen S.A.  
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

**Magyarország**

Pharmathen S.A.  
Tel.: +30 210 66 04 300

**Malta**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Nederland**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Norge**

Pharmathen S.A.  
Tlf: +30 210 66 04 300

**Österreich**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Polska**

Pharmathen S.A.  
Tel.: +30 210 66 04 300

**Portugal**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**România**

Labormed Pharma Trading SRL  
Tel: +(40) 21 304 7597

**Slovenija**

Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Slovenská republika**

PHARMAGEN CZ s.r.o.

Sími: +354 522 2900

Tel: +420 721 137 749

**Italia**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Suomi/Finland**

Pharmathen S.A.

Puh/Tel: +30 210 66 04 300

**Κύπρος**

The Star Medicines Importers Co. Ltd

Τηλ: +357 25371056

**Sverige**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Latvija**

SIA ELVIM

Tel: +371 67808450

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

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

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