

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Iasibon 1 mg concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ampul met 1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1 mg ibandroninezuur (als natrium monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie  
Heldere, kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Iasibon is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

#### Dosering

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

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

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

#### Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie

Alvorens te starten met de behandeling met Iasibon moet de patiënt adequaat zijn gerehydrateerd met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing. Er moet rekening worden gehouden met de ernst van de hypercalciëmie alsook met het type tumor. Over het algemeen hebben patiënten met osteolytische botmetastasen lagere doses nodig dan patiënten met hypercalciëmie van het humorale type. Bij de meeste patiënten met ernstige hypercalciëmie (albumine-gecorrigeerd serumcalcium\*  $\geq 3$  mmol/l of  $\geq 12$  mg/dl) zal 4 mg een adequate eenmalige dosis zijn. Bij patiënten met een matige hypercalciëmie (albumine-gecorrigeerd serumcalcium  $< 3$  mmol/l of  $< 12$  mg/dl) is 2 mg een effectieve dosis. De

maximale dosis gebruikt in klinische studies was 6 mg, waarbij echter geen verbetering van de werkzaamheid werd waargenomen.

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

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

**Of**

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

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

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

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

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

#### Speciale populaties

##### *Patiënten met verminderde leverfunctie*

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk is (zie rubriek 5.2).

##### *Patiënten met verminderde nierfunctie*

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

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

<sup>1</sup> 0,9% natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing

<sup>2</sup> Toediening iedere 3 tot 4 weken

Een infusietijd van 15 minuten duren infuus is niet onderzocht bij kankerpatiënten met een  $CL_{Cr} < 50$  ml/min.

##### *Ouderen (> 65jaar)*

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

##### *Pediatrische patiënten*

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

#### Wijze van toediening

Voor intraveneuze toediening.

De inhoud van de injectieflacon moet als volgt worden gebruikt:

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

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

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

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

#### **4.3 Contra-indicaties**

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

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Patiënten met stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme

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

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

##### Anafylactische reactie/shock

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

Adequate medische ondersteuning en controlemaatregelen moeten direct beschikbaar zijn wanneer Iasibon concentraat voor oplossing voor infusie moet als een intraveneuze infusie gedurende 2 uur worden toegediend. Wanneer een anafylactische of andere ernstige overgevoeligheids-/allergische reactie plaatsvindt, stop dan onmiddellijk met de injectie en start een geschikte behandeling.

##### Osteonecrose van de kaak

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

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

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

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

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

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

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

#### Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang

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

#### Atypische femurfracturen

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

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

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

#### Patiënten met verminderde nierfunctie

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

#### Patiënten met verminderde leverfunctie

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

#### Patiënten met verminderde hartfunctie

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

#### Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor andere bisfosfonaten.

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

#### Hulpstof met bekend effect.

Iasibon bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

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

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

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

#### Borstvoeding

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

#### Vruchtbaarheid

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

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

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

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

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

**Tabel 1 Bijwerkingen gemeld bij intraveneuze toediening van ibandroninezuur**

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

<b>Systeem/Orgaan klasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn, duizeligheid, dysgeusie (smaakverstoring)	Cerebrovasculaire aandoening, zenuwwortelbeschadiging, amnesie, migraine, neuralgie, hypertonie, hyperesthesie, circumorale paresthesie, parosmie			
<b>Oogaandoeningen</b>	Staar		Oogontsteking† **		
<b>Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen</b>		Doofheid			
<b>Hartaandoeningen</b>	Bundeltakblok	Myocardiale ischemie, cardiovasculaire aandoening, palpitaties			
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen</b>	Faryngitis	Longoedeem, stridor			
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Diarree, braken, dyspepsie, maagdarmpijn, tandaandoening	Gastro-enteritis, gastritis, mondzweren, dysfagie, cheilitis			
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		Cholelithiasis			
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Huidaandoening, ecchymose	Uitslag, alopecia		Stevens-johnsonsyndroom†, erythema multiforme†, bulleuze dermatitis†	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Osteo-artritis, myalgia, artralgie, gewrichtsaandoening, botpijn		Atypische subtrochantere en diafysaire femurschachtfracturen†	Osteonecrose van de kaak†**, Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse)†	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		Urineretentie, niercyste			



<b>Systeem/Orgaan klasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>		Bekkenpijn			
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Koorts, griepachtige ziekteverschijnselen**, perifere oedeem, asthenie, dorst	Hypothermie			
<b>Onderzoeken</b>	Verhoogd gamma-GT, verhoogd creatinine	Verhoogd alkalisch fosfatase in bloed, gewichtsafname			
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>		Verwonding, pijn op de injectieplaats			

\*\*Zie hieronder voor verdere informatie

† Waargenomen bij post-marketing ervaringen

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Hypocalciëmie

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

#### Griepachtige ziekteverschijnselen

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

#### Osteonecrose van de kaak

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

#### Oogontstekingen

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

#### Anafylactische reactie/shock

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

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

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

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

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

#### Klinische studies naar de behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie

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

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

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

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

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

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

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

### *Primaire werkzaamheidseindpunten*

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

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

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

**Tabel 2 Werkzaamheidsresultaten (borstkankerpatiënten met gemetastaseerde botziekte)**

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

### *Secundaire werkzaamheidseindpunten*

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

**Tabel 3 Secundaire werkzaamheidsresultaten (borstkankerpatiënten met gemetastaseerde**

## botziekte)

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

\* Gemiddelde verandering vanaf baseline tot de laatste bepaling.

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

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

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

*Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2)*

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

### *Distributie*

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

### *Biotransformatie*

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

### *Eliminatie*

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

De totale klaring van ibandroninezuur is laag met gemiddelde waarden tussen 84-160 ml/min.

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

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

#### Farmacokinetiek bij speciale populaties

##### *Geslacht*

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

##### *Ras*

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

##### *Patiënten met verminderde nierfunctie*

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

##### *Patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2)*

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

##### *Ouderen (zie rubriek 4.2)*

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

##### *Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.1)*

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend

hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden. Evenals bij andere bisfosfonaten, is vastgesteld dat de nier het primaire doelorgaan is met betrekking tot systemische toxiciteit.

#### *Mutageniteit/carcinogeniteit:*

Er werd geen indicatie voor carcinogene potentie waargenomen. Uit genotoxiciteitstests bleek geen bewijs voor genetische activiteit voor ibandroninezuur.

#### *Reproductietoxiciteit:*

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
IJsazijnzuur (99%)  
Natriumacetaat trihydraat  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

Iasibon mag niet gemengd worden met calcium-bevattende oplossingen.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

Na reconstitutie: 24 uur

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren =**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities vóór reconstitutie.

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

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

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Iasibon 1 mg wordt geleverd in verpakkingen van 1 ampul (2 ml ampul, type I glas)

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

In het milieu terechtkomen van geneesmiddelen moet worden geminimaliseerd.

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

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini Attiki, 15351  
Griekenland

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

EU/1/10/659/003

#### **9. DATUM EERSTE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 januari 2011

Datum van laatste verlenging: 30 september 2015

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Iasibon 2 mg concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ampul met 2 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 2 mg ibandroninezuur (als natrium monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie  
Heldere, kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Iasibon is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

#### Dosering

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

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

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

#### Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie

Alvorens te starten met de behandeling met Iasibon moet de patiënt adequaat zijn gerehydrateerd met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing. Er moet rekening worden gehouden met de ernst van de hypercalciëmie alsook met het type tumor. Over het algemeen hebben patiënten met osteolytische botmetastasen lagere doses nodig dan patiënten met hypercalciëmie van het humorale type. Bij de meeste patiënten met ernstige hypercalciëmie (albumine-gecorrigeerd serumcalcium\*  $\geq 3$  mmol/l of  $\geq 12$  mg/dl) zal 4 mg een adequate eenmalige dosis zijn. Bij patiënten met een matige hypercalciëmie (albumine-gecorrigeerd serumcalcium  $< 3$  mmol/l of  $< 12$  mg/dl) is 2 mg een effectieve dosis. De



maximale dosis gebruikt in klinische studies was 6 mg, waarbij echter geen verbetering van de werkzaamheid werd waargenomen.

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

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

**Of**

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

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

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

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

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

#### Speciale populaties

##### *Patiënten met verminderde leverfunctie*

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk is (zie rubriek 5.2).

##### *Patiënten met verminderde nierfunctie*

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

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

<sup>1</sup> 0,9% natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing

<sup>2</sup> Toediening iedere 3 tot 4 weken

Een infusietijd van 15 minuten duren infuus is niet onderzocht bij kankerpatiënten met een  $CL_{Cr} < 50$  ml/min.

##### *Ouderen (> 65jaar)*

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

##### *Pediatrische patiënten*

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

#### Wijze van toediening

Voor intraveneuze toediening.

De inhoud van de injectieflacon moet als volgt worden gebruikt:

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

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

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

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

#### **4.3 Contra-indicaties**

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

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Patiënten met stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme

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

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

##### Anafylactische reactie/shock

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

Adequate medische ondersteuning en controlemaatregelen moeten direct beschikbaar zijn wanneer Iasibon concentraat voor oplossing voor infusie moet als een intraveneuze infusie gedurende 2 uur worden toegediend. Wanneer een anafylactische of andere ernstige overgevoeligheids-/allergische reactie plaatsvindt, stop dan onmiddellijk met de injectie en start een geschikte behandeling.

##### Osteonecrose van de kaak

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

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

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

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

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

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

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

#### Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang

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

#### Atypische femurfracturen

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

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

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

#### Patiënten met verminderde nierfunctie

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

#### Patiënten met verminderde leverfunctie

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

#### Patiënten met verminderde hartfunctie

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

#### Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor andere bisfosfonaten.

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

#### Hulpstof met bekend effect.

Iasibon bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

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

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

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

#### Borstvoeding

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

#### Vruchtbaarheid

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

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

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

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

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

**Tabel 1 Bijwerkingen gemeld bij intraveneuze toediening van ibandroninezuur**

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

<b>Systeem/Orgaan klasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn, duizeligheid, dysgeusie (smaakverstoring)	Cerebrovasculaire aandoening, zenuwwortelbeschadiging, amnesie, migraine, neuralgie, hypertonie, hyperesthesie, circumorale paresthesie, parosmie			
<b>Oogaandoeningen</b>	Staar		Oogontsteking†**		
<b>Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen</b>		Doofheid			
<b>Hartaandoeningen</b>	Bundeltakblok	Myocardiale ischemie, cardiovasculaire aandoening, palpitaties			
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumdoeningen</b>	Faryngitis	Longoedeem, stridor			
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Diarree, braken, dyspepsie, maagdarmpijn, tandaandoening	Gastro-enteritis, gastritis, mondzweren, dysfagie, cheilitis			
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		Cholelithiasis			
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Huidaandoening, ecchymose	Uitslag, alopecia		Stevens-johnsonsyndroom†, erythema multiforme†, bulleuze dermatitis†	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Osteo-artritis, myalgia, artralgie, gewrichtsaandoening, botpijn		Atypische subtrochantere en diafysaire femurschachtfracturen†	Osteonecrose van de kaak†**, Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse) †	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		Urineretentie, niercyste			

Systeem/Orgaan klasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>		Bekkenpijn			
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Koorts, griepachtige ziekteverschijnselen**, perifere oedeem, asthenie, dorst	Hypothermie			
<b>Onderzoeken</b>	Verhoogd gamma-GT, verhoogd creatinine	Verhoogd alkalisch fosfatase in bloed, gewichtsafname			
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>		Verwonding, pijn op de injectieplaats			

\*\*Zie hieronder voor verdere informatie

† Waargenomen bij post-marketing ervaringen

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Hypocalciëmie

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

#### Griepachtige ziekteverschijnselen

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

#### Osteonecrose van de kaak

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

#### Oogontstekingen

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

#### Anafylactische reactie/shock

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

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

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

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

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

#### Klinische studies naar de behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie

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

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

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

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



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

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

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

### *Primaire werkzaamheidseindpunten*

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

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

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

**Tabel 2 Werkzaamheidsresultaten (borstkankerpatiënten met gemetastaseerde botziekte)**

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

### *Secundaire werkzaamheidseindpunten*

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

**Tabel 3 Secundaire werkzaamheidsresultaten (borstkankerpatiënten met gemetastaseerde**

## botziekte)

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

\* Gemiddelde verandering vanaf baseline tot de laatste bepaling.

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

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

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

*Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2)*

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

### *Distributie*

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

### *Biotransformatie*

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

### *Eliminatie*

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

De totale klaring van ibandroninezuur is laag met gemiddelde waarden tussen 84-160 ml/min.

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

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

#### Farmacokinetiek bij speciale populaties

##### *Geslacht*

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

##### *Ras*

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

##### *Patiënten met verminderde nierfunctie*

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

##### *Patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2)*

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

##### *Ouderen (zie rubriek 4.2)*

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

##### *Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.1)*

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend

hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden. Evenals bij andere bisfosfonaten, is vastgesteld dat de nier het primaire doelorgaan is met betrekking tot systemische toxiciteit.

*Mutageniteit/carcinogeniteit:*

Er werd geen indicatie voor carcinogene potentie waargenomen. Uit genotoxiciteitstests bleek geen bewijs voor genetische activiteit voor ibandroninezuur.

*Reproductietoxiciteit:*

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
IJsazijnzuur (99%)  
Natriumacetaat trihydraat  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

Iasibon mag niet gemengd worden met calcium-bevattende oplossingen.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

Na reconstitutie: 24 uur

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities vóór reconstitutie.

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

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

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Iasibon 2 mg wordt geleverd in verpakkingen van 1 ampul (2 ml ampul, type I glas)

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

In het milieu terechtkomen van geneesmiddelen moet worden geminimaliseerd.

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

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini Attiki, 15351  
Griekenland

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

EU/1/10/659/003

#### **9. DATUM EERSTE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 januari 2011

Datum van laatste verlenging: 30 september 2015

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Iasibon 6 mg concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ampul met 6 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 6 mg ibandroninezuur (als natrium monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie  
Heldere, kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Iasibon is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

#### Dosering

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

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

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

#### Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie

Alvorens te starten met de behandeling met Iasibon moet de patiënt adequaat zijn gerehydrateerd met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing. Er moet rekening worden gehouden met de ernst van de hypercalciëmie alsook met het type tumor. Over het algemeen hebben patiënten met osteolytische botmetastasen lagere doses nodig dan patiënten met hypercalciëmie van het humorale type. Bij de meeste patiënten met ernstige hypercalciëmie (albumine-gecorrigeerd serumcalcium\*  $\geq 3$  mmol/l of  $\geq 12$  mg/dl) zal 4 mg een adequate eenmalige dosis zijn. Bij patiënten met een matige hypercalciëmie (albumine-gecorrigeerd serumcalcium  $< 3$  mmol/l of  $< 12$  mg/dl) is 2 mg een effectieve dosis. De

maximale dosis gebruikt in klinische studies was 6 mg, waarbij echter geen verbetering van de werkzaamheid werd waargenomen.

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

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

**Of**

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

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

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

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

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

#### Speciale populaties

##### *Patiënten met verminderde leverfunctie*

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk is (zie rubriek 5.2).

##### *Patiënten met verminderde nierfunctie*

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

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

<sup>1</sup> 0,9% natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing

<sup>2</sup> Toediening iedere 3 tot 4 weken

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

##### *Ouderen (> 65jaar)*

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

##### *Pediatrische patiënten*

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

#### Wijze van toediening

Voor intraveneuze toediening.

De inhoud van de injectieflacon moet als volgt worden gebruikt:

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

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

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

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

#### **4.3 Contra-indicaties**

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

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Patiënten met stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme

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

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

##### Anafylactische reactie/shock

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

Adequate medische ondersteuning en controlemaatregelen moeten direct beschikbaar zijn wanneer Iasibon concentraat voor oplossing voor infusie moet als een intraveneuze infusie gedurende 2 uur worden toegediend. Wanneer een anafylactische of andere ernstige overgevoeligheids-/allergische reactie plaatsvindt, stop dan onmiddellijk met de injectie en start een geschikte behandeling.

##### Osteonecrose van de kaak

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

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

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



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

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

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

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

#### Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang

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

#### Atypische femurfracturen

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

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

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

#### Patiënten met verminderde nierfunctie

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

#### Patiënten met verminderde leverfunctie

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

#### Patiënten met verminderde hartfunctie

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

#### Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor andere bisfosfonaten.

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

#### Hulpstof met bekend effect.

Iasibon bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

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

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

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

#### Borstvoeding

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

#### Vruchtbaarheid

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

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

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

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

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

**Tabel 1 Bijwerkingen gemeld bij intraveneuze toediening van ibandroninezuur**

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

<b>Systeem/Orgaan klasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn, duizeligheid, dysgeusie (smaakverstoring)	Cerebrovasculaire aandoening, zenuwwortelbeschadiging, amnesie, migraine, neuralgie, hypertonie, hyperesthesie, circumorale paresthesie, parosmie			
<b>Oogaandoeningen</b>	Staar		Oogontsteking†**		
<b>Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen</b>		Doofheid			
<b>Hartaandoeningen</b>	Bundeltakblok	Myocardiale ischemie, cardiovasculaire aandoening, palpitaties			
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumdoeningen</b>	Faryngitis	Longoedeem, stridor			
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Diarree, braken, dyspepsie, maagdarmpijn, tandaandoening	Gastro-enteritis, gastritis, mondzweren, dysfagie, cheilitis			
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		Cholelithiasis			
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Huidaandoening, ecchymose	Uitslag, alopecia		Stevens-johnsonsyndroom†, erythema multiforme†, bulleuze dermatitis†	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Osteo-artritis, myalgia, artralgie, gewrichtsaandoening, botpijn		Atypische subtrochantere en diafysaire femurschachtfracturen†	Osteonecrose van de kaak†**, Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse) †	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		Urineretentie, niercyste			

Systeem/Orgaan klasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>		Bekkenpijn			
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Koorts, griepachtige ziekteverschijnselen**, perifere oedeem, asthenie, dorst	Hypothermie			
<b>Onderzoeken</b>	Verhoogd gamma-GT, verhoogd creatinine	Verhoogd alkalisch fosfatase in bloed, gewichtsafname			
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>		Verwonding, pijn op de injectieplaats			

\*\*Zie hieronder voor verdere informatie

† Waargenomen bij post-marketing ervaringen

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Hypocalciëmie

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

#### Griepachtige ziekteverschijnselen

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

#### Osteonecrose van de kaak

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

#### Oogontstekingen

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

#### Anafylactische reactie/shock

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

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

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

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

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

#### Klinische studies naar de behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie

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

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

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

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

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

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

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

### *Primaire werkzaamheidseindpunten*

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

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

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

**Tabel 2 Werkzaamheidsresultaten (borstkankerpatiënten met gemetastaseerde botziekte)**

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

### *Secundaire werkzaamheidseindpunten*

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

**Tabel 3 Secundaire werkzaamheidsresultaten (borstkankerpatiënten met gemetastaseerde**

## botziekte)

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

\* Gemiddelde verandering vanaf baseline tot de laatste bepaling.

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

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

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

*Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2)*

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

### *Distributie*

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

### *Biotransformatie*

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

### *Eliminatie*

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

De totale klaring van ibandroninezuur is laag met gemiddelde waarden tussen 84-160 ml/min.



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

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

#### Farmacokinetiek bij speciale populaties

##### *Geslacht*

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

##### *Ras*

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

##### *Patiënten met verminderde nierfunctie*

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

##### *Patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2)*

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

##### *Ouderen (zie rubriek 4.2)*

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

##### *Pediatrie patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.1)*

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend

hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden. Evenals bij andere bisfosfonaten, is vastgesteld dat de nier het primaire doelorgaan is met betrekking tot systemische toxiciteit.

*Mutageniteit/carcinogeniteit:*

Er werd geen indicatie voor carcinogene potentie waargenomen. Uit genotoxiciteitstests bleek geen bewijs voor genetische activiteit voor ibandroninezuur.

*Reproductietoxiciteit:*

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
IJsazijnzuur (99%)  
Natriumacetaat trihydraat  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

Iasibon mag niet gemengd worden met calcium-bevattende oplossingen.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

Na reconstitutie: 24 uur

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren =**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities vóór reconstitutie.

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

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

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Iasibon 6 mg wordt geleverd in verpakkingen van 1 injectieflacons (6 ml injectieflacons, type I glas)

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

In het milieu terechtkomen van geneesmiddelen moet worden geminimaliseerd.

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

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini Attiki, 15351  
Griekenland

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

EU/1/10/659/003

#### **9. DATUM EERSTE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 januari 2011

Datum van laatste verlenging: 30 september 2015

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Iasibon 50 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg ibandroninezuur (als natrium monohydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Bevat 0,86 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Witte ronde biconvexe tabletten

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

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

#### *Speciale populaties*

*Patiënten met verminderde leverfunctie*

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

*Patiënten met verminderde nierfunctie*

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

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

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

*Ouderen (> 65 jaar)*

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

*Pediatrische patiënten*

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

## Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Patiënten met stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme

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

#### Gastro-intestinale irritatie

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

Bijwerkingen zoals oesofagitis, zweren van de slokdarm en oesofageale erosies, die in sommige gevallen ernstig waren en leidden tot ziekenhuisopname vereisten, zelden met bloeding of gevolgd door slokdarmvernauwing of perforatie, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met orale bisfosfonaten. Het risico op ernstige oesofageale bijwerkingen lijkt groter te zijn bij patiënten die zich niet houden aan de doseringsinstructies en/of die orale bisfosfonaten blijven innemen na het ontwikkelen van symptomen die duiden op oesofageale irritatie. Patiënten moeten bijzondere aandacht te besteden aan de doseringsinstructies en moeten in staat zijn zich daaraan te houden (zie rubriek 4.2).

Artsen moeten alert zijn op verschijnselen die wijzen op een mogelijke slokdarmreactie. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om te stoppen met Iasibon en medische hulp te zoeken indien zij dysfagie, odynofagie, retrosternale pijn, of nieuw of erger wordend brandend maagzuur ontwikkelen.

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

#### Acetylsalicylzuur en NSAID's

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

#### Osteonecrose van de kaak

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

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

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

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

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

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

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

#### Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang

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

#### Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en diafysaire femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden vanaf direct onder de trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze fracturen treden op na minimaal of

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

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

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

#### Nierfunctie

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

#### Zeldzame erfelijke aandoeningen

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

#### Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor andere bisfosfonaten

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Geneesmiddel-voedsel interacties

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

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

#### Interacties met andere geneesmiddelen

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

#### H<sub>2</sub>-antagonisten en andere geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen

Bij gezonde mannelijke vrijwilligers en bij postmenopauzale vrouwen veroorzaakte intraveneus ranitidine een verhoging in de biologische beschikbaarheid van ibandroninezuur met ongeveer 20% (wat de normale variatie van de biologische beschikbaarheid van ibandroninezuur is) waarschijnlijk als gevolg van een verminderde maagactiviteit. Er is echter geen dosisaanpassing vereist wanneer Iasibon wordt toegediend met H<sub>2</sub>-antagonisten of andere geneesmiddelen die de maag pH verhogen.

#### Acetylsalicylzuur en NSAID's

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

gelijktijdige toediening (zie rubriek 4.4).

#### Aminoglycosiden

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

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

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

#### Borstvoeding

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

#### Vruchtbaarheid

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

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

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

### **Tabel 1 Bijwerkingen gemeld bij orale toediening van lasibon**



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

\*\*Zie hieronder voor verdere informatie

†Waargenomen bij post-marketing ervaringen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### Hypocalciëmie

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

### Osteonecrose van de kaak

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

### Oogontsteking

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

### Anafylactische reactie/shock

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

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

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

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

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

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

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

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

#### *Primaire werkzaamheidseindpunten*

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

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

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

**Tabel 2 Werkzaamheidsresultaten (borstkankerpatiënten met gemetastaseerde botziekte)**

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

#### *Secundaire werkzaamheidseindpunten*

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

**Tabel 3 Secundaire werkzaamheidsresultaten (borstkankerpatiënten met gemetastaseerde botziekte)**

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

\* Gemiddelde verandering vanaf baseline tot de laatste bepaling

\*\* Mediane verandering vanaf baseline tot de laatste bepaling

*Pediatrie patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2)*

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie*

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

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

### *Distributie*

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

### *Biotransformatie*

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

### *Eliminatie*

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

Het bereik van waargenomen schijnbare halfwaardetijden is breed en afhankelijk van de dosis en

assaygevoeligheid, maar de schijnbare terminale halfwaardetijd ligt in het algemeen tussen de 10 en 60 uur. Vroege plasmaspiegels dalen echter snel, waarbij 10% van de piekwaarden bereikt worden binnen 3 en 8 uur na respectievelijk intraveneuze of orale toediening.

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

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

### Farmacokinetiek bij speciale populaties

#### *Geslacht*

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

#### *Ras*

Er is geen bewijs voor enige klinisch relevante interetnische verschillen tussen Aziaten en Kaukasiërs bij ibandroninezuurdispositie. Er zijn enkele gegevens beschikbaar bij patiënten van Afrikaanse herkomst

#### *Patiënten met verminderde nierfunctie*

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

#### *Patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2)*

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

#### *Ouderen (zie rubriek 4.2)*

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

#### *Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.1)*

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend

hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden. Evenals bij andere bisfosfonaten, is vastgesteld dat de nier het primaire doelorgaan is met betrekking tot systemische toxiciteit.

#### *Mutageniteit/carcinogeniteit:*

Er werd geen aanwijzing voor carcinogene potentie waargenomen. Uit genotoxiciteitstests bleek geen bewijs voor genetische activiteit voor ibandroninezuur.

#### *Reproductietoxiciteit:*

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Povidon  
Microkristallijne cellulose  
Crospovidon  
Gepregelatiniseerd maïszetmeel  
Glycerol dibehenaat  
Colloïdaal silica, watervrij

#### Tabletomhulsel

Lactosemonohydraat  
Macrogol 4000  
Hypromellose (E464)  
Titaniumdioxide (E171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Iasibon 50 mg filmomhulde tabletten worden geleverd in polyamide/Al/PVC - aluminium doordrukstrips met 3, 6, 9, 28 of 84 tabletten, verpakt in een kartonnen doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

In het milieu terechtkomen van geneesmiddelen moet worden geminimaliseerd.

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

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
15351 Pallini, Attiki  
Griekenland

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

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. DATUM EERSTE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 januari 2011

Datum van laatste verlenging: 30 september 2015

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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

## **BIJLAGE II**

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



## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

### ***Contraat voor oplossing voor infusie***

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Griekenland

### ***Filmomhulde tabletten***

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Griekenland

En

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

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

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

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

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

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

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

Risk Management Plan (RMP- risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

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

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beiden gelijktijdig worden ingediend.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**Buitenverpakking**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Iasibon 1 mg concentraat voor oplossing voor infusie  
ibandroninezuur

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Een ampul met 1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1 mg ibandroninezuur (als natrium monohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, ijszijnzuur, natriumacetaat trihydraat en water voor injecties.

Zie bijluisiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie.  
1 ampul

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor gebruik de bijsluisiter.  
Intraveneus gebruik, voor infusie na verdunning.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

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

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

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki  
Griekenland

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

EU/1/10/659/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

UR

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Iasibon 1 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Ampul**

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

Iasibon 1 mg concentraat voor oplossing voor infusie  
ibandroninezuur  
i.v. gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**Buitenverpakking**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Iasibon 2 mg concentraat voor oplossing voor infusie  
ibandroninezuur

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Een ampul met 2 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 2 mg ibandroninezuur (als natrium monohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, ijszijnzuur, natriumacetaat trihydraat en water voor injecties.

Zie bijluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie.  
1 ampul

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

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

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**



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

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

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

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki  
Griekenland

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

EU/1/10/659/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

UR

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Iasibon 2 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Ampul**

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

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

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

2 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**  
**Buitenverpakking**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Iasibon 6 mg concentraat voor oplossing voor infusie  
ibandroninezuur

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, ijszijnzuur, natriumacetaat trihydraat en water voor injecties.

Zie bijlouter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie.

1 injectieflacon  
5 injectieflacons  
10 injectieflacons

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor gebruik de bijslouter.

Intraveneus gebruik voor infusie na verdunning.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN T E WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

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

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

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki  
Griekenland

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

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

UR

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Iasibon 6 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Injectieflacon**

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

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

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

6 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**Buitenverpakking**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Iasibon 50 mg filmomhulde tabletten  
ibandroninezuur

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg ibandroninezuur (als natrium monohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Lactose

Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

3 filmomhulde tabletten  
6 filmomhulde tabletten  
9 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

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

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

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

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki  
Griekenland  
Tel.: +302106604300

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

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. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

UR

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Iasibon 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:



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

**Blister folie**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Iasibon 50 mg filmomhulde tabletten  
ibandroninezuur

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

Pharmathen S.A.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Maa  
Din  
Woe  
Don  
Vrij  
Zat  
Zon

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Iasibon 1 mg concentraat voor oplossing voor infusie ibandroninezuur**

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

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

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

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

#### **1. Wat is Iasibon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

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

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

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

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

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

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u extra voorzichtig zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet krijgen?**

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

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

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

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

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

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

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

### **Zwangerschap en borstvoeding**

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

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

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

**Iasibon** bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per **injectieflacon**, dat wil zeggen dat het in wezen 'natrium-vrij' is.

## **3. Hoe gebruikt u Iasibon?**

### **Gebruik van dit geneesmiddel**

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

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

### **Hoeveel u moet gebruiken**

Uw arts zal uitzoeken hoeveel Iasibon aan u toegediend zal worden afhankelijk van uw ziekte.

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

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

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

Heeft u nog vragen over het gebruik van dit middel, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

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

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

**Zelden** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 personen)

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

**Zeer zelden** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 personen)

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

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

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

- astma-aanval

### **Andere mogelijke bijwerkingen**

**Vaak** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen)

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

**Soms** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen)

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

- problemen met slapen, angstig voelen, emotionele instabiliteit of stemmingsveranderingen
- huiduitslag
- haarverlies
- pijn of verwonding op de injectieplaats
- gewichtsverlies
- niercyste (met vocht gevulde holte in de nieren).

Het melden van bijwerkingen

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

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

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

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof is ibandroninezuur. Eén injectieflacon met 1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1 mg ibandroninezuur (als natrium, monohydraat).
- De andere stoffen zijn natriumchloride, ijsazijnzuur, natriumacetaat trihydraat en water voor injecties.

### Hoe ziet Iasibon eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Iasibon is een kleurloze, heldere oplossing.

Iasibon 1 mg wordt geleverd als verpakkingen met 1 injectieflacon (2 ml injectieflacon van type I glas met een broombutylrubberen stop).

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

#### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Griekenland

#### Fabrikant

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Griekenland

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**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**

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

**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**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

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

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

---

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg**

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

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

*Patiënten met verminderde nierfunctie*

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

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

<sup>1</sup> 0,9% natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing

<sup>2</sup> Toediening iedere 3 tot 4 weken

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

**Dosering: Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie**

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

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

\* Voor albumine gecorrigeerde serum calciumwaarde-concentraties werden als volgt berekend:

albumine-gecorrigeerde serumcalcium (mmol/l) = serumcalcium (mmol/l) - [0.02 x albumine (g/l)] + 0.8

of

albumine-gecorrigeerde serumcalcium (mg/dl) = serumcalcium (mg/dl) + 0.8 x [4 - albumine (g/dl)]

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

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

### **Dosering en wijze van toediening**

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

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

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

Let op:

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

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

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

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

### **Frequentie van toediening**

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

Voor de preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker of botmetastases wordt de Iasibon infusie herhaald met tussenpozen van 3-4 weken.

### **Duur van de behandeling**

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

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

### **Overdosering**

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

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

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Iasibon 2 mg concentraat voor oplossing voor infusie** ibandroninezuur

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

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

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

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

#### **1. Wat is Iasibon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

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

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

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

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

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

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u extra voorzichtig zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet krijgen?**

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

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

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

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

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

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

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

### **Zwangerschap en borstvoeding**

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

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

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

**Iasibon** bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per **injectieflacon**, dat wil zeggen dat het in wezen 'natrium-vrij' is.

## **3. Hoe gebruikt u Iasibon?**

### **Gebruik van dit geneesmiddel**

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

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

### **Hoeveel u moet gebruiken**

Uw arts zal uitzoeken hoeveel Iasibon aan u toegediend zal worden afhankelijk van uw ziekte.

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

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

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

Heeft u nog vragen over het gebruik van dit middel, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

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

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

**Zelden** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 personen)

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

**Zeer zelden** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 personen)

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

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

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

- astma-aanval

### **Andere mogelijke bijwerkingen**

**Vaak** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen)

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

**Soms** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen)

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

- geheugenverlies
- problemen met slapen, angstig voelen, emotionele instabiliteit of stemmingsveranderingen
- huiduitslag
- haarverlies
- pijn of verwonding op de injectieplaats
- gewichtsverlies
- niercyste (met vocht gevulde holte in de nieren).

Het melden van bijwerkingen

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

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

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

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof is ibandroninezuur. Eén injectieflacon met 1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 2 mg ibandroninezuur (als natrium, monohydraat).
- De andere stoffen zijn natriumchloride, ijsazijnzuur, natriumacetaat trihydraat en water voor injecties.

### Hoe ziet Iasibon eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Iasibon is een kleurloze, heldere oplossing.

Iasibon 2 mg wordt geleverd als verpakkingen met 1 injectieflacon (2 ml injectieflacon van type I glas met een broombutylrubberen stop).

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

#### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Griekenland

#### Fabrikant

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki



Griekenland

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Österreich**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**España**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Polska**

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

**France**

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 04 300

**Portugal**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Hrvatska**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**România**

Labormed Pharma Trading SRL

Tel: +(40) 21 304 7597

**Ireland**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Slovenija**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Ísland**

Alvogen ehf.

Sími: +354 522 2900

**Slovenská republika**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

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

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

-----  
**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg**

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

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

*Patiënten met verminderde nierfunctie*

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

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

<sup>1</sup> 0,9% natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing

<sup>2</sup> Toediening iedere 3 tot 4 weken

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

**Dosering: Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie**

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

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

\* Voor albumine gecorrigeerde serum calciumwaarde-concentraties werden als volgt berekend:

albumine-gecorrigeerde serumcalcium (mmol/l) = serumcalcium (mmol/l) - [0.02 x albumine (g/l)] + 0.8

of

albumine-gecorrigeerde serumcalcium (mg/dl) = serumcalcium (mg/dl) + 0.8 x [4 - albumine (g/dl)]

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

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

### **Dosering en wijze van toediening**

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

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

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

Let op:

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

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

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

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

### **Frequentie van toediening**

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

Voor de preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker of botmetastases wordt de Iasibon infusie herhaald met tussenpozen van 3-4 weken.

### **Duur van de behandeling**

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

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

### **Overdosering**

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

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

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Iasibon 6 mg concentraat voor oplossing voor infusie ibandroninezuur**

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

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

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

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

#### **1. Wat is Iasibon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

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

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

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

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

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

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u extra voorzichtig zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet krijgen?**

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

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

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

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

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

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

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

### **Zwangerschap en borstvoeding**

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

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

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

**Iasibon** bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per **injectieflacon**, dat wil zeggen dat het in wezen 'natrium-vrij' is.

## **3. Hoe gebruikt u Iasibon?**

### **Gebruik van dit geneesmiddel**

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

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

### **Hoeveel u moet gebruiken**

Uw arts zal uitzoeken hoeveel Iasibon aan u toegediend zal worden afhankelijk van uw ziekte.

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

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

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

Heeft u nog vragen over het gebruik van dit middel, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

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

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

**Zelden** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 personen)

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

**Zeer zelden** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 personen)

- pijn of pijnlijke plek in de mond of kaak. U heeft mogelijk vroege verschijnselen van ernstige kaakproblemen (necrose (dood botweefsel) in het kaakbot).
- jeuk, zwelling van uw gezicht, lippen, tong en keel met ademhalingsmoeilijkheden. U kunt een ernstige, mogelijk levensbedreigende, allergische reactie hebben (zie rubriek 2).

- ernstige huidreacties
- oorpijn, uitscheiding uit het oor en/of een oorinfectie hebt. Dit kunnen tekenen van botschade in het oor zijn.

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

- astma-aanval

### **Andere mogelijke bijwerkingen**

**Vaak** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen)

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

**Soms** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen)

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



- huiduitslag
- haarverlies
- pijn of verwonding op de injectieplaats
- gewichtsverlies
- niercyste (met vocht gevulde holte in de nieren).

Het melden van bijwerkingen

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

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

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

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof is ibandroninezuur. Eén injectieflacon met 6 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 6 mg ibandroninezuur (als natrium, monohydraat).
- De andere stoffen zijn natriumchloride, ijsazijnzuur, natriumacetaat trihydraat en water voor injecties.

### Hoe ziet Iasibon eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Iasibon is een kleurloze, heldere oplossing.

Iasibon 1 mg wordt geleverd als verpakkingen met 1 injectieflacon (6 ml injectieflacon van type I glas met een broombutylrubberen stop).

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

#### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Griekenland

#### Fabrikant

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Griekenland

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

**België/Belgique/Belgien**

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

**България**

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd

Тел.: + 359 2 441 7136

**Česká republika**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Danmark**

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 04 300

**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**

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**

**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**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Suomi/Finland**

Pharmathen S.A.

Puh/Tel: +30 210 66 04 300

**Sverige**

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

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

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

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

---

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg**

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

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

*Patiënten met verminderde nierfunctie*

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

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

<sup>1</sup> 0,9% natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing

<sup>2</sup> Toediening iedere 3 tot 4 weken

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

**Dosering: Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie**

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

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

\* Voor albumine gecorrigeerde serum calciumwaarde-concentraties werden als volgt berekend:

albumine-gecorrigeerde serumcalcium (mmol/l) = serumcalcium (mmol/l) - [0.02 x albumine (g/l)] + 0.8

of

albumine-gecorrigeerde serumcalcium (mg/dl) = serumcalcium (mg/dl) + 0.8 x [4 - albumine (g/dl)]

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

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

### **Dosering en wijze van toediening**

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

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

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

Let op:

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

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

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

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

### **Frequentie van toediening**

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

Voor de preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker of botmetastases wordt de Iasibon infusie herhaald met tussenpozen van 3-4 weken.

### **Duur van de behandeling**

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

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

### **Overdosering**

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

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

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Iasibon 50 mg filmomhulde tabletten** Ibandroninezuur

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

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

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

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

#### **1. Wat is Iasibon en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

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

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

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

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

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

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

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

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

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Iasibon mag niet gebruikt te worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

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

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

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

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

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

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

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

### **Zwangerschap en borstvoeding**

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

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

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

### **Iasibon bevat lactose.**

Indien uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt of kan verteren, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

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

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

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

### **Gebruik van dit geneesmiddel**

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

U kunt dit voorkomen door het volgende te doen:

- Neem uw tablet in zodra u wakker wordt, voordat u u uw eerste voedsel, drank, andere geneesmiddelen of supplementen inneemt.
- Neem uw tablet met alleen een vol glas water (ongeveer 200 ml) in. Neem uw tablet niet met een andere drank dan water in.
- Slik de tablet in zijn geheel in. Kauw, zuig of vermaal de tablet niet. Laat de tablet niet in uw mond oplossen.
- Wacht ten minste 30 minuten nadat u uw tablet heeft genomen. Daarna kunt u uw eerste eten en drinken innemen en andere geneesmiddelen of supplementen gebruiken.



- Blijf rechtop (zitten of staan) terwijl u uw tabletten neemt en gedurende een uur (60 minuten) daarna. Anders kan een deel van het geneesmiddel weer in uw slokdarm (oesofagus) terugkomen.

### **Hoeveel moet u innemen?**

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

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

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

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

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

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

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

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

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

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

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

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

### **Vaak (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 personen)**

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

### **Soms (kunnen voorkomen voor bij minder dan 1 op de 100 personen)**

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

### **Zelden (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1.000 personen)**

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

### **Zeer zelden (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 personen)**

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

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

- astma-aanval.

### **Andere mogelijke bijwerkingen**

**Vaak** (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 personen)

- maagpijn, indigestie
- misselijk zijn, brandend maagzuur en ongemak tijdens het slikken (ontsteking van uw slokdarm)
- laag calciumgehalte in uw bloed
- gevoel van zwakte

**Soms** (kunnen voorkomten bij minder dan 1 op de 100 personen)

- pijn op de borst
- jeuk of tintelende huid (paresthesie)
- griepachtige symptomen, een algemeen gevoel van onwel zijn of pijn
- ernstige maagpijn. Dit kan een teken zijn van een zweer in het eerste deel van de darmen (twaalfvingerige darm) die aan het bloeden is, of van een ontsteking van uw maag (gastritis)
- droge mond, vreemde smaak in uw mond of problemen met slikken
- bloedarmoede (anemie)
- hoge waarden van ureum of hoge waarden van bijschildklierhormoon in uw bloed.

Het melden van bijwerkingen

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

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

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

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof is ibandroninezuur. Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg ibandroninezuur (natrium monohydraat).

De andere stoffen zijn:

- tablet kern: povidon, microkristallijne cellulose, crospovidon, gepregelatiniseerd maïszetmeel, glycerol dibehenaat, colloïdaal silica, watervrij
- tabletomhulsel: titaniumdioxide (E171), lactosemonohydraat, hypromellose (E464), macrogol 4000

### **Hoe ziet Iasibon eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

De filmomhulde tabletten zijn witte ronde biconvexe tabletten en worden geleverd in

polyamide/Al/PVC - aluminium doordrukstrips. Ze zijn beschikbaar in verpakkingen met 3, 6, 9, 28 of 84 tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

#### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Griekenland

#### Fabrikant

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Griekenland

En

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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**

Bluefish Pharmaceuticals AB  
Tlf: +46 8 51911600

#### **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**

#### **Österreich**

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.  
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

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

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

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