

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Iasibon 1 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ampulle med 1 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 1 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.  
Klar, fargeløs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Iasibon er indisert til voksne for

- Forebygging av skjelettforandringer (patologiske frakturer, benkomplikasjoner som krever radioterapi eller kirurgi) hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser
- Behandling av tumorindusert hyperkalsemi med eller uten metastaser

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Iasibon bør initieres av leger med erfaring i kreftbehandling.

#### Dosering

#### Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser

Anbefalt dose ved forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser er 6 mg intravenøst gitt hver 3.-4. uke. Dosen skal infunderes over minst 15 minutter.

Kortere infusjonstid (dvs. 15 minutter) skal kun brukes hos pasienter med normal eller lett redusert nyrefunksjon. Det finnes ikke data som beskriver bruk av kort infusjonstid hos pasienter med kreatininclearance under 50 ml/min. Forskrivere bør konsultere avsnittet *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon* (se pkt. 4.2) for anbefaling om dosering og administrasjon i denne pasientgruppen.

#### Behandling ved tumorindusert hyperkalsemi

Før behandling med Iasibon skal pasienten rehydreres adekvat med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Det må tas hensyn til graden av hyperkalsemi og tumortype. Pasienter med osteolytiske benmetastaser vil vanligvis ha behov for lavere doser enn pasienter med humoral hyperkalsemi. For de fleste pasienter med alvorlig hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium\*  $\geq 3$  mmol/l eller  $\geq 12$  mg/dl) er det tilstrekkelig med en engangsdose på 4 mg. For pasienter med moderat hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium  $< 3$  mmol/l eller  $< 12$  mg/dl) er 2 mg en effektiv dose. Høyeste dose brukt i kliniske utprøvinger var 6 mg, men denne dosen gir ingen ytterligere effekt.

\* Merk at albuminkorrigert serumkalsiumkonsentrasjoner beregnes som følger:

Albuminkorrigert serumkalsium (mmol/l) = serumkalsium (mmol/l) - [0,02 x albumin (g/l)] + 0,8

Eller  
Albuminkorrigert serumkalsium (mg/dl) = serumkalsium (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumin (g/dl)]

For å omregne albuminkorrigert serumkalsium fra mmol/l til mg/dl multipliserer man med 4.

I de fleste tilfeller kan et forhøyet serumkalsiumnivå reduseres til normalområdet i løpet av 7 dager. Mediantiden for tilbakefall (økning av serumalbuminkorrigert serumkalsium til over 3 mmol/l) var 18 - 19 dager for doser på 2 mg og 4 mg. Mediantiden for tilbakefall var 26 dager med en dose på 6 mg.

Et begrenset antall pasienter (50 pasienter) har fått en gjentatt infusjon for hyperkalsemi. Gjentatt behandling kan vurderes i tilfeller av tilbakevendende hyperkalsemi eller utilstrekkelig effekt.

Da utilsiktet intra-arteriell administrasjon av tilberedt løsning uttrykkelig ikke anbefales til dette formålet, og paravenøs administrasjon også kan føre til vevsskader, må forsiktighet utvises slik at Iasibon konsentrat til infusjonsvæsker administreres intravenøst.

Iasibon konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal administreres som en intravenøs infusjon over 2 timer.

#### Spesielle pasientgrupper

##### *Pasienter med redusert leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

##### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CLCr  $\geq$ 50 og  $<$ 80 ml/min). For pasienter med moderat (CLCr  $\geq$ 30 og  $<$ 50 ml/min) eller alvorlig (CLCr  $<$ 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon som får forebyggende behandling mot skjeletthendelser ved brystkreft og skjelettmetastaser, bør følgende anbefalinger følges (se pkt. 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dose	Infusjonsvolum <sup>1</sup> og tid <sup>2</sup>
$\geq$ 50 CLCr $<$ 80	6 mg (6 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	100 ml over 15 minutter
$\geq$ 30 CLCr $<$ 50	4 mg (4 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	500 ml over 1 time
$<$ 30	2 mg (2 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	500 ml over 1 time

<sup>1</sup> 0,9% natriumkloridoppløsning eller 5% glukoseoppløsning

<sup>2</sup> Administreres hver 3. til 4. uke

En infusjonstid på 15 minutter er ikke studert hos cancer pasienter med kreatininclearance  $<$ 50 ml/min.

##### *Eldre (> 65 år)*

Ingen dosejustering er nødvendig. (se pkt. 5.2).

##### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Iasibon til barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2).

#### Administrasjonsmåte

Til intravenøs administrasjon.

Innholdet i hetteglasset skal brukes slik:

- Forebygging av skjelettforandringer – fortynnes med 100 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 100 ml 5 % glukoseoppløsning og infunderes over minst 15 minutter. Se også avsnitt om dosering over for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.
- Behandling av tumorindusert hyperkalsemi – fortynnes med 500 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 500 ml 5 % glukoseoppløsning, og infunderes over 2 timer.

Bare til engangsbruk. Kun klar oppløsning uten partikler må brukes.

Iasibon konsentrat til infusjonsvæske skal gis som intravenøs infusjon.

Forsiktighet må utvises slik at Iasibon konsentrat til infusjonsvæske ikke administreres via intra-arteriell eller paravenøs administrasjon, da dette kan føre til vevsskader.

### 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene. listet opp i pkt. 6.1
- Hypokalsemi

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Pasienter med forstyrrelser i ben- og mineralmetabolismen

Hypokalsemi og andre forstyrrelser i ben- og mineralmetabolismen, må være behandlet før behandlingsstart med Iasibon ved skjelettmetastaser.

Adekvat inntak av kalsium og vitamin D er viktig for alle pasienter. Pasienter som ikke får tilstrekkelig kalsium og/eller vitamin D via kosten, bør få tilskudd.

#### Anafylaktisk reaksjon/sjokk

Tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk, inkludert fatale hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Egnet medisinsk støtte og overvåkningstiltak bør være lett tilgjengelig når Iasibon intravenøs injeksjon administreres. Hvis anafylaktisk reaksjon eller andre alvorlige hypersensitivitets-/allergiske reaksjoner oppstår, avbryt injeksjonen umiddelbart og start med egnet behandling.

#### Osteonekrose i kjeven

Osteonekrose i kjeven (ONJ) har vært rapportert svært sjeldent ved bruk etter markedsføring, hos pasienter som får inbadronat i forbindelse med kreftbehandling (se pkt. 4.8).

Oppstart av behandlingen eller en ny kur med behandling skal utsettes hos pasienter med åpne bløtvevlesjoner i munnen som ikke er leget.

Hos pasienter med tilstedeværelse av risikofaktorer anbefales en tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risiko-vurdering før oppstart av behandlingen med ibandronat.

Følgende risikofaktorer skal vurderes når man skal evaluere en pasients risiko for å utvikle ONJ:

- Potensen av legemidlet som hemmer benresorpsjon (høyere risiko ved svært potente forbindelser), administrasjonsvei (høyere risiko ved parenteral administrering) og kumulativ dose av benresorpsjonsterapi
- Kreft, komorbiditet (f.eks anemi, koagulopati, infeksjon), røyking
- Samtidig behandling med andre legemidler: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogenese hemmere, strålebehandling av hode og nakke

- Dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, dårlig tilpassete tannproteser, tidligere tannsykdom, invasiv tannbehandling f.eks. tannekstraksjoner

Alle pasienter skal oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessige undersøkelser av tennene og umiddelbart rapportere eventuelle symptomer som tannvandrings og økt mobilitet, smerte eller hevelse eller sår som ikke leges eller pussdannelse under behandling med lasibon. Under behandling bør invasiv tannbehandling kun utføres etter nøye vurdering og unngås i tilknytning til lasibon-administrering.

Behandlingsplanen for de pasienter som utvikler ONJ, bør settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse innen ONJ. Midlertidig avbrudd av lasibon-behandlingen bør vurderes inntil tilstanden opphører og medvirkende risikofaktorer er redusert der det er mulig.

#### Osteonekrose i ytre øregang

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

#### Atypiske frakturer i lårbeinet

Atypiske subtrochantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturere kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturere inntraff etter lite eller ingen forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i lår eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbeinsbrudd. Frakturere er ofte bilaterale; derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbeinsskafet. Det er blitt rapportert at disse frakturere heles dårlig. Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbeinet er tilrådelig i påvente av vurdering av pasienten, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

Ved behandling med bisfosfonater bør pasientene oppfordres til å si ifra hvis de opplever smerter i lår, hofta eller lyske, og enhver pasient med slike symptomer bør undersøkes med tanke på et ufullstendig lårbeinsbrudd.

#### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Resultater fra kliniske studier indikerer ikke redusert nyrefunksjon ved langtidsbehandling med lasibon. I henhold til individuell klinisk vurdering av pasienten, anbefales det likevel å kontrollere nyrefunksjon og serumverdier av kalsium, fosfat og magnesium hos pasienter som behandles med lasibon (se pkt. 4.2).

#### Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Doseanbefaling kan ikke gis til pasienter med alvorlig leverinsuffisiens, da kliniske data mangler (se pkt. 4.2).

#### Pasienter med nedsatt hjertefunksjon

Overhydrering bør unngås hos pasienter med risiko for hjertesvikt.

#### Pasienter med kjent hypersensitivitet overfor andre bisfosfonater

Forsiktighet må utvises hos pasienter med kjent hypersensitivitet overfor andre bisfosfonater.

#### Hjelpestoffer med kjent effekt

Lasibon inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ampulle, det vil si så godt som «natriumfritt».

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolske interaksjoner anses ikke sannsynlig, da ibandronsyre ikke hemmer de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og heller ikke er vist å indukere det hepatisk cytokrom P450-systemet hos rotter (se pkt. 5.2). Ibandronsyre elimineres kun via renal utskillelse og gjennomgår ingen biotransformasjon.

Forsiktighet må utvises når bisfosfonater gis sammen med aminoglykosider, siden begge substansene kan gi langvarig reduksjon av serumkalsiumnivået. Man bør også være oppmerksom på muligheten for samtidig hypomagnesemi.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av ibandronsyre hos gravide kvinner. Studier med rotter har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risiko hos mennesker er ukjent. Iasibon skal derfor ikke brukes under graviditet.

##### Amming

Det er ikke kjent om ibandronsyre utskilles i morsmelk. Studier med lakterende rotter har vist lave verdier av ibandronsyre i melken etter intravenøs administrasjon. Iasibon bør ikke brukes ved amming.

##### Fertilitet

Det finnes ikke effektdata for ibandronsyre hos mennesker. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, reduserte ibandronsyre fertilitet. I studier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre fertiliteten ved høye daglige doser (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på den farmakodynamiske og farmakokinetiske profilen og rapporterte bivirkninger, er det forventet at Iasibon har ingen eller ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De alvorligste bivirkningene som er rapportert er anafylaktisk reaksjon/sjokk, atypiske frakturer i lårbeinet, osteonekrose i kjeven og øyebetennelse (se avsnittet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" og pkt. 4.4).

Behandlingen av tumorindisert hyperkalsemi er oftest assosiert med økt kroppstemperatur. En senkning av kalsium i blodet under normalt nivå (hypokalsemi) er rapportert mindre hyppig. I de fleste tilfellene er en spesifikk behandling ikke nødvendig, og symptomene avtar etter noen timer/dager. Ved forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser, er behandlingen oftest assosiert med asteni etterfulgt av økt kroppstemperatur og hodepine.

##### Bivirkningstabell

Tabell 1 viser bivirkninger fra pivotale fase III studier (Behandling av tumorindusert hyperkalsemi: 311 pasienter behandlet med ibandronsyre 2 mg eller 4 mg; Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser: 152 pasienter behandlet med ibandronsyre 6 mg), og fra erfaring etter markedsføring.

Bivirkningene er oppgitt i henhold til MedDRA organklassesystem og frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært

sjeldne ( $<1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe, er bivirkningene oppgitt etter avtagende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1 Bivirkninger rapportert ved intravenøs administrering av ibandronsyre**

<b>Organklasse-system</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Mindre vanlige</b>	<b>Sjeldne</b>	<b>Svært sjeldne</b>	<b>Ikke kjent</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	Infeksjon	Cystitt, vaginitt, oral candidiasis			
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>		Benign hudneoplasme			
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>		Anemi, bloddyskrasi			
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>				Hyper-sensitivitet †, bronkospasme†, angioødem, anafylaktisk reaksjon/sjokk †**	Astma eksaserbasjon
<b>Endokrine sykdommer</b>	Sykdom i biskjoldbrusk-kjertelen				
<b>Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer</b>	Hypokalsemi**	Hypofosfatemi			
<b>Psykiatriske lidelser</b>		Søvnforstyrrelse, angst, affektlabilitet			
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	Hodepine, svimmelhet, dysgeusia (nedsatt smakssans)	Cerbrovaskulær reaksjon, nerverotlesjon, amnesi, migrene, nevrergi, hypertoni, hyperestesi, cirkumorale parestesier, parosmi			
<b>Øyesykdommer</b>	Grå stær		Okular betennelse†**		
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>		Døvhhet			
<b>Hjerte-sykdommer</b>	“Bundle branch block” (fortetning)	Myokardial iskemi, kardiiovaskulær reaksjon, palpitasjon			



<b>Organklasse-system</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Mindre vanlige</b>	<b>Sjeldne</b>	<b>Svært sjeldne</b>	<b>Ikke kjent</b>
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	Svelgbetennelse	Lungeødem, stridor			
<b>Gastro-intestinale sykdommer</b>	Diare, oppkast, dyspepsi, gastrointestinal smerte, tannsykdom	Gastroenteritt, gastritt, munnsår, dysfagi, leppebetennelse			
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>		Gallestenslidelse			
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	Hudreaksjon, ekkymose	Utslett, alopecia		Stevens-Johnson syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitt†	
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	Osteoartritt, myalgi, artralgi, leddreaksjoner, bensmerter		Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet †	Osteonekrose i kjeven†**, Osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater)†	
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>		Urinretensjon,, renal cyste			
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>		Bekkensmerter			
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	Feber, influensaliknende sykdom**, periferisk ødem, asteni, tørste	Hypotermi			
<b>Undersøkelser</b>	Gamma-GT økning, kreatinøkning	Økning av alkalisk fosfatase i blod, vekt tap			
<b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b>		Overlast, smerte på injeksjonsstedet			

\*\*Se mer informasjon under

†Identifisert ved erfaring etter markedsføring.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Hypokalsemi

Redusert nyreekskresjon av kalsium kan etterfølges av et nedsatt nivå av serumfosfat. Dette krever ingen terapeutiske forholdsregler. Serumkalsiumnivået kan synke til hypokalsemiverdier.

#### Influensalignende sykdom

Et influensalignende syndrom som omfatter feber, frostrier smerter i ben og/eller muskler har forekommet. I de fleste tilfeller var der ikke påkrevd med spesifikk behandling, og symptomene ga seg etter et par timer/dager.

#### Osteonekrose i kjeven

Tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert, hovedsakelig hos kreftpasienter behandlet med legemidler som hemmer benresorpsjon, slik som ibandronsyre (se pkt. 4.4). For ibandronsyre er tilfeller av ONJ rapportert etter markedsføring.

#### Okular betennelse

Tilfeller av okular betennelse som betennelse i regnbuehinnen, episkleritt og skleritt er rapportert med ibandronsyre. I noen tilfeller, ble ikke disse bivirkningene borte før behandlingen med ibandronsyre ble avsluttet.

#### Anafylaktisk reaksjon/sjokk

Tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk, inkludert fatale hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er ingen erfaring med akutt forgiftning med lasibon konsentrat til infusjonsvæske. Siden både nyre og lever er vist å være målorganer i prekliniske toksisitetstudier med høye doser bør nyre- og leverfunksjonen overvåkes. Klinisk relevant hypokalsemi bør korrigeres ved intravenøs administrasjon av kalsiumglukonat.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: : Midler til behandling av bensykdommer, bisfosfonater, ATC-kode: M05B A 06

Ibandronsyre tilhører gruppen bisfosfonater med spesifikk virkning på ben. Grunnen til selektiv virkning på benvev er bisfosfonatenes høye affinitet til benmineraler. Bisfosfonater virker ved å hemme aktiviteten av osteoklastene, men den fullstendige virkningsmekanismen er ennå ikke kjent.

Det er vist *in vivo* at ibandronsyre hindrer eksperimentelt induisert nedbrytning av benvev, igangsett ved opphør av gonadefunksjonen, av retinoider, tumorer eller tumorekstrakt. Hemming av endogen benresorpsjon er også vist ved kinetiske studier med <sup>45</sup>Ca og gjennom frisetting av radioaktivt merket tetracyclin som først er blitt inkorporert i skjelettet.

Ved doser som er mye høyere enn de farmakologiske effektive doser, hadde ibandronsyre ingen effekt på benmineralisering.

Benresorpsjon som skyldes malign sykdom karakteriseres av usedvanlig høy benresorpsjon som ikke er i likevekt med tilstrekkelig bendannelse. Ibandronsyre hemmer selektivt osteoklastaktiviteten,

reduserer benresorpsjonen og reduserer dermed skjelettkomplikasjoner i forbindelse med malign sykdom.

#### Kliniske studier for behandling av tumorindusert hyperkalsemi

Kliniske studier med hyperkalsemi på grunn av malignitet viser at ibandronsyrens hemmende effekt på tumorindusert osteolyse, og spesielt på tumorindusert hyperkalsemi, er karakterisert ved reduksjon i serumkalsium og utskillelsen av kalsium i urinen.

Innenfor det anbefalte doseringsområde har kliniske studier vist følgende responsrater med respektive konfidensintervaller for pasienter med initial albuminkorrigert serumkalsium  $\geq 3,0$  mmol/l etter adekvat rehydrering:

Ibandronsyre dose	% av pasienter med respons	90 % konfidensintervall
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Mediantiden for å oppnå normalkalsemi var 4-7 dager for disse pasienter ved de angitte doser. Mediantiden for tilbakefall (tilbake til albuminkorrigert serumkalsium over 3,0 mmol/l) var 18-26 dager.

#### Kliniske studier for forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser

Kliniske studier hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser har vist at det er en doseavhengig hemmende effekt på osteolysen, uttrykt ved markører for benresorpsjon, og en doseavhengig effekt på skjelett-hendelser.

Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser med intravenøst Ibandronat 6 mg ble undersøkt i en randomisert placebo-kontrollert fase III studie som varte i 96 uker. Kvinnelige pasienter med brystkreft og radiologisk bekreftede skjelettmetastaser ble randomisert til å få placebo (158 pasienter) eller 6 mg Ibandronat (154 pasienter). Resultatene fra denne studien er oppsummert under.

#### *Primære endepunkter for effekt*

Det primære endepunkt i studien var "skeletal morbidity period rate (SMPR)". Dette var et sammensatt endepunkt hvor følgende skjelett-relaterte hendelser ("skeletal related events (SREs)") inngår som under-komponenter:

- radioterapi på benvev for behandling av frakturer/ truende frakturer
- benkirurgi for behandling av frakturer
- vertebrale frakturer
- ikke-vertebrale frakturer

Analysen av SMPR var tidsjustert og tok i betraktning at en eller flere hendelser som oppstod i en enkelt 12 ukers periode muligens kunne være relaterte. Flere hendelser ble derfor kun telt en gang for analysen. Data fra denne studien viser en signifikant bedre effekt av Ibandronat 6 mg intravenøst i forhold til placebo, ved reduksjon i SREs målt ved tidsjustert SMPR ( $p = 0,004$ ). Antallet SREs ble også signifikant redusert med Ibandronat 6 mg og det var 40 % redusert risiko for SREs i forhold til placebo (relativ risiko 0,6,  $p = 0,003$ ). Effekt-resultatene er oppsummert i tabell 2.

**Tabell 2 Effekresultater (pasienter med brystkreft med skjelettmetastaser)**

	Alle skjelettrelaterte hendelser (SREs)		
	Placebo n=158	Ibandronat 6 mg n=154	p-verdi

SMPR (per pasientår)	1,48	1,19	p=0,004
Antall hendelser (per pasient)	3,64	2,65	p=0,025
SRE relativ risiko	-	0,60	p=0,003

#### *Sekundære endepunkter for effekt*

En statistisk signifikant bedring av bensmerte-score ble vist for intravenøst Ibandronat 6 mg i forhold til placebo. Reduksjonen av smerte lå konstant lavere enn utgangsverdien gjennom hele studien, og ble fulgt av en signifikant redusert bruk av analgetika. For pasienter behandlet med Ibandronat var redusert livskvalitet signifikant lavere sammenlignet med placebo. En oppsummering i tabellform av disse sekundære effektresultatene er presentert i tabell 3.

**Tabell 3 Sekundære effektresultater (pasienter med brystkreft med skjelettmetastaser)**

	Placebo n=158	Ibandronat 6 mg n=154	p-verdi
Bensmerter *	0,21	-0,28	p<0,001
Bruk av analgetika *	0,90	0,51	p=0,083
Livskvalitet *	-45,4	-10,3	p=0,004

\* Gjennomsnittlig endring fra utgangspunkt til siste vurdering.

Det var en markert nedgang av benresorpsjonsmarkører i urin (pyridinolin og deoxypyridinolin) hos pasienter behandlet med Ibandronat; reduksjonen var statistisk signifikant sammenlignet med placebo.

I en studie med 130 pasienter med metastatisk brystkreft ble sikkerheten ved infusjon av Ibandronat over 15 minutter og 1 time sammenlignet. Det ble ikke observert noen forskjell i nyrefunksjonsparametre. Total bivirkningsprofil for ibandronsyre ved infusjon over 15 minutter var i overensstemmelse med kjent bivirkningsprofil når infusjonen gis over lengre tid og ingen nye sikkerhetsaspekter ble identifisert som relatert til bruk av 15 minutters infusjonstid.

En infusjonstid på 15 minutter er ikke studert hos cancer pasienter med kreatininclearance <50 ml/min.

#### *Pediatrik populasjon (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2)*

Sikkerhet og effekt av Iasibon til barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Etter 2 timers infusjon av 2, 4 og 6 mg ibandronsyre er de farmakokinetiske parametre proporsjonale med dosen.

#### *Distribusjon*

Etter initial systemisk eksponering bindes ibandronsyre raskt til benvev, eller utskilles via urin. Tilsynelatende terminalt distribusjonsvolum hos mennesker er minst 90 l og mengden av dosen som når benmassen er beregnet å være 40-50 % av dosen som når systemisk sirkulasjon. Proteinbinding i humanplasma er ca. 87 % ved terapeutiske konsentrasjoner, og interaksjoner med andre legemidler ved fortregning er derfor lite sannsynlig.

#### *Biotransformasjon*

Det er ingen ting som tyder på at ibandronsyre metaboliseres i dyr eller mennesker.

### *Eliminasjon*

Variasjonen i observerte halveringstider er stor og avhenger av dosering og målemetodens sensitivitet, men terminal halveringstid ligger vanligvis i området 10-60 timer. Tidlige plasmanivåer faller likevel raskt, og når 10 % av toppverdiene innen 3 og 8 timer etter henholdsvis intravenøs eller oral administrasjon. Det ble ikke vist systemisk akkumulering da ibandronsyre ble administrert intravenøst en gang hver 4. uke i 48 uker til pasienter med skjelettmetastaser.

Total clearance for ibandronsyre er lav med gjennomsnittsverdier i området 84-160 ml/min. Den renale clearance (ca. 60 ml/min hos friske postmenopausale kvinner) står for 50-60 % av total clearance, og er relatert til kreatininclearance. Forskjellen mellom total og renal clearance angir binding til benvev.

Utskillelsen via nyrene synes ikke å omfatte kjente transportsystemer for syrer og baser som er involvert i utskillelse av andre aktive substanser. I tillegg, hemmer ikke ibandronsyre de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og induserer ikke det hepatiske cytokrom P450-systemet hos rotter.

### *Farmakokinetikk i spesielle populasjoner*

#### *Kjønn*

Biotilgjengelighet og farmakokinetikk for ibandronsyre er lik for menn og kvinner.

#### *Rase*

Det er ikke vist klinisk relevante forskjeller mellom asiater og kaukasiere i farmakokinetikken for ibandronsyre. Det finnes få data for pasienter med afrikansk opprinnelse.

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Eksposering for ibandronsyre hos pasienter med varierende grad av nyresvikt er relatert til kreatininclearance (CL<sub>Cr</sub>). Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (gjennomsnittlig estimert CL<sub>Cr</sub>=21,2 ml/min) økte dosejustert gjennomsnittlig AUC<sub>0-24</sub> med 110 % sammenlignet med friske forsøkspersoner. Etter en enkeltdose på 6 mg administrert intravenøst (15 minutters infusjon) i den klinisk-farmakologiske studien WP18551, økte gjennomsnittlig AUC<sub>0-24</sub> med henholdsvis 14 % og 86 % hos pasienter med mild (gjennomsnittlig estimert CL<sub>Cr</sub>=68,1 ml/min) og moderat (gjennomsnittlig estimert CL<sub>Cr</sub>=41,2 ml/min) nyresvikt sammenlignet med friske forsøkspersoner (gjennomsnittlig estimert CL<sub>Cr</sub>=120 ml/min). Gjennomsnittlig C<sub>max</sub> var ikke økt hos pasienter med mild nyresvikt men økte med 12 % hos pasienter med moderat nyresvikt. Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CL<sub>Cr</sub> ≥50 og <80 ml/min). For pasienter med moderat (CL<sub>Cr</sub> ≥30 og <50 ml/min) eller alvorlig (CL<sub>Cr</sub> <30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon som får forebyggende behandling mot skjeletthendelser ved brystkreft og skjelettmetastaser, anbefales dosejustering (se pkt. 4.2).

#### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)*

Det finnes ingen farmakokinetiske data for ibandronsyre hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Leveren har ingen signifikant betydning for clearance av ibandronsyre, som ikke metaboliseres, men elimineres ved renal utskillelse og opptak i benvev. Det er derfor ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Da proteinbinding for ibandronsyre er ca. 87 % ved terapeutiske konsentrasjoner er det lite sannsynlig at hypoproteinemi ved alvorlig leversykdom fører til klinisk signifikant økning av fri plasmakonsentrasjon.

#### *Eldre (se pkt. 4.2)*

I en multivariasjonsanalyse ble ikke alder vist å være en faktor av betydning for noen av de farmakokinetiske parametre som ble studert. Da nyrefunksjonen reduseres med alderen, er dette den eneste faktoren som bør vurderes (se avsnitt for nedsatt nyrefunksjon).

#### *Pediatrik populasjon (se pkt 4.2 og pkt. 5.1)*

Det finnes ingen data for bruk av Iasibon hos pasienter under 18 år.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Effekt i pre-kliniske studier er kun sett ved eksponering av høye doser langt over maksimal eksponering hos mennesker, hvilket indikerer liten relevans til klinisk bruk. Som for andre bisfosfonater, er nyren blitt identifisert som det primære målorgan for systemisk toksisitet.

#### *Mutagenitet/Karsinogenitet:*

Ingen indikasjon på karsinogent potensiale er observert. Genotoksitetstester viser ingen tegn på genetisk aktivitet for ibandronsyre.

#### *Reproduktiv toksisitet:*

Det var ingen tegn på en direkte fosterskadelig eller teratogen effekt av ibandronsyre hos rotter og kaniner behandlet intravenøst. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, besto fertilitetspåvirkningen av økt preimplantasjonstap ved doser på 1 mg/kg/dag og høyere. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre spermtelling ved doser på 0,3 og 1 mg/kg/dag, og reduserte fertiliteten hos hamndyr ved 1 mg/kg/dag og hos hunndyr ved 1,2 mg/kg/dag. Bivirkninger av ibandronsyre i retrospektive toksisitetstudier hos rotte, var som forventet for denne legemiddelgruppen (bisfosfonater). Disse inkluderer redusert antall implantasjonssteder, interferering med naturlig fødsel (dystocia), en økning av viscerale forandringer (pelvis renalis uretersyndrom) og tann-abnormaliteter hos første generasjon avkom hos rotter.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid  
Iseddik  
Natriumacetattrihydrat  
Vann til injeksjonsvæsker

### 6.2 Uforlikeligheter

For å unngå potensielle uforlikelighetsreaksjoner bør Iasibon konsentrat til infusjonsvæske kun fortynnes med isoton natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning.

Iasibon må ikke blandes med væsker som inneholder kalsium.

### 6.3 Holdbarhet

5 år. Etter rekonstituering: 24 timer.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Etter rekonstituering: Oppbevares ved 2°C – 8°C (i kjøleskap).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstidene og oppbevaringsbetingelsene før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2-8 °C, med mindre rekonstitueringen har funnet sted under kontrollerte og godkjente aseptiske betingelser.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Iasibon 1 mg leveres i pakninger som inneholder 1 ampulle (2 ml type I glassampulle).

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Så lite som mulig av farmasøytiske midler bør spres i miljøet.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/659/003

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21 januar 2011  
Dato for siste fornyelse: 30 september 2015

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Iasibon 2 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ampulle med 2 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 2 mg ibandronsyre (som natrium monohydrat)).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.  
Klar, fargeløs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Iasibon er indisert til voksne for

- Forebygging av skjelettforandringer (patologiske frakturer, benkomplikasjoner som krever radioterapi eller kirurgi) hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser
- Behandling av tumorindusert hyperkalsemi med eller uten metastaser

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Iasibon bør initieres av leger med erfaring i kreftbehandling.

#### Dosering

#### Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser

Anbefalt dose ved forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser er 6 mg intravenøst gitt hver 3.-4. uke. Dosen skal infunderes over minst 15 minutter.

Kortere infusjonstid (dvs. 15 minutter) skal kun brukes hos pasienter med normal eller lett redusert nyrefunksjon. Det finnes ikke data som beskriver bruk av kort infusjonstid hos pasienter med kreatininclearance under 50 ml/min. Forskrivere bør konsultere avsnittet *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon* (se pkt. 4.2) for anbefaling om dosering og administrasjon i denne pasientgruppen.

#### Behandling ved tumorindusert hyperkalsemi

Før behandling med Iasibon skal pasienten rehydreres adekvat med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Det må tas hensyn til graden av hyperkalsemi og tumortype. Pasienter med osteolytiske benmetastaser vil vanligvis ha behov for lavere doser enn pasienter med humoral hyperkalsemi. For de fleste pasienter med alvorlig hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium\*  $\geq 3$  mmol/l eller  $\geq 12$  mg/dl) er det tilstrekkelig med en engangsdose på 4 mg. For pasienter med moderat hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium  $< 3$  mmol/l eller  $< 12$  mg/dl) er 2 mg en effektiv dose. Høyeste dose brukt i kliniske utprøvinger var 6 mg, men denne dosen gir ingen ytterligere effekt.

\* Merk at albuminkorrigert serumkalsiumkonsentrasjoner beregnes som følger:



Albuminkorrigert serumkalsium (mmol/l) = serumkalsium (mmol/l) - [0,02 x albumin (g/l)] + 0,8

Eller  
Albuminkorrigert serumkalsium (mg/dl) = serumkalsium (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumin (g/dl)]

For å omregne albuminkorrigert serumkalsium fra mmol/l til mg/dl multipliserer man med 4.

I de fleste tilfeller kan et forhøyet serumkalsiumnivå reduseres til normalområdet i løpet av 7 dager. Mediantiden for tilbakefall (økning av serumalbuminkorrigert serumkalsium til over 3 mmol/l) var 18 - 19 dager for doser på 2 mg og 4 mg. Mediantiden for tilbakefall var 26 dager med en dose på 6 mg.

Et begrenset antall pasienter (50 pasienter) har fått en gjentatt infusjon for hyperkalsemi. Gjentatt behandling kan vurderes i tilfeller av tilbakevendende hyperkalsemi eller utilstrekkelig effekt.

Da utilsiktet intra-arteriell administrasjon av tilberedt løsning uttrykkelig ikke anbefales til dette formålet, og paravenøs administrasjon også kan føre til vevsskader, må forsiktighet utvises slik at Iasibon konsentrat til infusjonsvæsker administreres intravenøst.

Iasibon konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal administreres som en intravenøs infusjon over 2 timer.

#### Spesielle pasientgrupper

##### *Pasienter med redusert leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

##### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CLcr  $\geq$ 50 og  $<$ 80 ml/min). For pasienter med moderat (CLcr  $\geq$ 30 og  $<$ 50 ml/min) eller alvorlig (CLcr  $<$ 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon som får forebyggende behandling mot skjeletthendelser ved brystkreft og skjelettmetastaser, bør følgende anbefalinger følges (se pkt. 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dosering / infusjonstid <sup>1</sup>	Infusjonsvolum <sup>2</sup>
$\geq$ 50 CLcr $<$ 80	6 mg / 15 minutter	100 ml
$\geq$ 30 CLcr $<$ 50	4 mg / 1 time	500 ml
$<$ 30	2 mg / 1 time	500 ml

<sup>1</sup> Administrering hver 3. til 4. uke

<sup>2</sup> 0,9 % natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning

En infusjonstid på 15 minutter er ikke studert hos cancer pasienter med kreatininclearance  $<$ 50 ml/min.

##### *Eldre (> 65 år)*

Ingen dosejustering er nødvendig. (se pkt. 5.2).

##### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Iasibon til barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2).

#### Administrasjonsmåte

Til intravenøs administrasjon.

Innholdet i hetteglasset skal brukes slik:

- Forebygging av skjelettforandringer – fortynnes med 100 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 100 ml 5 % glukoseoppløsning og infunderes over minst 15 minutter. Se også avsnitt om dosering over for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.
- Behandling av tumorindusert hyperkalsemi – fortynnes med 500 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 500 ml 5 % glukoseoppløsning, og infunderes over 2 timer.

Bare til engangsbruk. Kun klar oppløsning uten partikler må brukes.

Iasibon konsentrat til infusjonsvæske skal gis som intravenøs infusjon.

Forsiktighet må utvises for slik at Iasibon konsentrat til infusjonsvæske ikke administreres via intra-arteriell eller paravenøs administrasjon, da dette kan føre til vevsskader.

### 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene. listet opp i pkt. 6.1
- Hypokalsemi

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Pasienter med forstyrrelser i ben- og mineralmetabolismen

Hypokalsemi og andre forstyrrelser i ben- og mineralmetabolismen, må være behandlet før behandlingsstart med Iasibon ved skjelettmetastaser.

Adekvat inntak av kalsium og vitamin D er viktig for alle pasienter. Pasienter som ikke får tilstrekkelig kalsium og/eller vitamin D via kosten, bør få tilskudd.

#### Anafylaktisk reaksjon/sjokk

Tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk, inkludert fatale hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Egnet medisinsk støtte og overvåkningstiltak bør være lett tilgjengelig når Iasibon intravenøs injeksjon administreres. Hvis anafylaktisk reaksjon eller andre alvorlige hypersensitivitets-/allergiske reaksjoner oppstår, avbryt injeksjonen umiddelbart og start med egnet behandling.

#### Osteonekrose i kjeven

Osteonekrose i kjeven (ONJ) har vært rapportert svært sjeldent ved bruk etter markedsføring, hos pasienter som får inbadronat i forbindelse med kreftbehandling (se pkt. 4.8).

Oppstart av behandlingen eller en ny kur med behandling skal utsettes hos pasienter med åpne bløtvevlesjoner i munnen som ikke er leget.

Hos pasienter med tilstedeværelse av risikofaktorer anbefales en tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risiko-vurdering før oppstart av behandlingen med ibandronat.

Følgende risikofaktorer skal vurderes når man skal evaluere en pasients risiko for å utvikle ONJ:

- Potensen av legemidlet som hemmer benresorpsjon (høyere risiko ved svært potente forbindelser), administrasjonsvei (høyere risiko ved parenteral administrering) og kumulativ dose av benresorpsjonsterapi
- Kreft, komorbiditet (f.eks anemi, koagulopati, infeksjon), røyking
- Samtidig behandling med andre legemidler: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogenese hemmere, strålebehandling av hode og nakke

- Dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, dårlig tilpassete tannproteser, tidligere tannsykdom, invasiv tannbehandling f.eks. tannekstraksjoner

Alle pasienter skal oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessige undersøkelser av tennene og umiddelbart rapportere eventuelle symptomer som tannvandrings og økt mobilitet, smerte eller hevelse eller sår som ikke leges eller pussdannelse under behandling med lasibon. Under behandling bør invasiv tannbehandling kun utføres etter nøye vurdering og unngås i tilknytning til lasibon-administrering.

Behandlingsplanen for de pasienter som utvikler ONJ, bør settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse innen ONJ. Midlertidig avbrudd av lasibon-behandlingen bør vurderes inntil tilstanden opphører og medvirkende risikofaktorer er redusert der det er mulig.

#### Osteonekrose i ytre øregang

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

#### Atypiske frakturer i lårbeinet

Atypiske subtrochantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturere kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturere inntraff etter lite eller ingen forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i lår eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbeinsbrudd. Frakturere er ofte bilaterale; derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbeinsskafet. Det er blitt rapportert at disse frakturere heles dårlig. Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbeinet er tilrådelig i påvente av vurdering av pasienten, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

Ved behandling med bisfosfonater bør pasientene oppfordres til å si ifra hvis de opplever smerter i lår, hofta eller lyske, og enhver pasient med slike symptomer bør undersøkes med tanke på et ufullstendig lårbeinsbrudd.

#### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Resultater fra kliniske studier indikerer ikke redusert nyrefunksjon ved langtidsbehandling med lasibon. I henhold til individuell klinisk vurdering av pasienten, anbefales det likevel å kontrollere nyrefunksjon og serumverdier av kalsium, fosfat og magnesium hos pasienter som behandles med lasibon (se pkt. 4.2).

#### Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Doseanbefaling kan ikke gis til pasienter med alvorlig leverinsuffisiens, da kliniske data mangler (se pkt. 4.2).

#### Pasienter med nedsatt hjertefunksjon

Overhydrering bør unngås hos pasienter med risiko for hjertesvikt.

#### Pasienter med kjent hypersensitivitet overfor andre bisfosfonater

Forsiktighet må utvises hos pasienter med kjent hypersensitivitet overfor andre bisfosfonater.

#### Hjelpestoffer med kjent effekt

Lasibon inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ampulle, det vil si så godt som «natriumfritt».

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolske interaksjoner anses ikke sannsynlig, da ibandronsyre ikke hemmer de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og heller ikke er vist å indukere det hepatisk cytokrom P450-systemet hos rotter (se pkt. 5.2). Ibandronsyre elimineres kun via renal utskillelse og gjennomgår ingen biotransformasjon.

Forsiktighet må utvises når bisfosfonater gis sammen med aminoglykosider, siden begge substansene kan gi langvarig reduksjon av serumkalsiumnivået. Man bør også være oppmerksom på muligheten for samtidig hypomagnesemi.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av ibandronsyre hos gravide kvinner. Studier med rotter har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risiko hos mennesker er ukjent. Iasibon skal derfor ikke brukes under graviditet.

##### Amming

Det er ikke kjent om ibandronsyre utskilles i morsmelk. Studier med lakterende rotter har vist lave verdier av ibandronsyre i melken etter intravenøs administrasjon. Iasibon bør ikke brukes ved amming.

##### Fertilitet

Det finnes ikke effektdata for ibandronsyre hos mennesker. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, reduserte ibandronsyre fertilitet. I studier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre fertiliteten ved høye daglige doser (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på den farmakodynamiske og farmakokinetiske profilen og rapporterte bivirkninger, er det forventet at Iasibon har ingen eller ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De alvorligste bivirkningene som er rapportert er anafylaktisk reaksjon/sjokk, atypiske frakturer i lårbeinet, osteonekrose i kjeven og øyebetennelse (se avsnittet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" og pkt. 4.4).

Behandlingen av tumorindisert hyperkalsemi er oftest assosiert med økt kroppstemperatur. en senkning av kalsium i blodet under normalt nivå (hypokalsemi), er rapportert mindre hyppig. I de fleste tilfellene er en spesifikk behandling ikke nødvendig, og symptomene avtar etter noen timer/dager.

Ved forebygging av skjelettforandring hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser, er behandlingen oftest assosiert med asteni etterfulgt av økt kroppstemperatur og hodepine.

##### Bivirkningstabell

Tabell 1 viser bivirkninger fra pivotale fase III studier (Behandling av tumorindusert hyperkalsemi: 311 pasienter behandlet med ibandronsyre 2 mg eller 4 mg; Forebygging av skjelettforandring hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser: 152 pasienter behandlet med ibandronsyre 6 mg), og fra erfaring etter markedsføring.

Bivirkningene er oppgitt i henhold til MedDRA organklassesystem og frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært

sjeldne ( $<1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe, er bivirkningene oppgitt etter avtagende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1 Bivirkninger rapportert ved intravenøs administrering av ibandronsyre**

<b>Organklasse-system</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Mindre vanlige</b>	<b>Sjeldne</b>	<b>Svært sjeldne</b>	<b>Ikke kjent</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	Infeksjon	Cystitt, vaginitt, oral candidiasis			
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>		Benign hudneoplasme			
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>		Anemi, bloddyskrasi			
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>				Hyper-sensitivitet †, bronkospasme†, angioødem, anafylaktisk reaksjon/sjokk †**	Astma eksaserbasjon
<b>Endokrine sykdommer</b>	Sykdom i biskjoldbrusk-kjertelen				
<b>Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer</b>	Hypokalsemi**	Hypofosfatemi			
<b>Psykiatriske lidelser</b>		Søvnforstyrrelse, angst, affektlabilitet			
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	Hodepine, svimmelhet, dysgeusia (nedsatt smakssans)	Cerbrovaskulær reaksjon, nerverotlesjon, amnesi, migrene, nevrergi, hypertoni, hyperestesi, cirkumorale parestesier, parosmi			
<b>Øyesykdommer</b>	Grå stær		Okular betennelse†**		
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>		Døvhet			
<b>Hjerte-sykdommer</b>	“Bundle branch block” (fortetning)	Myokardial iskemi, kardiovaskulær reaksjon, palpitasjon			

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	Svelgbetennelse	Lungeødem, stridor			
<b>Gastro-intestinale sykdommer</b>	Diareè, oppkast, dyspepsi, gastrointestinal smerte, tannsykdom	Gastroenteritt, gastritt, munnsår, dysfagi, leppebetennelse			
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>		Gallestenslidelse			
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	Hudreaksjon, ekkymose	Utslett, alopecia		Stevens-Johnson syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitt†	
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	Osteoartritt, myalgi, artralgi, leddreaksjoner, bensmerter		Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet †	Osteonekrose i kjeven†**, Osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater)†	
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>		Urinretensjon,, renal cyste			
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>		Bekkensmerter			
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	Feber, influensaliknende sykdom**, periferisk ødem, asteni, tørste	Hypotermi			
<b>Undersøkelser</b>	Gamma-GT økning, kreatinøkning	Økning av alkalisk fosfatase i blod, vekttap			
<b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b>		Overlast, smerte på injeksjonsstedet			

\*\*Se mer informasjon under

†Identifisert ved erfaring etter markedsføring.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Hypokalsemi*

Redusert nyreekskresjon av kalsium kan etterfølges av et nedsatt nivå av serumfosfat. Dette krever ingen terapeutiske forholdsregler. Serumkalsiumnivået kan synke til hypokalsemiverdier.

#### Influensalignende sykdom

Et influensalignende syndrom som omfatter feber, frostrier smerter i ben og/eller muskler har forekommet. I de fleste tilfeller var der ikke påkrevd med spesifikk behandling, og symptomene ga seg etter et par timer/dager.

#### Osteonekrose i kjeven

Tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert, hovedsakelig hos kreftpasienter behandlet med legemidler som hemmer benresorpsjon, slik som ibandronsyre (se pkt. 4.4). For ibandronsyre er tilfeller av ONJ rapportert etter markedsføring.

#### Okular betennelse

Tilfeller av okular betennelse som betennelse i regnbuehinnen, episkleritt og skleritt er rapportert med ibandronsyre. I noen tilfeller, ble ikke disse bivirkningene borte før behandlingen med ibandronsyre ble avsluttet.

#### Anafylaktisk reaksjon/sjokk

Tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk, inkludert fatale hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er ingen erfaring med akutt forgiftning med lasibon konsentrat til infusjonsvæske. Siden både nyre og lever er vist å være målorganer i prekliniske toksisitetstudier med høye doser bør nyre- og leverfunksjonen overvåkes. Klinisk relevant hypokalsemi bør korrigeres ved intravenøs administrasjon av kalsiumglukonat.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: : Midler til behandling av bensykdommer, bisfosfonater, ATC-kode: M05B A 06

Ibandronsyre tilhører gruppen bisfosfonater med spesifikk virkning på ben. Grunnen til selektiv virkning på benvev er bisfosfonatenes høye affinitet til benmineraler. Bisfosfonater virker ved å hemme aktiviteten av osteoklastene, men den fullstendige virkningsmekanismen er ennå ikke kjent.

Det er vist *in vivo* at ibandronsyre hindrer eksperimentelt induisert nedbrytning av benvev, igangsett ved opphør av gonadefunksjonen, av retinoider, tumorer eller tumorekstrakt. Hemming av endogen benresorpsjon er også vist ved kinetiske studier med <sup>45</sup>Ca og gjennom frisetting av radioaktivt merket tetracyklin som først er blitt inkorporert i skjelettet.

Ved doser som er mye høyere enn de farmakologiske effektive doser, hadde ibandronsyre ingen effekt på benmineralisering.

Benresorpsjon som skyldes malign sykdom karakteriseres av usedvanlig høy benresorpsjon som ikke er i likevekt med tilstrekkelig bendannelse. Ibandronsyre hemmer selektivt osteoklastaktiviteten,



reducerer benresorpsjonen og reduserer dermed skjelettkomplikasjoner i forbindelse med malign sykdom.

#### Kliniske studier for behandling av tumorindusert hyperkalsemi

Kliniske studier med hyperkalsemi på grunn av malignitet viser at ibandronsyrens hemmende effekt på tumorindusert osteolyse, og spesielt på tumorindusert hyperkalsemi, er karakterisert ved reduksjon i serumkalsium og utskillelsen av kalsium i urinen.

Innenfor det anbefalte doseringsområde har kliniske studier vist følgende responsrater med respektive konfidensintervaller for pasienter med initial albuminkorrigert serumkalsium  $\geq 3,0$  mmol/l etter adekvat rehydrering:

Ibandronsyre dose	% av pasienter med respons	90 % konfidensintervall
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Mediantiden for å oppnå normalkalsemi var 4-7 dager for disse pasienter ved de angitte doser. Mediantiden for tilbakefall (tilbake til albuminkorrigert serumkalsium over 3,0 mmol/l) var 18-26 dager.

#### Kliniske studier for forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser

Kliniske studier hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser har vist at det er en doseavhengig hemmende effekt på osteolysen, uttrykt ved markører for benresorpsjon, og en doseavhengig effekt på skjelett-hendelser.

Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser med intravenøst Ibandronat 6 mg ble undersøkt i en randomisert placebo-kontrollert fase III studie som varte i 96 uker. Kvinnelige pasienter med brystkreft og radiologisk bekreftede skjelettmetastaser ble randomisert til å få placebo (158 pasienter) eller 6 mg Ibandronat (154 pasienter). Resultatene fra denne studien er oppsummert under.

#### *Primære endepunkter for effekt*

Det primære endepunkt i studien var "skeletal morbidity period rate (SMPR)". Dette var et sammensatt endepunkt hvor følgende skjelett-relaterte hendelser ("skeletal related events (SREs)") inngår som under-komponenter:

- radioterapi på benvev for behandling av frakturer/ truende frakturer
- benkirurgi for behandling av frakturer
- vertebrale frakturer
- ikke-vertebrale frakturer

Analysen av SMPR var tidsjustert og tok i betraktning at en eller flere hendelser som oppstod i en enkelt 12 ukers periode muligens kunne være relaterte. Flere hendelser ble derfor kun telt en gang for analysen. Data fra denne studien viser en signifikant bedre effekt av Ibandronat 6 mg intravenøst i forhold til placebo, ved reduksjon i SREs målt ved tidsjustert SMPR ( $p = 0,004$ ). Antallet SREs ble også signifikant redusert med Ibandronat 6 mg og det var 40 % redusert risiko for SREs i forhold til placebo (relativ risiko 0,6,  $p = 0,003$ ). Effekt-resultatene er oppsummert i tabell 2.

**Tabell 2 Effekresultater (pasienter med brystkreft med skjelettmetastaser)**

	Alle skjelettrelaterte hendelser (SREs)		
	Placebo n=158	Ibandronat 6 mg n=154	p-verdi

SMPR (per pasientår)	1,48	1,19	p=0,004
Antall hendelser (per pasient)	3,64	2,65	p=0,025
SRE relativ risiko	-	0,60	p=0,003

#### *Sekundære endepunkter for effekt*

En statistisk signifikant bedring av bensmerte-score ble vist for intravenøst Ibandronat 6 mg i forhold til placebo. Reduksjonen av smerte lå konstant lavere enn utgangsverdien gjennom hele studien, og ble fulgt av en signifikant redusert bruk av analgetika. For pasienter behandlet med Ibandronat var redusert livskvalitet signifikant lavere sammenlignet med placebo. En oppsummering i tabellform av disse sekundære effektresultatene er presentert i tabell 3.

**Tabell 3 Sekundære effektresultater (pasienter med brystkreft med skjelettmetastaser)**

	Placebo n=158	Ibandronat 6 mg n=154	p-verdi
Bensmerter *	0,21	-0,28	p<0,001
Bruk av analgetika *	0,90	0,51	p=0,083
Livskvalitet *	-45,4	-10,3	p=0,004

\* Gjennomsnittlig endring fra utgangspunkt til siste vurdering.

Det var en markert nedgang av benresorpsjonsmarkører i urin (pyridinolin og deoxypyridinolin) hos pasienter behandlet med Ibandronat; reduksjonen var statistisk signifikant sammenlignet med placebo.

I en studie med 130 pasienter med metastatisk brystkreft ble sikkerheten ved infusjon av Ibandronat over 15 minutter og 1 time sammenlignet. Det ble ikke observert noen forskjell i nyrefunksjonsparametre. Total bivirkningsprofil for ibandronsyre ved infusjon over 15 minutter var i overensstemmelse med kjent bivirkningsprofil når infusjonen gis over lengre tid og ingen nye sikkerhetsaspekter ble identifisert som relatert til bruk av 15 minutters infusjonstid.

En infusjonstid på 15 minutter er ikke studert hos cancer pasienter med kreatininclearance <50 ml/min.

#### *Pediatrik populasjon (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2)*

Sikkerhet og effekt av Iasibon til barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Etter 2 timers infusjon av 2, 4 og 6 mg ibandronsyre er de farmakokinetiske parametre proporsjonale med dosen.

#### *Distribusjon*

Etter initial systemisk eksponering bindes ibandronsyre raskt til benvev, eller utskilles via urin. Tilsynelatende terminalt distribusjonsvolum hos mennesker er minst 90 l og mengden av dosen som når benmassen er beregnet å være 40-50 % av dosen som når systemisk sirkulasjon. Proteinbinding i humanplasma er ca. 87 % ved terapeutiske konsentrasjoner, og interaksjoner med andre legemidler ved fortregning er derfor lite sannsynlig.

#### *Biotransformasjon*

Det er ingen ting som tyder på at ibandronsyre metaboliseres i dyr eller mennesker.

### *Eliminasjon*

Variasjonen i observerte halveringstider er stor og avhenger av dosering og målemetodens sensitivitet, men terminal halveringstid ligger vanligvis i området 10-60 timer. Tidlige plasmanivåer faller likevel raskt, og når 10 % av toppverdiene innen 3 og 8 timer etter henholdsvis intravenøs eller oral administrasjon. Det ble ikke vist systemisk akkumulering da ibandronsyre ble administrert intravenøst en gang hver 4. uke i 48 uker til pasienter med skjelettmetastaser.

Total clearance for ibandronsyre er lav med gjennomsnittsverdier i området 84-160 ml/min. Den renale clearance (ca. 60 ml/min hos friske postmenopausale kvinner) står for 50-60 % av total clearance, og er relatert til kreatininclearance. Forskjellen mellom total og renal clearance angir binding til benvev.

Utskillelsen via nyrene synes ikke å omfatte kjente transportsystemer for syrer og baser som er involvert i utskillelse av andre aktive substanser. I tillegg, hemmer ikke ibandronsyre de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og induserer ikke det hepatiske cytokrom P450-systemet hos rotter.

### *Farmakokinetikk i spesielle populasjoner*

#### *Kjønn*

Biotilgjengelighet og farmakokinetikk for ibandronsyre er lik for menn og kvinner.

#### *Rase*

Det er ikke vist klinisk relevante forskjeller mellom asiater og kaukasiere i farmakokinetikken for ibandronsyre. Det finnes få data for pasienter med afrikansk opprinnelse.

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Eksposering for ibandronsyre hos pasienter med varierende grad av nyresvikt er relatert til kreatininclearance (CL<sub>Cr</sub>). Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (gjennomsnittlig estimert CL<sub>Cr</sub>=21,2 ml/min) økte dosejustert gjennomsnittlig AUC<sub>0-24</sub> med 110 % sammenlignet med friske forsøkspersoner. Etter en enkeltdose på 6 mg administrert intravenøst (15 minutters infusjon) i den klinisk-farmakologiske studien WP18551, økte gjennomsnittlig AUC<sub>0-24</sub> med henholdsvis 14 % og 86 % hos pasienter med mild (gjennomsnittlig estimert CL<sub>Cr</sub>=68,1 ml/min) og moderat (gjennomsnittlig estimert CL<sub>Cr</sub>=41,2 ml/min) nyresvikt sammenlignet med friske forsøkspersoner (gjennomsnittlig estimert CL<sub>Cr</sub>=120 ml/min). Gjennomsnittlig C<sub>max</sub> var ikke økt hos pasienter med mild nyresvikt men økte med 12 % hos pasienter med moderat nyresvikt. Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CL<sub>Cr</sub> ≥50 og <80 ml/min). For pasienter med moderat (CL<sub>Cr</sub> ≥30 og <50 ml/min) eller alvorlig (CL<sub>Cr</sub> <30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon som får forebyggende behandling mot skjeletthendelser ved brystkreft og skjelettmetastaser, anbefales dosejustering (se pkt. 4.2).

#### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)*

Det finnes ingen farmakokinetiske data for ibandronsyre hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Leveren har ingen signifikant betydning for clearance av ibandronsyre, som ikke metaboliseres, men elimineres ved renal utskillelse og opptak i benvev. Det er derfor ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Da proteinbinding for ibandronsyre er ca. 87 % ved terapeutiske konsentrasjoner er det lite sannsynlig at hypoproteinemi ved alvorlig leversykdom fører til klinisk signifikant økning av fri plasmakonsentrasjon.

#### *Eldre (se pkt. 4.2)*

I en multivariasjonsanalyse ble ikke alder vist å være en faktor av betydning for noen av de farmakokinetiske parametre som ble studert. Da nyrefunksjonen reduseres med alderen, er dette den eneste faktoren som bør vurderes (se avsnitt for nedsatt nyrefunksjon).

#### *Pediatrik populasjon (se pkt 4.2 og pkt. 5.1)*

Det finnes ingen data for bruk av lasibon hos pasienter under 18 år.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Effekt i pre-kliniske studier er kun sett ved eksponering av høye doser langt over maksimal eksponering hos mennesker, hvilket indikerer liten relevans til klinisk bruk. Som for andre bisfosfonater, er nyren blitt identifisert som det primære målorgan for systemisk toksisitet.

#### *Mutagenitet/Karsinogenitet:*

Ingen indikasjon på karsinogent potensiale er observert. Genotoksitetstester viser ingen tegn på genetisk aktivitet for ibandronsyre.

#### *Reproduktiv toksisitet:*

Det var ingen tegn på en direkte fosterskadelig eller teratogen effekt av ibandronsyre hos rotter og kaniner behandlet intravenøst. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, besto fertilitetspåvirkningen av økt preimplantasjonstap ved doser på 1 mg/kg/dag og høyere. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre spermtelling ved doser på 0,3 og 1 mg/kg/dag, og reduserte fertiliteten hos hamndyr ved 1 mg/kg/dag og hos hunndyr ved 1,2 mg/kg/dag. Bivirkninger av ibandronsyre i retrospektive toksisitetstudier hos rotte, var som forventet for denne legemiddelgruppen (bisfosfonater). Disse inkluderer redusert antall implantasjonssteder, interferering med naturlig fødsel (dystocia), en økning av viscerale forandringer (pelvis renalis uretersyndrom) og tann-abnormaliteter hos første generasjon avkom hos rotter.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid  
Iseddik  
Natriumacetattrihydrat  
Vann til injeksjonsvæsker

### 6.2 Uforlikeligheter

For å unngå potensielle uforlikelighetsreaksjoner bør Iasibon konsentrat til infusjonsvæske kun fortynnes med isoton natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning.

Iasibon må ikke blandes med væsker som inneholder kalsium.

### 6.3 Holdbarhet

5 år. Etter rekonstituering: 24 timer.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Etter rekonstituering: Oppbevares ved 2°C – 8°C (i kjøleskap).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstidene og oppbevaringsbetingelsene før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2-8 °C, med mindre rekonstitueringen har funnet sted under kontrollerte og godkjente aseptiske betingelser.

### 6.6 Emballasje (type og innhold)

Iasibon 2 mg leveres i pakninger som inneholder 1 ampulle (4 ml type I glassampulle).

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Så lite som mulig av farmasøytiske midler bør spres i miljøet.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/659/004

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21 januar 2011  
Dato for siste fornyelse: 30 september 2015

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Iasibon 6 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Et hetteglass med 6 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 6 mg ibandronsyre (som natrium monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.  
Klar, fargeløs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Iasibon er indisert til voksne for

- Forebygging av skjelettforandringer (patologiske frakturer, benkomplikasjoner som krever radioterapi eller kirurgi) hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser
- Behandling av tumorindusert hyperkalsemi med eller uten metastaser

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Iasibon bør initieres av leger med erfaring i kreftbehandling.

#### Dosering

#### Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser

Anbefalt dose ved forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser er 6 mg intravenøst gitt hver 3.-4. uke. Dosen skal infunderes over minst 15 minutter.

Kortere infusjonstid (dvs. 15 minutter) skal kun brukes hos pasienter med normal eller lett redusert nyrefunksjon. Det finnes ikke data som beskriver bruk av kort infusjonstid hos pasienter med kreatininclearance under 50 ml/min. Forskrivere bør konsultere avsnittet *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon* (se pkt. 4.2) for anbefaling om dosering og administrasjon i denne pasientgruppen.

#### Behandling ved tumorindusert hyperkalsemi

Før behandling med Iasibon skal pasienten rehydreres adekvat med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Det må tas hensyn til graden av hyperkalsemi og tumortype. Pasienter med osteolytiske benmetastaser vil vanligvis ha behov for lavere doser enn pasienter med humoral hyperkalsemi. For de fleste pasienter med alvorlig hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium\*  $\geq 3$  mmol/l eller  $\geq 12$  mg/dl) er det tilstrekkelig med en engangsdose på 4 mg. For pasienter med moderat hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium  $< 3$  mmol/l eller  $< 12$  mg/dl) er 2 mg en effektiv dose. Høyeste dose brukt i kliniske utprøvinger var 6 mg, men denne dosen gir ingen ytterligere effekt.

\* Merk at albuminkorrigert serumkalsiumkonsentrasjoner beregnes som følger:

Albuminkorrigert serumkalsium (mmol/l) = serumkalsium (mmol/l) - [0,02 x albumin (g/l)] + 0,8

Eller  
Albuminkorrigert serumkalsium (mg/dl) = serumkalsium (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumin (g/dl)]

For å omregne albuminkorrigert serumkalsium fra mmol/l til mg/dl multipliserer man med 4.

I de fleste tilfeller kan et forhøyet serumkalsiumnivå reduseres til normalområdet i løpet av 7 dager. Mediantiden for tilbakefall (økning av serumalbuminkorrigert serumkalsium til over 3 mmol/l) var 18 - 19 dager for doser på 2 mg og 4 mg. Mediantiden for tilbakefall var 26 dager med en dose på 6 mg.

Et begrenset antall pasienter (50 pasienter) har fått en gjentatt infusjon for hyperkalsemi. Gjentatt behandling kan vurderes i tilfeller av tilbakevendende hyperkalsemi eller utilstrekkelig effekt.

Da utilsiktet intra-arteriell administrasjon av tilberedt løsning uttrykkelig ikke anbefales til dette formålet, og paravenøs administrasjon også kan føre til vevsskader, må forsiktighet utvises slik at Iasibon konsentrat til infusjonsvæsker administreres intravenøst.

Iasibon konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal administreres som en intravenøs infusjon over 2 timer.

#### Spesielle pasientgrupper

##### *Pasienter med redusert leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

##### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CLcr  $\geq$ 50 og  $<$ 80 ml/min). For pasienter med moderat (CLcr  $\geq$ 30 og  $<$ 50 ml/min) eller alvorlig (CLcr  $<$ 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon som får forebyggende behandling mot skjeletthendelser ved brystkreft og skjelettmastaser, bør følgende anbefalinger følges (se pkt. 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dosering / infusjonstid <sup>1</sup>	Infusjonsvolum <sup>2</sup>
$\geq$ 50 CLcr $<$ 80	6 mg / 15 minutter	100 ml
$\geq$ 30 CLcr $<$ 50	4 mg / 1 time	500 ml
$<$ 30	2 mg / 1 time	500 ml

<sup>1</sup> Administrering hver 3. til 4. uke

<sup>2</sup> 0,9 % natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning

En infusjonstid på 15 minutter er ikke studert hos cancer pasienter med kreatininclearance  $<$ 50 ml/min.

##### *Eldre (> 65 år)*

Ingen dosejustering er nødvendig. (se pkt. 5.2).

##### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Iasibon til barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2).

#### Administrasjonsmåte

Til intravenøs administrasjon.

Innholdet i hetteglasset skal brukes slik:

- Forebygging av skjelettforandringer – fortynnes med 100 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 100 ml 5 % glukoseoppløsning og infunderes over minst 15 minutter. Se også avsnitt om dosering over for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.
- Behandling av tumorindusert hyperkalsemi – fortynnes med 500 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 500 ml 5 % glukoseoppløsning, og infunderes over 2 timer.

Bare til engangsbruk. Kun klar oppløsning uten partikler må brukes.

Iasibon konsentrat til infusjonsvæske skal gis som intravenøs infusjon.

Forsiktighet må utvises slik at Iasibon konsentrat til infusjonsvæske ikke administreres via intra-arteriell eller paravenøs administrasjon, da dette kan føre til vevsskader.

### 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene. listet opp i pkt. 6.1
- Hypokalsemi

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Pasienter med forstyrrelser i ben- og mineralmetabolismen

Hypokalsemi og andre forstyrrelser i ben- og mineralmetabolismen, må være behandlet før behandlingsstart med Iasibon ved skjelettmetastaser.

Adekvat inntak av kalsium og vitamin D er viktig for alle pasienter. Pasienter som ikke får tilstrekkelig kalsium og/eller vitamin D via kosten, bør få tilskudd.

#### Anafylaktisk reaksjon/sjokk

Tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk, inkludert fatale hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Egnet medisinsk støtte og overvåkningstiltak bør være lett tilgjengelig når Iasibon intravenøs injeksjon administreres. Hvis anafylaktisk reaksjon eller andre alvorlige hypersensitivitets-/allergiske reaksjoner oppstår, avbryt injeksjonen umiddelbart og start med egnet behandling.

#### Osteonekrose i kjeven

Osteonekrose i kjeven (ONJ) har vært rapportert svært sjeldent ved bruk etter markedsføring, hos pasienter som får inbadronat i forbindelse med kreftbehandling (se pkt. 4.8).

Oppstart av behandlingen eller en ny kur med behandling skal utsettes hos pasienter med åpne bløtvevlesjoner i munnen som ikke er leget.

Hos pasienter med tilstedeværelse av risikofaktorer anbefales en tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risiko-vurdering før oppstart av behandlingen med ibandronat.

Følgende risikofaktorer skal vurderes når man skal evaluere en pasients risiko for å utvikle ONJ:

- Potensen av legemidlet som hemmer benresorpsjon (høyere risiko ved svært potente forbindelser), administrasjonsvei (høyere risiko ved parenteral administrering) og kumulativ dose av benresorpsjonsterapi
- Kreft, komorbiditet (f.eks anemi, koagulopati, infeksjon), røyking
- Samtidig behandling med andre legemidler: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogenese hemmere, strålebehandling av hode og nakke



- Dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, dårlig tilpassete tannproteser, tidligere tannsykdom, invasiv tannbehandling f.eks. tannekstraksjoner

Alle pasienter skal oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessige undersøkelser av tennene og umiddelbart rapportere eventuelle symptomer som tannvandrings og økt mobilitet, smerte eller hevelse eller sår som ikke leges eller pussdannelse under behandling med lasibon. Under behandling bør invasiv tannbehandling kun utføres etter nøye vurdering og unngås i tilknytning til lasibon-administrering.

Behandlingsplanen for de pasienter som utvikler ONJ, bør settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse innen ONJ. Midlertidig avbrudd av lasibon-behandlingen bør vurderes inntil tilstanden opphører og medvirkende risikofaktorer er redusert der det er mulig.

#### Osteonekrose i ytre øregang

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

#### Atypiske frakturer i lårbeinet

Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturere kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturere inntraff etter lite eller ingen forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i lår eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbeinsbrudd. Frakturere er ofte bilaterale; derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbeinsskafet. Det er blitt rapportert at disse frakturere heles dårlig. Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbeinet er tilrådelig i påvente av vurdering av pasienten, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

Ved behandling med bisfosfonater bør pasientene oppfordres til å si ifra hvis de opplever smerter i lår, hofta eller lyske, og enhver pasient med slike symptomer bør undersøkes med tanke på et ufullstendig lårbeinsbrudd.

#### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Resultater fra kliniske studier indikerer ikke redusert nyrefunksjon ved langtidsbehandling med lasibon. I henhold til individuell klinisk vurdering av pasienten, anbefales det likevel å kontrollere nyrefunksjon og serumverdier av kalsium, fosfat og magnesium hos pasienter som behandles med lasibon (se pkt. 4.2).

#### Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Doseanbefaling kan ikke gis til pasienter med alvorlig leverinsuffisiens, da kliniske data mangler (se pkt. 4.2).

#### Pasienter med nedsatt hjertefunksjon

Overhydrering bør unngås hos pasienter med risiko for hjertesvikt.

#### Pasienter med kjent hypersensitivitet overfor andre bisfosfonater

Forsiktighet må utvises hos pasienter med kjent hypersensitivitet overfor andre bisfosfonater.

#### Hjelpestoffer med kjent effekt

Lasibon inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ampulle, det vil si så godt som «natriumfritt».

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolske interaksjoner anses ikke sannsynlig, da ibandronsyre ikke hemmer de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og heller ikke er vist å indukere det hepatisk cytokrom P450-systemet hos rotter (se pkt. 5.2). Ibandronsyre elimineres kun via renal utskillelse og gjennomgår ingen biotransformasjon.

Forsiktighet må utvises når bisfosfonater gis sammen med aminoglykosider, siden begge substansene kan gi langvarig reduksjon av serumkalsiumnivået. Man bør også være oppmerksom på muligheten for samtidig hypomagnesemi.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av ibandronsyre hos gravide kvinner. Studier med rotter har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risiko hos mennesker er ukjent. Iasibon skal derfor ikke brukes under graviditet.

##### Amming

Det er ikke kjent om ibandronsyre utskilles i morsmelk. Studier med lakterende rotter har vist lave verdier av ibandronsyre i melken etter intravenøs administrasjon. Iasibon bør ikke brukes ved amming.

##### Fertilitet

Det finnes ikke effektdata for ibandronsyre hos mennesker. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, reduserte ibandronsyre fertilitet. I studier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre fertiliteten ved høye daglige doser (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på den farmakodynamiske og farmakokinetiske profilen og rapporterte bivirkninger, er det forventet at Iasibon har ingen eller ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De alvorligste bivirkningene som er rapportert er anafylaktisk reaksjon/sjokk, atypiske frakturer i lårbeinet, osteonekrose i kjeven og øyebetennelse (se avsnittet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" og pkt. 4.4).

Behandlingen av tumorindisert hyperkalsemi er oftest assosiert med økt kroppstemperatur. en senkning av kalsium i blodet under normalt nivå (hypokalsemi), er rapportert mindre hyppig. I de fleste tilfellene er en spesifikk behandling ikke nødvendig, og symptomene avtar etter noen timer/dager.

Ved forebygging av skjelettforandring hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser, er behandlingen oftest assosiert med asteni etterfulgt av økt kroppstemperatur og hodepine.

##### Bivirkningstabell

Tabell 1 viser bivirkninger fra pivotale fase III studier (Behandling av tumorindusert hyperkalsemi: 311 pasienter behandlet med ibandronsyre 2 mg eller 4 mg; Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser: 152 pasienter behandlet med ibandronsyre 6 mg), og fra erfaring etter markedsføring.

Bivirkningene er oppgitt i henhold til MedDRA organklassesystem og frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært

sjeldne ( $<1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe, er bivirkningene oppgitt etter avtagende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1 Bivirkninger rapportert ved intravenøs administrering av ibandronsyre**

<b>Organklasse-system</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Mindre vanlige</b>	<b>Sjeldne</b>	<b>Svært sjeldne</b>	<b>Ikke kjent</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	Infeksjon	Cystitt, vaginitt, oral candidiasis			
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>		Benign hudneoplasme			
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>		Anemi, bloddyskrasi			
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>				Hyper-sensitivitet †, bronkospasme†, angioødem, anafylaktisk reaksjon/sjokk †**	Astma eksaserbasjon
<b>Endokrine sykdommer</b>	Sykdom i biskjoldbrusk-kjertelen				
<b>Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer</b>	Hypokalsemi**	Hypofosfatemi			
<b>Psykiatriske lidelser</b>		Søvnforstyrrelse, angst, affektlabilitet			
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	Hodepine, svimmelhet, dysgeusia (nedsatt smakssans)	Cerbrovaskulær reaksjon, nerverotlesjon, amnesi, migrene, nevrergi, hypertoni, hyperestesi, cirkumorale parestesier, parosmi			
<b>Øyesykdommer</b>	Grå stær		Okular betennelse†**		
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>		Døvhets			
<b>Hjerte-sykdommer</b>	“Bundle branch block” (fortetning)	Myokardial iskemi, kardiiovaskulær reaksjon, palpitasjon			

<b>Organklasse-system</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Mindre vanlige</b>	<b>Sjeldne</b>	<b>Svært sjeldne</b>	<b>Ikke kjent</b>
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	Svelgbetennelse	Lungeødem, stridor			
<b>Gastro-intestinale sykdommer</b>	Diaré, oppkast, dyspepsi, gastrointestinal smerte, tannsykdom	Gastroenteritt, gastritt, munnsår, dysfagi, leppebetennelse			
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>		Gallestenslidelse			
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	Hudreaksjon, ekkymose	Utslett, alopecia		Stevens-Johnson syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitt†	
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	Osteoartritt, myalgi, artralgi, leddreaksjoner, bensmerter		Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet †	Osteonekrose i kjeven†**, Osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater)†	
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>		Urinretensjon,, renal cyste			
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>		Bekkensmerter			
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	Feber, influensaliknende sykdom**, periferisk ødem, asteni, tørste	Hypotermi			
<b>Undersøkelser</b>	Gamma-GT økning, kreatinøkning	Økning av alkalisk fosfatase i blod, vekt tap			
<b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b>		Overlast, smerte på injeksjonsstedet			

\*\*Se mer informasjon under

†Identifisert ved erfaring etter markedsføring.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Hypokalsemi

Redusert nyreekskresjon av kalsium kan etterfølges av et nedsatt nivå av serumfosfat. Dette krever ingen terapeutiske forholdsregler. Serumkalsiumnivået kan synke til hypokalsemiverdier.

#### Influensalignende sykdom

Et influensalignende syndrom som omfatter feber, frostrier smerter i ben og/eller muskler har forekommet. I de fleste tilfeller var der ikke påkrevd med spesifikk behandling, og symptomene ga seg etter et par timer/dager.

#### Osteonekrose i kjeven

Tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert, hovedsakelig hos kreftpasienter behandlet med legemidler som hemmer benresorpsjon, slik som ibandronsyre (se pkt. 4.4). For ibandronsyre er tilfeller av ONJ rapportert etter markedsføring.

#### Okular betennelse

Tilfeller av okular betennelse som betennelse i regnbuehinnen, episkleritt og skleritt er rapportert med ibandronsyre. I noen tilfeller, ble ikke disse bivirkningene borte før behandlingen med ibandronsyre ble avsluttet.

#### Anafylaktisk reaksjon/sjokk

Tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk, inkludert fatale hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er ingen erfaring med akutt forgiftning med lasibon konsentrat til infusjonsvæske. Siden både nyre og lever er vist å være målorganer i prekliniske toksisitetstudier med høye doser bør nyre- og leverfunksjonen overvåkes. Klinisk relevant hypokalsemi bør korrigeres ved intravenøs administrasjon av kalsiumglukonat.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: : Midler til behandling av bensykdommer, bisfosfonater, ATC-kode: M05B A 06

Ibandronsyre tilhører gruppen bisfosfonater med spesifikk virkning på ben. Grunnen til selektiv virkning på benvev er bisfosfonatenes høye affinitet til benmineraler. Bisfosfonater virker ved å hemme aktiviteten av osteoklastene, men den fullstendige virkningsmekanismen er ennå ikke kjent.

Det er vist *in vivo* at ibandronsyre hindrer eksperimentelt induisert nedbrytning av benvev, igangsett ved opphør av gonadefunksjonen, av retinoider, tumorer eller tumorekstrakt. Hemming av endogen benresorpsjon er også vist ved kinetiske studier med <sup>45</sup>Ca og gjennom frisetting av radioaktivt merket tetracyklin som først er blitt inkorporert i skjelettet.

Ved doser som er mye høyere enn de farmakologiske effektive doser, hadde ibandronsyre ingen effekt på benmineralisering.

Benresorpsjon som skyldes malign sykdom karakteriseres av usedvanlig høy benresorpsjon som ikke er i likevekt med tilstrekkelig bendannelse. Ibandronsyre hemmer selektivt osteoklastaktiviteten,

reducerer benresorpsjonen og reduserer dermed skjelettkomplikasjoner i forbindelse med malign sykdom.

#### Kliniske studier for behandling av tumorindusert hyperkalsemi

Kliniske studier med hyperkalsemi på grunn av malignitet viser at ibandronsyrens hemmende effekt på tumorindusert osteolyse, og spesielt på tumorindusert hyperkalsemi, er karakterisert ved reduksjon i serumkalsium og utskillelsen av kalsium i urinen.

Innenfor det anbefalte doseringsområde har kliniske studier vist følgende responsrater med respektive konfidensintervaller for pasienter med initial albuminkorrigert serumkalsium  $\geq 3,0$  mmol/l etter adekvat rehydrering:

Ibandronsyre dose	% av pasienter med respons	90 % konfidensintervall
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Mediantiden for å oppnå normalkalsemi var 4-7 dager for disse pasienter ved de angitte doser. Mediantiden for tilbakefall (tilbake til albuminkorrigert serumkalsium over 3,0 mmol/l) var 18-26 dager.

#### Kliniske studier for forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser

Kliniske studier hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser har vist at det er en doseavhengig hemmende effekt på osteolysen, uttrykt ved markører for benresorpsjon, og en doseavhengig effekt på skjelett-hendelser.

Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser med intravenøst Ibandronat 6 mg ble undersøkt i en randomisert placebo-kontrollert fase III studie som varte i 96 uker. Kvinnelige pasienter med brystkreft og radiologisk bekreftede skjelettmetastaser ble randomisert til å få placebo (158 pasienter) eller 6 mg Ibandronat (154 pasienter). Resultatene fra denne studien er oppsummert under.

#### *Primære endepunkter for effekt*

Det primære endepunkt i studien var "skeletal morbidity period rate (SMPR)". Dette var et sammensatt endepunkt hvor følgende skjelett-relaterte hendelser ("skeletal related events (SREs)") inngår som under-komponenter:

- radioterapi på benvev for behandling av frakturer/ truende frakturer
- benkirurgi for behandling av frakturer
- vertebrale frakturer
- ikke-vertebrale frakturer

Analysen av SMPR var tidsjustert og tok i betraktning at en eller flere hendelser som oppstod i en enkelt 12 ukers periode muligens kunne være relaterte. Flere hendelser ble derfor kun telt en gang for analysen. Data fra denne studien viser en signifikant bedre effekt av Ibandronat 6 mg intravenøst i forhold til placebo, ved reduksjon i SREs målt ved tidsjustert SMPR ( $p = 0,004$ ). Antallet SREs ble også signifikant redusert med Ibandronat 6 mg og det var 40 % redusert risiko for SREs i forhold til placebo (relativ risiko 0,6,  $p = 0,003$ ). Effekt-resultatene er oppsummert i tabell 2.

**Tabell 2 Effekresultater (pasienter med brystkreft med skjelettmetastaser)**

	Alle skjelettrelaterte hendelser (SREs)		
	Placebo n=158	Ibandronat 6 mg n=154	p-verdi

SMPR (per pasientår)	1,48	1,19	p=0,004
Antall hendelser (per pasient)	3,64	2,65	p=0,025
SRE relativ risiko	-	0,60	p=0,003

#### *Sekundære endepunkter for effekt*

En statistisk signifikant bedring av bensmerte-score ble vist for intravenøst Ibandronat 6 mg i forhold til placebo. Reduksjonen av smerte lå konstant lavere enn utgangsverdien gjennom hele studien, og ble fulgt av en signifikant redusert bruk av analgetika. For pasienter behandlet med Ibandronat var redusert livskvalitet signifikant lavere sammenlignet med placebo. En oppsummering i tabellform av disse sekundære effektresultatene er presentert i tabell 3.

**Tabell 3 Sekundære effektresultater (pasienter med brystkreft med skjelettmetastaser)**

	Placebo n=158	Ibandronat 6 mg n=154	p-verdi
Bensmerter *	0,21	-0,28	p<0,001
Bruk av analgetika *	0,90	0,51	p=0,083
Livskvalitet *	-45,4	-10,3	p=0,004

\* Gjennomsnittlig endring fra utgangspunkt til siste vurdering.

Det var en markert nedgang av benresorpsjonsmarkører i urin (pyridinolin og deoxypyridinolin) hos pasienter behandlet med Ibandronat; reduksjonen var statistisk signifikant sammenlignet med placebo.

I en studie med 130 pasienter med metastatisk brystkreft ble sikkerheten ved infusjon av Ibandronat over 15 minutter og 1 time sammenlignet. Det ble ikke observert noen forskjell i nyrefunksjonsparametre. Total bivirkningsprofil for ibandronsyre ved infusjon over 15 minutter var i overensstemmelse med kjent bivirkningsprofil når infusjonen gis over lengre tid og ingen nye sikkerhetsaspekter ble identifisert som relatert til bruk av 15 minutters infusjonstid.

En infusjonstid på 15 minutter er ikke studert hos cancer pasienter med kreatininclearance <50 ml/min.

#### *Pediatrik populasjon (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2)*

Sikkerhet og effekt av Iasibon til barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Etter 2 timers infusjon av 2, 4 og 6 mg ibandronsyre er de farmakokinetiske parametre proporsjonale med dosen.

#### *Distribusjon*

Etter initial systemisk eksponering bindes ibandronsyre raskt til benvev, eller utskilles via urin. Tilsynelatende terminalt distribusjonsvolum hos mennesker er minst 90 l og mengden av dosen som når benmassen er beregnet å være 40-50 % av dosen som når systemisk sirkulasjon. Proteinbinding i humanplasma er ca. 87 % ved terapeutiske konsentrasjoner, og interaksjoner med andre legemidler ved fortregning er derfor lite sannsynlig.

#### *Biotransformasjon*

Det er ingen ting som tyder på at ibandronsyre metaboliseres i dyr eller mennesker.



### *Eliminasjon*

Variasjonen i observerte halveringstider er stor og avhenger av dosering og målemetodens sensitivitet, men terminal halveringstid ligger vanligvis i området 10-60 timer. Tidlige plasmanivåer faller likevel raskt, og når 10 % av toppverdiene innen 3 og 8 timer etter henholdsvis intravenøs eller oral administrasjon. Det ble ikke vist systemisk akkumulering da ibandronsyre ble administrert intravenøst en gang hver 4. uke i 48 uker til pasienter med skjelettmetastaser.

Total clearance for ibandronsyre er lav med gjennomsnittsverdier i området 84-160 ml/min. Den renale clearance (ca. 60 ml/min hos friske postmenopausale kvinner) står for 50-60 % av total clearance, og er relatert til kreatininclearance. Forskjellen mellom total og renal clearance angir binding til benvev.

Utskillelsen via nyrene synes ikke å omfatte kjente transportsystemer for syrer og baser som er involvert i utskillelse av andre aktive substanser. I tillegg, hemmer ikke ibandronsyre de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og induserer ikke det hepatiske cytokrom P450-systemet hos rotter.

### *Farmakokinetikk i spesielle populasjoner*

#### *Kjønn*

Biotilgjengelighet og farmakokinetikk for ibandronsyre er lik for menn og kvinner.

#### *Rase*

Det er ikke vist klinisk relevante forskjeller mellom asiater og kaukasiere i farmakokinetikken for ibandronsyre. Det finnes få data for pasienter med afrikansk opprinnelse.

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Eksposering for ibandronsyre hos pasienter med varierende grad av nyresvikt er relatert til kreatininclearance (CL<sub>Cr</sub>). Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (gjennomsnittlig estimert CL<sub>Cr</sub>=21,2 ml/min) økte dosejustert gjennomsnittlig AUC<sub>0-24</sub> med 110 % sammenlignet med friske forsøkspersoner. Etter en enkeltdose på 6 mg administrert intravenøst (15 minutters infusjon) i den klinisk-farmakologiske studien WP18551, økte gjennomsnittlig AUC<sub>0-24</sub> med henholdsvis 14 % og 86 % hos pasienter med mild (gjennomsnittlig estimert CL<sub>Cr</sub>=68,1 ml/min) og moderat (gjennomsnittlig estimert CL<sub>Cr</sub>=41,2 ml/min) nyresvikt sammenlignet med friske forsøkspersoner (gjennomsnittlig estimert CL<sub>Cr</sub>=120 ml/min). Gjennomsnittlig C<sub>max</sub> var ikke økt hos pasienter med mild nyresvikt men økte med 12 % hos pasienter med moderat nyresvikt. Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CL<sub>Cr</sub> ≥50 og <80 ml/min). For pasienter med moderat (CL<sub>Cr</sub> ≥30 og <50 ml/min) eller alvorlig (CL<sub>Cr</sub> <30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon som får forebyggende behandling mot skjeletthendelser ved brystkreft og skjelettmetastaser, anbefales dosejustering (se pkt. 4.2).

#### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)*

Det finnes ingen farmakokinetiske data for ibandronsyre hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Leveren har ingen signifikant betydning for clearance av ibandronsyre, som ikke metaboliseres, men elimineres ved renal utskillelse og opptak i benvev. Det er derfor ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Da proteinbinding for ibandronsyre er ca. 87 % ved terapeutiske konsentrasjoner er det lite sannsynlig at hypoproteinemi ved alvorlig leversykdom fører til klinisk signifikant økning av fri plasmakonsentrasjon.

#### *Eldre (se pkt. 4.2)*

I en multivariasjonsanalyse ble ikke alder vist å være en faktor av betydning for noen av de farmakokinetiske parametre som ble studert. Da nyrefunksjonen reduseres med alderen, er dette den eneste faktoren som bør vurderes (se avsnitt for nedsatt nyrefunksjon).

#### *Pediatrik populasjon (se pkt 4.2 og pkt. 5.1)*

Det finnes ingen data for bruk av lasibon hos pasienter under 18 år.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Effekt i pre-kliniske studier er kun sett ved eksponering av høye doser langt over maksimal eksponering hos mennesker, hvilket indikerer liten relevans til klinisk bruk. Som for andre bisfosfonater, er nyren blitt identifisert som det primære målorgan for systemisk toksisitet.

#### *Mutagenitet/Karsinogenitet:*

Ingen indikasjon på karsinogent potensiale er observert. Genotoksisitetstester viser ingen tegn på genetisk aktivitet for ibandronsyre.

#### *Reproduktiv toksisitet:*

Det var ingen tegn på en direkte fosterskadelig eller teratogen effekt av ibandronsyre hos rotter og kaniner behandlet intravenøst. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, besto fertilitetspåvirkningen av økt preimplantasjonstap ved doser på 1 mg/kg/dag og høyere. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre spermtelling ved doser på 0,3 og 1 mg/kg/dag, og reduserte fertiliteten hos hamndyr ved 1 mg/kg/dag og hos hunndyr ved 1,2 mg/kg/dag. Bivirkninger av ibandronsyre i retrospektive toksisitetsstudier hos rotte, var som forventet for denne legemiddelgruppen (bisfosfonater). Disse inkluderer redusert antall implantasjonssteder, interferering med naturlig fødsel (dystocia), en økning av viscerale forandringer (pelvis renalis uretersyndrom) og tann-abnormaliteter hos første generasjon avkom hos rotter.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Natriumklorid  
Iseddik  
Natriumacetattrihydrat  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

For å unngå potensielle uforlikelighetsreaksjoner bør Iasibon konsentrat til infusjonsvæske kun fortynnes med isoton natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning.

Iasibon må ikke blandes med væsker som inneholder kalsium.

### **6.3 Holdbarhet**

5 år. Etter rekonstituering: 24 timer.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Etter rekonstituering: Oppbevares ved 2°C – 8°C (i kjøleskap).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstidene og oppbevaringsbetingelsene før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2-8 °C, med mindre rekonstitueringen har funnet sted under kontrollerte og godkjente aseptiske betingelser.

### **6.7 Emballasje (type og innhold)**

Iasibon 6 mg leveres i pakninger som inneholder 1, 5 og 10 hetteglass (9 ml type I hetteglass med en bromobutylgummipropp).

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21 januar 2011  
Dato for siste fornyelse: 30 september 2015

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Iasibon 50 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg ibandronsyre (som -natrium-monohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Inneholder 0,86 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Hvite, runde, bikonvekse tabletter.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Iasibon er indisert for forebygging av skjelettforandringer (patologiske frakturer, benkomplikasjoner som krever radioterapi eller kirurgi) hos voksne pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Iasibon bør initieres av leger med erfaring i kreftbehandling.

#### Dosering

Anbefalt dose er en 50 mg filmdrasjert tablett daglig.

#### Spesielle pasientgrupper

##### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

##### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{Cr} \geq 50$  og  $< 80$  ml/min).

For pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{Cr} \geq 30$  og  $< 50$  ml/min) anbefales dosejustering til én 50 mg filmdrasjert tablett annenhver dag (se pkt. 5.2).

For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min) er anbefalt dose én 50 mg filmdrasjert tablett én gang i uken. Se doseringsanvisning over.

##### *Eldre (> 65 år)*

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

##### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Iasibon til barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2).

### Administrasjonsmåte

Til peroral bruk.

Iasibon tabletter skal tas fastende fra kvelden før (minst 6 timer) og før dagens første inntak av mat eller drikke. Likeledes skal andre legemidler og tilskudd (inkludert kalsium) unngås før inntak av Iasibon tabletter. Fastetiden skal fortsette i minst 30 minutter etter at tablettene er tatt. Vann kan til enhver tid drikkes under Iasibon behandling (se pkt. 4.5). Vann med høy konsentrasjon av kalsium bør ikke brukes. Hvis det er en bekymring for mulig høye kalsiumnivåer i kranvannet (hardt vann), anbefales det å bruke flaskevann med lavt innhold av mineraler.

- Tablettene skal svelges hele sammen med et fullt glass vann (180 til 240 ml), mens pasienten sitter eller står oppreist.
- Pasienten bør ikke legge seg ned før tidligst 60 minutter etter inntak av Iasibon.
- Pasienten skal ikke tygge, suge eller knuse tablettene, på grunn av fare for sårddannelser i munnhule og svelg.
- Kun vann skal tas sammen med Iasibon.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor ibandronsyre eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Hypokalsemi
- Abnormaliteter i øsofagus som medfører forsinket tømming fra øsofagus, slik som striktur eller akalasi
- Manglende evne til å stå eller sitte oppreist i minst 60 minutter

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Pasienter med forstyrrelser i ben- og mineralmetabolismen

Hypokalsemi og andre forstyrrelser i ben- og mineralmetabolismen, må være behandlet før behandlingsstart med Iasibon. Tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D er viktig for alle pasienter. Pasienter som ikke får tilstrekkelig kalsium og/eller vitamin D via kosten, bør få tilskudd.

#### Gastrointestinal irritasjon

Oralt administrerte bisfosfonater kan forårsake lokal irritasjon av slimhinnene i øvre gastrointestinaltraktus. På grunn av mulighet for irritasjon og forverring av den underliggende sykdommen, skal forsiktighet utvises når Iasibon gis til pasienter med aktive problemer i øvre gastrointestinaltraktus (f.eks. Barretts øsofagus, dysfagi eller andre sykdommer i øsofagus, gastritt, duodenitt eller magesår).

Hos pasienter som får behandling med orale bisfosfonater, har det blitt rapportert bivirkninger som øsofagitt, sår og erosjoner i øsofagus, av og til alvorlige og som krever sykehusinnleggelse, og i sjeldne tilfeller med blødning eller etterfulgt av øsofagusstriktur eller -perforasjon. Risikoen for alvorlige bivirkninger i øsofagus ser ut til å være større hos pasienter som ikke overholder doseringsinstruksjonene og/eller som fortsetter å ta orale bisfosfonater etter at de har fått symptomer som gir mistanke om øsofagusirritasjon. Pasientene skal utvise særlig forsiktighet og være i stand til å overholde doseringsinstruksjonene (se pkt. 4.2).

Leger skal være oppmerksomme på tegn og symptomer på en mulig øsofagusreaksjon, og pasientene skal få beskjed om å seponere Iasibon og oppsøke legehjelp dersom de utvikler dysfagi, odynofagi, retrosternal smerte eller nyoppstått eller forverret halsbrann.

Økt risiko ble ikke observert i kontrollerte, kliniske studier, men det er rapportert mage- og duodenalsår ved bruk av orale bisfosfonater etter markedsføring, i noen tilfeller alvorlige og med komplikasjoner.

#### Acetylsalisylsyre og NSAIDs

Da acetylsalisylsyre, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og bisfosfonater er assosiert med gastrointestinal irritasjon, må det utvises forsiktighet når de brukes sammen.

#### Osteonekrose i kjeven

Osteonekrose i kjeven (ONJ) har vært rapportert svært sjeldent ved bruk etter markedsføring, hos pasienter som får inbadronat i forbindelse med kreftbehandling (se pkt. 4.8).

Oppstart av behandlingen eller en ny kur med behandling skal utsettes hos pasienter med åpne bløtvevlesjoner i munnen som ikke er leget.

Hos pasienter med tilstedeværelse av risikofaktorer anbefales en tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risiko-vurdering før oppstart av behandlingen med ibandronat.

Følgende risikofaktorer skal vurderes når man skal evaluere en pasients risiko for å utvikle ONJ:

- Potensen av legemidlet som hemmer benresorpsjon (høyere risiko ved svært potente forbindelser), administrasjonsvei (høyere risiko ved parenteral administrering) og kumulativ dose av benresorpsjonsterapi
- Kreft, komorbiditet (f.eks anemi, koagulopati, infeksjon), røyking
- Samtidig behandling med andre legemidler: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogenese hemmere, strålebehandling av hode og nakke
- Dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, dårlig tilpassete tannproteser, tidligere tannsykdom, invasiv tannbehandling f.eks. tannekstraksjoner

Alle pasienter skal oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessige undersøkelser av tennene og umiddelbart rapportere eventuelle symptomer som tannvandringer og økt mobilitet, smerte eller hevelse eller sår som ikke leges eller pussdannelse under behandling med Iasibon. Under behandling bør invasiv tannbehandling kun utføres etter nøye vurdering og unngås i tilknytning til Iasibon-administrering.

Behandlingsplanen for de pasienter som utvikler ONJ, bør settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse innen ONJ. Midlertidig avbrudd av Iasibon-behandlingen bør vurderes inntil tilstanden opphører og medvirkende risikofaktorer er redusert der det er mulig.

#### Osteonekrose i ytre øregang

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

#### Atypiske frakturer i lårbeinet

Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafyse i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturane kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturane inntraff etter lite eller ingen forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i lår eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbeinsbrudd. Frakturane er ofte bilaterale; derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbeinsskaffet. Det er blitt rapportert at disse frakturane heles dårlig. Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbeinet er tilrådelig i påvente av vurdering av pasienten, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

Ved behandling med bisfosfonater bør pasientene oppfordres til å si ifra hvis de opplever smerter i lår, hofta eller lyske, og enhver pasient med slike symptomer bør undersøkes med tanke på et ufullstendig lårbeinsbrudd.

#### Nyrefunksjon

Kliniske studier har ikke vist redusert nyrefunksjon ved langtidsbehandling med Iasibon. I henhold til individuell klinisk vurdering av pasienten, anbefales det likevel å kontrollere nyrefunksjon og serumverdier av kalsium, fosfat og magnesium hos pasienter som behandles med Iasibon.

#### Sjeldne arvelige problemer

Iasibon tablett inneholder laktose og bør ikke gis til pasienter med sjelden arvelig galaktose intoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon.

#### Pasienter med kjent hypersensitivitet overfor andre bisfosfonater

Forsiktighet må utvises hos pasienter med kjent hypersensitivitet overfor andre bisfosfonater.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Interaksjoner mellom legemiddel og mat

Produkter som inneholder kalsium eller andre multivalente kationer (som aluminium, magnesium, jern), inkludert melk og mat, kan påvirke absorpsjonen av Iasibon tablett. Slike produkter, inkludert mat, må derfor tas minst 30 minutter etter oralt inntak av Iasibon.

Biotilgjengelighet var redusert med ca. 75 % da Iasibon tablett ble administrert 2 timer etter et standardmåltid. Det er derfor anbefalt at pasientene skal faste over natten (minst 6 timer) før inntak av Iasibon, og fortsette fasten i minst 30 minutter etter at dosen er tatt (se pkt. 4.2).

#### Interaksjoner med andre legemidler

Metabolske interaksjoner anses ikke sannsynlig, da ibandronsyre ikke hemmer de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og heller ikke er vist å indusere det hepatisk cytokrom P450-systemet hos rotter (se pkt. 5.2). Ibandronsyre elimineres kun via renal utskillelse og gjennomgår ingen biotransformasjon.

#### H<sub>2</sub>-antagonister eller andre legemidler som øker pH i mavesekken

Hos friske frivillige menn og postmenopausale kvinner, ga intravenøs ranitidin en økning av biotilgjengeligheten for ibandronsyre på ca 20 % (noe som er innenfor normalverdi av biotilgjengeligheten for ibandronsyre), trolig som et resultat av redusert surhetsgrad i magesekken. Det anses likevel ikke nødvendig med dosejustering når Iasibon administreres med H<sub>2</sub>-antagonister eller andre legemidler som øker pH i mavesekken.

#### Acetylsalisylsyre og NSAIDs

Siden acetylsalisylsyre, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og bisfosfonater er forbundet med gastrointestinal irritasjon, må det utvises forsiktighet når de brukes sammen (se pkt. 4.4).

#### Aminoglykosider

Forsiktighet bør utvises når bisfosfonater administreres med aminoglykosider, da begge substansene kan senke serumkalsiumnivå i forlengede perioder. Man bør også være oppmerksom på mulig samtidig hypomagnesemi.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data angående bruk av ibandronsyre hos gravide kvinner. Dyrestudier på rotter har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risiko hos mennesker er ukjent. Iasibon skal derfor ikke brukes under graviditet.

### Amming

Det er ikke kjent om ibandronsyre utskilles i morsmelk. Studier med diegivende rotter har vist lave verdier av ibandronsyre i melken etter intravenøs administrasjon. Iasibon bør ikke brukes ved amming.

### Fertilitet

Det finnes ikke effektdata for ibandronsyre hos mennesker. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, reduserte ibandronsyre fertilitet. I studier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre fertiliteten ved høye daglige doser (se pkt. 5.3).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på den farmakodynamiske og farmakokinetiske profilen og rapporterte bivirkninger, er det forventet at Iasibon har ingen eller ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De alvorligste bivirkningene som er rapportert er anafylaktisk reaksjon/sjokk, atypiske frakturer i lårbeinet, osteonekrose i kjeven, gastrointestinal irritasjon og øyebetennelse (se avsnittet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" og pkt. 4.4). Behandling var hyppigst assosiert med en senkning av kalsium i blodet til under normalt nivå (hypokalsemi), etterfulgt av dyspepsi.

### Bivirkningstabell

Tabell 1 viser bivirkninger fra 2 pivotale fase III studier (Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser: 286 pasienter behandlet med Iasibon 50 mg administrert oralt), og fra erfaring etter markedsføring.

Bivirkningene er oppgitt i henhold til MedDRA organklasser og frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe, er bivirkningene oppgitt etter avtagende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1 Bivirkninger rapportert ved oral administrering av ibandronsyre**

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi			
Forstyrrelser i immunsystemet				Hyper-sensitivitet, bronkospasme †, anafylaktisk reaksjon/sjokk†*	Astma eksaserbasjon
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	Hypokalsemi**				
Nevrologiske sykdommer		Paraestesi, dysguesi (nedsatt smakssans)			
Øyesykdommer			Okular betennelse†**		



Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<b>Gastro-intestinale sykdommer</b>	Øsofagitt, abdominal smerte, dyspepsi, kvalme	Blødning, sår på tolvfingertarmen, gastritt, dysfagi, munntørhet			
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>		Kløe		Stevens-Johnson syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitt†	
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>			Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet	Osteonekrose i kjeven†**, Osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater)†	
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>					
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	Asteni	Brystmerter, influensalignende sykdom, utilpasshet, smerter			
<b>Undersøkelser</b>		Økning av paratyroidhormon i blod			

\*\*Se mer informasjon under

†Identifisert ved erfaring etter markedsføring.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Hypokalsemi

Redusert nyreekskresjon av kalsium kan etterfølges av et nedsatt nivå av serumfosfat. Dette krever ingen terapeutiske forholdsregler. Serumkalsiumnivået kan synke til hypokalsemiverdier.

#### Osteonekrose i kjeven

Tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert, hovedsakelig hos kreftpasienter behandlet med legemidler som hemmer benresorpsjon, slik som ibandronsyre (se pkt. 4.4). For ibandronsyre er tilfeller av ONJ rapportert etter markedsføring.

#### Okular betennelse

Tilfeller av okular betennelse som betennelse i regnbuehinnen, episkleritt og skleritt er rapportert med ibandronsyre. I noen tilfeller, ble ikke disse bivirkningene borte før behandlingen med ibandronsyre ble avsluttet.

#### Anafylaktisk reaksjon/sjokk

Tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk, inkludert fatale hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## 4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk informasjon om behandling av overdosering med Iasibon. Oral overdosering kan imidlertid føre til bivirkninger i øvre gastrointestinaltraktus, som urolig mage, halsbrann, øsofagitt, gastritt eller ulcer. Melk eller antacida bør gis for å binde Iasibon. På grunn av risiko for øsofagal irritasjon, bør ikke brekninger fremkalles og pasienten bør forbli stående oppreist.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av bensykdommer, bisfosfonater, ATC-kode: M05B A 06

Ibandronsyre tilhører gruppen bisfosfonater med spesifikk effekt på ben. Grunnen til selektiv effekt på benvev er bisfosfonatenes høye affinitet til benminerale. Bisfosfonater virker ved å hemme aktiviteten av osteoklastene, men den fullstendige virkningsmekanismen er ennå ikke kjent.

Det er vist *in vivo* at ibandronsyre hindrer eksperimentelt induisert nedbrytning av benvev, igangsatt ved opphør av gonadefunksjonen, av retinoider, tumorer eller tumorekstrakt. Hemming av endogen benresorpsjon er også påvist ved kinetiske studier med <sup>45</sup>Ca og gjennom frisetting av radioaktivt merket tetracyclin som først er blitt inkorporert i skjelettet.

Ved doser som er mye høyere enn de farmakologisk effektive dosene, hadde ibandronsyre ingen effekt på benmineralisering.

Benresorpsjon som skyldes malign sykdom karakteriseres ved usedvanlig høy benresorpsjon som ikke er i likevekt med tilstrekkelig bendannelse. Ibandronsyre hemmer selektivt osteoklastaktiviteten, reduserer benresorpsjonen og reduserer dermed skjelettkomplikasjoner i forbindelse med malign sykdom.

Kliniske studier hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser har vist at det er en doseavhengig hemmende effekt på osteolysen, uttrykt ved markører for benresorpsjon, og en doseavhengig effekt på skjeletthendelser.

Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser med Ibandronat 50 mg tabletter ble undersøkt i to randomiserte placebo-kontrollerte fase III studier som varte i 96 uker. Kvinnelige pasienter med brystkreft og radiologisk bekreftede skjelettmetastaser ble randomisert til å få placebo (277 pasienter) eller 50 mg Ibandronat (287 pasienter). Resultatene fra disse studiene er oppsummert under.

#### *Primære endepunkter for effekt*

Det primære endepunkt i disse studiene var grad av "skeletal morbidity period rate (SMPR)". Dette var et sammensatt endepunkt hvor følgende skjelett-relaterte hendelser ("skeletal related events (SREs)") inngår som under-komponenter:

- radioterapi på benvev for behandling av frakturer/ truende frakturer
- benkirurgi for behandling av frakturer
- vertebrale frakturer

- ikke-vertebrale frakturer

Analysen av SMPR var tidsjustert og tok i betraktning at en eller flere hendelser som oppstod i en enkelt 12 ukers periode muligens kunne være relaterte. Flere hendelser ble derfor kun telt en gang for analysen i enhver gitt 12 ukers periode. Oppsamlede data fra disse studiene viser en signifikant bedre effekt av Ibandronat 50 mg oralt i forhold til placebo, ved reduksjon i SREs målt ved SMPR ( $p = 0,041$ ). Det var også 38 % redusert risiko for utvikling av en SRE for pasienter behandlet med Ibandronat sammenlignet med placebo (relativ risiko 0,62,  $p=0,003$ ). Effekteresultatene er oppsummert i tabell 2.

**Tabell 2. Effekteresultater (pasienter med brystkreft med skjelettmetastaser)**

	Alle skjelettrelaterte hendelser (SREs)		
	Placebo n=277	Ibandronat 50 mg n=287	p-verdi
SMPR (per pasientår)	1,15	0,99	$p=0,041$
SRE relativ risiko	-	0,62	$p=0,003$

#### *Sekundære endepunkter for effekt*

En statistisk signifikant bedring av bensmerte-score ble vist for Ibandronat 50 mg i forhold til placebo. Reduksjonen av smerte lå konstant lavere enn utgangsverdien gjennom hele studien, og ble fulgt av en signifikant redusert bruk av analgetika sammenlignet med placebo. For pasienter behandlet med Ibandronat var svekkelse av livskvalitet og WHO standard for yteevne signifikant lavere sammenlignet med placebo. Konsentrasjon av markør for benresorpsjon, CTx (C-terminal telopeptid frigitt fra type I kollagen) i urin, var signifikant redusert hos Ibandronat-gruppen i forhold til placebo-gruppen. Reduksjon av CTx nivåene i urin korrelerte signifikant med primært endepunkt for effekt, SMPR (Kendall-tau-b ( $p<0,001$ )). En oppsummering av de sekundære effekteresultatene er presentert i tabell 3.

**Tabell 3. Sekundære effekteresultater (pasienter med brystkreft med skjelettmetastaser)**

	Placebo n=277	Ibandronat 50 mg n=287	p-verdi
Bensmerter *	0,20	-0,10	$p=0,001$
Bruk av analgetika *	0,85	0,60	$p=0,019$
Livskvalitet *	-26,8	-8,3	$p=0,032$
WHO standard for yteevne *	0,54	0,33	$p=0,008$
CTx i urin **	10,95	-77,32	$p=0,001$

\* Gjennomsnittlig endring fra utgangspunkt til siste vurdering.

\*\* Median endring fra utgangspunkt til siste vurdering.

#### *Pediatrik populasjon (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2)*

Sikkerhet og effekt av lasibon til barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### *Absorpsjon*

Absorpsjon av ibandronsyre skjer hurtig i øvre gastrointestinale traktus etter oral administrasjon. Maksimal plasmakonsentrasjon ble nådd innen 0,5 til 2 timer (median 1 time) på fastende mage, og absolutt biotilgjengelighet var ca. 0,6 %. Absorbert mengde reduseres ved samtidig inntak av mat eller drikkevarer (annet enn vann). Biotilgjengelighet reduseres med ca. 90 % når ibandronsyre tas sammen med en standardfrokost, sammenlignet med biotilgjengelighet som vises når det tas fastende. Ved inntak 30 minutter før måltid, er reduksjonen av biotilgjengelighet ca 30 %. Det er ingen relevant reduksjon av biotilgjengelighet når ibandronsyre tas 60 minutter før måltid.

Biotilgjengelighet ble redusert med ca. 75 % når Iasibon tablettene ble administrert 2 timer etter et standardmåltid. Det er derfor anbefalt at tablettene bør tas på fastende mage (minst 6 timer etter siste måltid kvelden før) og fastetiden skal fortsette i minst 30 minutter etter at tablettene er tatt (se pkt. 4.2).

### *Distribusjon*

Etter initial systemisk eksponering bindes ibandronsyre raskt til benvev, eller utskilles via urin. Tilsynelatende terminalt distribusjonsvolum hos mennesker er minst 90 L og mengden av dosen som når benmassen er beregnet å være 40-50 % av dosen som når systemisk sirkulasjon. Proteinbinding i humanplasma er ca. 87 % ved terapeutiske konsentrasjoner, og interaksjoner med andre legemidler ved fortregning er derfor lite sannsynlig.

### *Biotransformasjon*

Det er ingen ting som tyder på at ibandronsyre metaboliseres i dyr eller mennesker.

### *Eliminasjon*

Absorbert mengde av ibandronsyre fjernes fra sirkulasjonen via benabsorpsjon (beregnet til å være 40-50 %) og resten utskilles uendret via nyrene. Uabsorbert fraksjon av ibandronsyre utskilles uendret via avføringen.

Variasjonen i observerte halveringstider er stor og avhenger av dosering og målemetodens sensitivitet, men terminal halveringstid ligger vanligvis i området 10-60 timer. Tidlige plasmanivåer faller likevel raskt og når 10 % av toppverdiene innen 3 og 8 timer etter henholdsvis intravenøs eller oral administrasjon.

Total clearance for ibandronsyre er lav med gjennomsnittsverdier i området 84-160 ml/min. Den renale clearance (ca 60 ml/min hos friske postmenopausale kvinner) står for 50-60 % av total clearance, og er relatert til kreatinin clearance. Forskjellen mellom total og renal clearance, angir binding til benvev.

Utskillelsen via nyrene synes ikke å omfatte kjente transportsystemer for syrer og baser som er involvert i utskillelse av andre aktive substanser. I tillegg, hemmer ikke ibandronsyre de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og induserer ikke det hepatiske cytokrom P450-systemet hos rotter.

### *Farmakokinetikk i spesielle populasjoner*

#### *Kjønn*

Biotilgjengelighet og farmakokinetikk for ibandronsyre er lik for menn og kvinner.

#### *Rase*

Det er ikke vist klinisk relevante forskjeller mellom asiater og kaukasiere i farmakokinetikken for ibandronsyre. Det finnes få data for pasienter med afrikansk opprinnelse.

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Eksponering for ibandronsyre hos pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, er relatert til kreatininclearance (CL<sub>Cr</sub>). Pasienter med alvorlig nyresvikt (CL<sub>Cr</sub> ≤ 30 ml/min) som daglig fikk 10 mg ibandronsyre oralt i 21 dager, hadde 2-3 ganger høyere plasmakonsentrasjoner i forhold til pasienter med normal nyrefunksjon (CL<sub>Cr</sub> ≥ 80 ml/min). Total clearance for ibandronsyre var redusert

til 44 ml/min hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med 129 ml/min hos personer med normal nyrefunksjon. Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{cr} \geq 50$  og  $< 80$  ml/min). For pasienter med moderat ( $CL_{cr} \geq 30$  og  $< 50$  ml/min) eller alvorlig ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) nedsatt nyrefunksjon anbefales dosejustering (se pkt. 4.2).

#### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)*

Det finnes ingen farmakokinetiske data for ibandronsyre hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Leveren har ingen signifikant betydning for clearance av ibandronsyre, som ikke metaboliseres men elimineres ved renal utskillelse og opptak i benvev. Det er derfor ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Da proteinbinding for ibandronsyre er ca. 87 % ved terapeutiske konsentrasjoner er det lite sannsynlig at hypoproteinemi ved alvorlig leversykdom fører til klinisk signifikant økning av fri plasmakonsentrasjon.

#### *Eldre (se pkt. 4.2)*

I en multivariasjonsanalyse ble ikke alder påvist å være en faktor av betydning for noen av de farmakokinetiske parametre som ble studert. Da nyrefunksjonen reduseres med alderen, er dette den eneste faktoren som bør vurderes (se avsnitt for nedsatt nyrefunksjon).

#### *Pediatrik populasjon (se pkt 4.2 og pkt. 5.1)*

Det finnes ingen data for bruk av lasibon hos pasienter under 18 år.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Effekt i prekliniske studier er kun sett ved eksponering av høye doser langt over maksimal eksponering hos mennesker, hvilket indikerer liten relevans til klinisk bruk. Som for andre bisfosfonater, er nyren blitt identifisert som det primære målorgan for systemisk toksisitet.

#### *Mutagenitet/Karsinogenitet:*

Ingen indikasjon på karsinogent potensiale er observert. Genotoksisitetstester viser ingen tegn på genetisk aktivitet for ibandronsyre.

#### *Reproduktiv toksisitet:*

Det var ingen tegn på en direkte fosterskadelig eller teratogen effekt av ibandronsyre hos rotter og kaniner behandlet intravenøst eller oralt. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, besto fertilitetspåvirkningen av økt preimplantasjonstap ved doser på 1 mg/kg/dag og høyere. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre spermtelling ved doser på 0,3 og 1 mg/kg/dag, og reduserte fertiliteten hos hannedyr ved 1 mg/kg/dag og hos hunndyr ved 1,2 mg/kg/dag. Bivirkninger av ibandronsyre i retrospektive toksisitetsstudier hos rotte, var som forventet for denne legemiddelgruppen (bisfosfonater). Disse inkluderer redusert antall implantasjonssteder, interferering med naturlig fødsel (dystocia), en økning av viscerale forandringer (pelvis renalis uretersyndrom) og tann-abnormaliteter hos første generasjon (F1) avkom hos rotter.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne:

Povidon  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Krysspovidon  
Maisstivelse, pregelatinisert  
Glyseroldibehenat  
Silika, kolloidal vannfri

#### Tablettdrasjering:

Laktosemonohydrat  
Makrogol 4000  
Hypromellose (E464)  
Titandioksid (E171)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

5 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Iasibon 50 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i Polyamid/Al/PVC – Aluminium blisterpakninger 3, 6, 9, 28 eller 84 tabletter, pakket i kartong.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overenstemmelse med lokale krav. Utslipp av legemidler i miljøet bør begrenses.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21 januar 2011

Dato for siste fornyelse: 30 september 2015

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

### ***Konsentrat til infusjonsvæske***

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Hellas

### ***Tablett, filmdrasjert***

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Hellas

og

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i URD-listen (Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.



En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## **OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**Ytterkartong**

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Iasibon 1 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
ibandronsyre

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En ampulle med 1 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 1 mg ibandronsyre (som natrium monohydrat).

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumklorid, iseddik, natriumacetattrihydrat og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
1 ampulle

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravenøs bruk, til infusjon etter fortynning

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Etter fortynning er infusjonsoppløsningen holdbar i 24 timer ved 2-8°C (i kjøleskap)

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/659/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Iasibon 1 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**Ampulle**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Iasibon 1 mg konsentrat til infusjonsvæske  
ibandronsyre  
i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 ml

**6. ANNET**

## **OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**Ytterkartong**

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Iasibon 2 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
ibandronsyre

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En ampulle med 2 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 2 mg ibandronsyre (som natrium monohydrat).

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumklorid, iseddik, natriumacetattrihydrat og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning 1 ampulle

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravenøs bruk, til infusjon etter fortyning

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Etter fortyning er infusjonsoppløsningen holdbar i 24 timer ved 2-8°C (i kjøleskap)

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/659/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Iasibon 2 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**Ampulle**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Iasibon 2 mg konsentrat til infusjonsvæske  
ibandronsyre  
i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

2 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****Ytterkartong****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Iasibon 6 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
ibandronsyre

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Et hetteglass med 6 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 6 mg ibandronsyre (som ibandronnatrium monohydrat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumklorid, iseddik, natriumacetattrihydrat og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass  
5 hetteglass  
10 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravenøs bruk, til infusjon etter fortykning.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Etter fortynning er infusjonsoppløsningen holdbar i 24 timer ved 2-8°C (i kjøleskap)

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Iasibon 6 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

Hetteglass

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Iasibon 6 mg konsentrat til infusjonsvæske  
ibandronsyre  
i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

6 ml

**6. ANNET**

## **OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

### **Ytterkartong**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Iasibon 50 mg tabletter, filmdrasjerte  
ibandronsyre

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg ibandronsyre (som natrium monohydrat).

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Tablettene inneholder også laktose. Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter  
3 filmdrasjerte tabletter  
6 filmdrasjerte tabletter  
9 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
84 filmdrasjerte tabletter

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Tablettene skal ikke suges, tygges eller knuses.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

#### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351, Attiki  
Hellas  
Tlf: +302106604300

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Iasibon 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**  
**Blisterfolie**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Iasibon 50 mg tabletter, filmdrasjerte  
ibandronsyre

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pharmathen S.A.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Man  
Tir  
Ons  
Tor  
Fre  
Lør  
Søn

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**



## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Iasibon 1 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ibandronsyre**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Iasibon er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du mottar Iasibon
3. Hvordan du mottar Iasibon
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Iasibon
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Iasibon er, og hva det brukes mot**

Iasibon inneholder virkestoffet ibandronsyre. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater.

Iasibon brukes til voksne og foreskrives til deg dersom du har brystkreft med spredning i benmassen (kalt "skjelettmetastaser")

- Det bidrar til å forebygge benbrudd (frakturer)
- Det bidrar til å forebygge andre benproblemer som kan trenge operasjon eller røntgenbehandling.

Iasibon kan også forskrives hvis du har forhøyet kalsiumnivå i blodet på grunn av en svulst.

Iasibon virker ved å redusere mengden kalsium som er tapt i benmassen din. Dette bidrar til å hindre at benmassen din blir svakere.

#### **2. Hva du må ta hensyn til før du mottar Iasibon**

##### **Bruk ikke få Iasibon**

- dersom du er allergisk overfor ibandronsyre eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har eller har hatt lavt nivå av kalsium i blodet.

Du skal ikke ha dette legemidlet hvis noe av det ovenfor gjelder deg. Hvis du ikke er sikker, snakk med lege eller apotek før du får Iasibon.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Etter markedsføring har en bivirkning som kalles osteonekrose i kjeven (ONJ) (benskade i kjeven) blitt rapportert svært sjelden hos pasienter som får ibandronat i forbindelse med behandling av kreft. ONJ kan også oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Det er viktig å forsøke å hindre utvikling av ONJ siden det er en smertefull tilstand som kan være vanskelig å behandle. For å redusere risikoen for å utvikle osteonekrose i kjeven, er det noen forholdsregler du bør ta.

Før du begynner behandlingen, fortell din lege/sykepleier (helsepersonell) dersom:

- du har problemer med munnen eller tennene som dårlig tannhelse, tannkjøtt sykdom, eller det er planlagt tanntrekking
- du ikke rutinemessig går til tannlegen eller det er lenge siden du har vært hos tannlegen
- du er en røyker (da dette kan øke risikoen for tannproblemer)
- du tidligere har vært behandlet med et bisfosfonat (brukt til å behandle eller forebygge skjelettlidelser)
- du bruker legemidler kalt kortikosteroider (for eksempel prednisolon eller deksametason)
- du har kreft.

Legen din kan be deg om å ta en tannundersøkelse før du starter behandling med Iasibon.

Under behandlingen bør du opprettholde god munnhygiene (inkludert regelmessig pussing av tennene) og ha rutinemessig undersøkelser hos tannlegen. Hvis du bruker tannproteser, må du sørge for at disse er riktig tilpasset. Hvis du er under tannbehandling eller skal gjennomgå tannkirurgi (f.eks. tanntrekking), informer legen din om din tannbehandling og fortell tannlegen din at du blir behandlet med Iasibon.

Ta kontakt med legen og tannlegen din umiddelbart hvis du opplever problemer med munnen eller tennene som for eksempel løse tenner, smerte eller hevelse, sår som ikke gror eller pussdannelse, da dette kan være tegn på osteonekrose i kjeven.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Iasibon:

- dersom du er allergisk overfor andre bisfosfonater:
- dersom du har høye eller lave nivåer av vitamin D, kalsium eller andre mineraler
- dersom du har nyreproblemer
- dersom du har hjerteproblemer og legen har anbefalt å begrense ditt væskeinntak.

Tilfeller av alvorlige, noen ganger dødelige, allergiske reaksjoner er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Dersom du opplever et av følgende symptomer, som kortpustethet/pusteproblemer, følelse av stram hals, hoven tunge, svimmelhet, følelse av bevissthetstap, rødhet eller hovenhet i ansiktet, utslett på kroppen, kvalme og oppkast, skal du øyeblikkelig varsle din lege eller sykepleier (se punkt 4).

### **Barn og ungdom**

Iasibon skal ikke brukes til barn eller ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Iasibon**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er fordi Iasibon kan påvirke måten andre legemidler virker på.

Noen andre legemidler kan også påvirke måten Iasibon virker på.

**Vær spesielt oppmerksom på å fortelle lege eller apotek** hvis du får en type antibiotikainjeksjon som kalles "aminoglykosider", slik som gentamicin. Dette er fordi aminoglykosider og Iasibon begge kan redusere mengden kalsium i blodet.

### **Graviditet og amming**

Du skal ikke ha Iasibon hvis du er gravid, planlegger å bli gravid eller hvis du ammer.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Du kan kjøre og bruke maskiner da det er forventet at Iasibon har liten eller ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Snakk med legen din først hvis du vil kjøre, bruke maskiner eller verktøy.

**Iasibon inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, det vil si så godt som ”natriumfritt”.**

### 3. Hvordan du får Iasibon

#### Å få dette legemidlet

- Iasibon gis normalt av lege eller annet helsepersonell som har erfaring med behandling av kreft
- Det gis som en infusjon i blodåren (venen)

Legen din kan ta regelmessige blodprøver mens du får Iasibon. Dette er for å kontrollere at du får riktig mengde legemiddel.

#### Hvor mye som gis

Legen din vil bestemme hvor mye Iasibon du skal ha avhengig av din sykdom.

Hvis du har brystkreft med spedning i benmassen, så er anbefalt dose 6 ampuller (6 mg) hver 3.-4. uke, gitt som en infusjon i venen over minst 15 minutter.

Hvis du har et forhøyet kalsiumnivå i blodet på grunn av en svulst, så er anbefalt dose en enkelt administrasjon med 2 ampuller (2 mg) eller 4 ampuller (4 mg), avhengig av hvor alvorlig sykdommen din er. Legemidlet skal gis som en infusjon i venen over to timer. En gjentatt dose kan vurderes i tilfelle responsen ikke er tilstrekkelig eller hvis din sykdom kommer tilbake igjen.

Din lege kan justere dosen eller varigheten av den intravenøse infusjonen hvis du har nyreproblemer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Snakk med sykepleier eller lege umiddelbart hvis du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger – du kan ha behov for rask medisinsk behandling:**

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- vedvarende smerte eller betennelse i øyet
- ny smerte, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken. Du kan ha tidlige tegn på et mulig uvanlig brudd i lårbenet.

**Svært sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- smerte eller sår i munn eller kjeve. Du kan ha tidlige tegn på alvorlige problemer i kjeven, nekrose (dødt benvev) i kjevebenet
- kløe, opphovning av ansikt, lepper, tunge eller hals, med pusteproblemer. Du kan ha fått en alvorlig, potensielt livstruende allergisk reaksjon (se avsnitt 2).
- alvorlige hudreaksjoner
- smerter i øret, pussdannelse fra øret, og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.

**Ikke kjent** (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelig data)

- astmaanfall

## Andre mulige bivirkninger

### Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- influensaliknende symptomer, inkludert feber, skjelving og hutring, følelse av ubehag, utmattelse, skjelettsmerter og verking i muskler og ledd. Disse symptomene forsvinner vanligvis i løpet av noen timer eller dager. Snakk med sykepleier eller lege hvis noe av dette blir plagsomt eller varer i mer enn et par dager
- økt kroppstemperatur
- magesmerter, fordøyelsvansker, sykdomsfølelse, oppkast eller diaré (løse avføringer)
- lavt nivå av kalsium eller fosfater i blodet
- endringer i blodprøveresultater slik som Gamma GT eller kreatinin
- et hjerterytmeproblem kalt "bundle branch block"
- smerter i ben eller muskler
- hodepine, svimmelhet eller svakhet
- tørstfølelse, sår hals, endet smakssans
- hovne ben eller føtter
- verkende ledd, leddbetennelse, eller andre leddproblemer
- problemer med biskjoldbruskkjertelen
- blåmerker
- infeksjoner
- et problem med øynene, kalt grå stær
- hudproblemer
- tannproblemer

### Mindre vanlige (kan forekomme hos færre enn 1 av 100 personer)

- risting eller skjelving
- kroppstemperaturen blir for lav ("hypotermi")
- en tilstand som påvirker blodårene i hjernen som kalles "cerebrovaskulær lidelse" (slag eller hjerneblødning)
- hjerte- og sirkulasjonsproblemer (inkludert hjertebank, hjerteinfarkt, hypertensjon (høyt blodtrykk) og åreknuter)
- endringer i blodceller ("anemi")
- et høyt nivå av alkalisk fosfatase i blodet
- økt væske og hevelse ("lymfeødem")
- væske i lungene
- mageproblemer som "gastroenteritt" eller "gastritt"
- gallestein
- ikke være i stand til å late vannet (urin), cystitt (blærebetennelse)
- migrene
- smerter i nervene, skadet nerverot
- døvheter
- økt følsomhet for lyd, smak eller berøring eller endringer i lukt
- vanskeligheter med å svelge
- munnsår, hovne lepper ("kelitt"), trøske
- kløe eller prikking i huden rundt munnen
- bekkensmerter, utflod, kløe eller smerte i skjeden
- en hudutvekst kalt en "benign hudneoplasme"
- hukommelsestap
- søvnproblemer, angst, følelsesmessig ustabilitet, eller humørsvingninger
- hudutslett
- håravfall
- skade eller smerte på injeksjonsstedet

- vekttap
- nyrecyste (væskefylte pose i nyrene).

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Iasibon**

- Oppbevares utilgjengelig for barn
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterpakningen og etiketten etter "Utløpsdato" eller "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden
- Etter fortynning er infusjonsoppløsningen holdbar i 24 timer ved 2-8°C (i kjøleskap)
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen er uklar eller inneholder partikler

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Iasibon**

- Det aktive stoffet er ibandronsyre. En ampulle med 1 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 1 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).
- De andre innholdsstoffene er natriumklorid, iseddik, natriumacetattrihydrat og vann til injeksjonsvæsker

### **Hvordan Iasibon ser ut og innholdet i pakningen**

Iasibon er en klar, fargeløs oppløsning.

Iasibon 1 mg leveres i pakninger som inneholder 1 ampulle (2 ml type I glassampulle).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Hellas

### **Tilvirker**

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Hellas

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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

**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**

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

**Latvija****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**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

---

**Påfølgende informasjon er bare beregnet for helsepersonell:**

**Dosering: Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser**

Anbefalt dose ved forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser er 6 mg intravenøst gitt hver 3. - 4. uke. Dosen skal infunderes over minst 15 minutter.

*Pasienter med redusert nyrefunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{Cr} \geq 50$  og  $< 80$  ml/min). For pasienter med moderat ( $CL_{Cr} \geq 30$  og  $< 50$  ml/min) eller alvorlig ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min) nedsatt nyrefunksjon som får forebyggende behandling motskjeletthendelser ved brystkreft og skjelettmetastaser, bør følgende anbefalinger følges (se pkt. 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dose	Infusjonsvolum <sup>1</sup> og tid <sup>2</sup>
$\geq 50$ $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	100 ml over 15 minutter
$\geq 30$ $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	500 ml over 1 time
$< 30$	2 mg (2 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	500 ml over 1 time

<sup>1</sup> 0,9% natriumkloridoppløsning eller 5% glukoseoppløsning

<sup>2</sup> Administreres hver 3. til 4. uke

En infusjonstid på 15 minutter er ikke studert hos cancer pasienter med kreatininclearance  $< 50$  ml/min.

**Dosering: Behandling av tumorindusert hyperkalsemi**

Iasibon gis vanligvis på sykehus. Dosen bestemmes av legen, som tar hensyn til følgende faktorer:

Før behandling med Iasibon skal pasienten rehydreres adekvat med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml. Det må tas hensyn til graden av hyperkalsemi og krefttype. For de fleste pasienter med alvorlig hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium\*  $\geq 3$  mmol/l eller  $\geq 12$  mg/dl) er det tilstrekkelig med en engangsdose på 4 mg. For pasienter med moderat hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium  $< 3$  mmol/l eller  $< 12$  mg/dl) er 2 mg en effektiv dose. Høyeste dose brukt i kliniske utprøvinger var 6 mg, men denne dosen gir ingen ytterligere effekt.

\* Merk at albuminkorrigert serumkalsiumkonsentrasjoner beregnes som følger:

Albuminkorrigert serumkalsium (mmol/l) = serumkalsium (mmol/l) - [0,02 x albumin (g/l)] + 0,8

**Eller**

Albuminkorrigert serumkalsium (mg/dl) = serumkalsium (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumin (g/dl)]

For å omregne albuminkorrigert serumkalsium fra mmol/l til mg/dl multipliserer man med 4.

I de fleste tilfeller kan et forhøyet serumkalsiumnivå reduseres til normalområdet i løpet av 7 dager. Mediantiden for tilbakefall (økning av serumalbuminkorrigert serumkalsium til over 3 mmol/l) var 18 - 19 dager for doser på 2 mg og 4 mg. Mediantiden for tilbakefall var 26 dager med en dose på 6 mg.

### **Bruksmåte og administrasjonsvei**

Iasibon konsentrat til infusjonsvæske skal gis som en intravenøs infusjon.

For dette formålet skal innholdet i hetteglassene brukes slik:

- Forebygging av skjelettforandringer - blandes i 100 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 100 ml 5 % glukoseoppløsning, og gis som infusjon over minst 15 minutter. Se også doseringsavsnittet over for pasienter med redusert nyrefunksjon.
- Behandling av tumorindusert hyperkalsemi - blandes i 500 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 500 ml 5 % glukoseoppløsning, og gis som infusjon over 2 timer

#### **Bemerk:**

For å unngå potensielle uforlikelighetsreaksjoner bør Iasibon konsentrat til infusjonsvæske kun fortynnes med isoton natriumkloridoppløsning eller glukoseoppløsning 50 mg/ml.

Iasibon konsentrat til infusjonsvæske må ikke blandes med væsker som inneholder kalsium.

Ferdige fortynninger er til en gangs bruk. Kun klare oppløsninger uten partikler må brukes.

Det anbefales at legemidlet benyttes umiddelbart etter fortynning (se punkt 5 i dette vedlegget "Hvordan du oppbevarer Iasibon").

Iasibon konsentrat til infusjonsvæske skal gis som intravenøs infusjon. Forsiktighet må utvises slik at Iasibon konsentrat til infusjonsvæsker ikke administreres via intra-arteriell eller paravenøs administrasjon, da dette kan føre til vevsskader.

### **Administreringshyppighet**

Ved behandling av tumorindusert hyperkalsemi, skal Iasibon konsentrat til infusjonsvæske vanligvis gis som en enkelt infusjon.

Ved forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser, skal Iasibon infusjon gjentas med intervaller på 3 - 4 uker.

### **Behandlingens varighet**

Et begrenset antall pasienter (50 pasienter) har fått en gjentatt infusjon for hyperkalsemi. Gjentatt behandling kan vurderes i tilfeller av tilbakevendende hyperkalsemi eller utilstrekkelig effekt.

For pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser, skal Iasibon infusjon administreres hver 3. - 4. uke. I kliniske studier har behandlingen fortsatt i opptil 96 uker.



**Dersom du gis for mye av Iasibon**

Det er ingen erfaring med akutt forgiftning med Iasibon konsentrat til infusjonsvæske. Siden både nyre og lever er vist å være målorganer i prekliniske toksisitetsstudier med høye doser bør derfor nyre- og leverfunksjonen overvåkes.

Klinisk relevant hypokalsemi (svært lave serumkalsiumnivåer) bør korrigeres ved intravenøs administrasjon av kalsiumglukonat.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Iasibon 2 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ibandronsyre**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Iasibon er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du mottar Iasibon
3. Hvordan du mottar Iasibon
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Iasibon
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Iasibon er, og hva det brukes mot**

Iasibon inneholder virkestoffet ibandronsyre. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater.

Iasibon brukes til voksne og foreskrives til deg dersom du har brystkreft med spredning i benmassen (kalt "skjelettmetastaser")

- Det bidrar til å forebygge benbrudd (frakturer)
- Det bidrar til å forebygge andre benproblemer som kan trenge operasjon eller røntgenbehandling.

Iasibon kan også forskrives hvis du har forhøyet kalsiumnivå i blodet på grunn av en svulst.

Iasibon virker ved å redusere mengden kalsium som er tapt i benmassen din. Dette bidrar til å hindre at benmassen din blir svakere.

#### **2. Hva du må ta hensyn til før du mottar Iasibon**

##### **Bruk ikke få Iasibon**

- dersom du er allergisk overfor ibandronsyre eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har eller har hatt lavt nivå av kalsium i blodet.

Du skal ikke ha dette legemidlet hvis noe av det ovenfor gjelder deg. Hvis du ikke er sikker, snakk med lege eller apotek før du får Iasibon.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Etter markedsføring har en bivirkning som kalles osteonekrose i kjeven (ONJ) (benskade i kjeven) blitt rapportert svært sjelden hos pasienter som får ibandronat i forbindelse med behandling av kreft. ONJ kan også oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Det er viktig å forsøke å hindre utvikling av ONJ siden det er en smertefull tilstand som kan være vanskelig å behandle. For å redusere risikoen for å utvikle osteonekrose i kjeven, er det noen forholdsregler du bør ta.

Før du begynner behandlingen, fortell din lege/sykepleier (helsepersonell) dersom:

- du har problemer med munnen eller tennene som dårlig tannhelse, tannkjøtt sykdom, eller det er planlagt tanntrekking
- du ikke rutinemessig går til tannlegen eller det er lenge siden du har vært hos tannlegen
- du er en røyker (da dette kan øke risikoen for tannproblemer)
- du tidligere har vært behandlet med et bisfosfonat (brukt til å behandle eller forebygge skjelettlidelser)
- du bruker legemidler kalt kortikosteroider (for eksempel prednisolon eller deksametason)
- du har kreft.

Legen din kan be deg om å ta en tannundersøkelse før du starter behandling med Iasibon.

Under behandlingen bør du opprettholde god munnhygiene (inkludert regelmessig pussing av tennene) og ha rutinemessig undersøkelser hos tannlegen. Hvis du bruker tannproteser, må du sørge for at disse er riktig tilpasset. Hvis du er under tannbehandling eller skal gjennomgå tannkirurgi (f.eks. tanntrekking), informer legen din om din tannbehandling og fortell tannlegen din at du blir behandlet med Iasibon.

Ta kontakt med legen og tannlegen din umiddelbart hvis du opplever problemer med munnen eller tennene som for eksempel løse tenner, smerte eller hevelse, sår som ikke gror eller pussdannelse, da dette kan være tegn på osteonekrose i kjeven.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Iasibon:

- dersom du er allergisk overfor andre bisfosfonater:
- dersom du har høye eller lave nivåer av vitamin D, kalsium eller andre mineraler
- dersom du har nyreproblemer
- dersom du har hjerteproblemer og legen har anbefalt å begrense ditt væskeinntak.

Tilfeller av alvorlige, noen ganger dødelige, allergiske reaksjoner er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Dersom du opplever et av følgende symptomer, som kortpustethet/pusteproblemer, følelse av stram hals, hoven tunge, svimmelhet, følelse av bevissthetstap, rødhet eller hovenhet i ansiktet, utslett på kroppen, kvalme og oppkast, skal du øyeblikkelig varsle din lege eller sykepleier (se punkt 4).

### **Barn og ungdom**

Iasibon skal ikke brukes til barn eller ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Iasibon**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er fordi Iasibon kan påvirke måten andre legemidler virker på.

Noen andre legemidler kan også påvirke måten Iasibon virker på.

**Vær spesielt oppmerksom på å fortelle lege eller apotek** hvis du får en type antibiotikainjeksjon som kalles "aminoglykosider", slik som gentamicin. Dette er fordi aminoglykosider og Iasibon begge kan redusere mengden kalsium i blodet.

### **Graviditet og amming**

Du skal ikke ha Iasibon hvis du er gravid, planlegger å bli gravid eller hvis du ammer.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Du kan kjøre og bruke maskiner da det er forventet at Iasibon har liten eller ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Snakk med legen din først hvis du vil kjøre, bruke maskiner eller verktøy.

**Iasibon inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, det vil si så godt som ”natriumfritt”.**

### 3. Hvordan du får Iasibon

#### Å få dette legemidlet

- Iasibon gis normalt av lege eller annet helsepersonell som har erfaring med behandling av kreft
- Det gis som en infusjon i blodåren (venen)

Legen din kan ta regelmessige blodprøver mens du får Iasibon. Dette er for å kontrollere at du får riktig mengde legemiddel.

#### Hvor mye som gis

Legen din vil bestemme hvor mye Iasibon du skal ha avhengig av din sykdom.

Hvis du har brystkreft med spedning i benmassen, så er anbefalt dose 6 ampuller (6 mg) hver 3.-4. uke, gitt som en infusjon i venen over minst 15 minutter.

Hvis du har et forhøyet kalsiumnivå i blodet på grunn av en svulst, så er anbefalt dose en enkelt administrasjon med 2 ampuller (2 mg) eller 4 ampuller (4 mg), avhengig av hvor alvorlig sykdommen din er. Legemidlet skal gis som en infusjon i venen over to timer. En gjentatt dose kan vurderes i tilfelle responsen ikke er tilstrekkelig eller hvis din sykdom kommer tilbake igjen.

Din lege kan justere dosen eller varigheten av den intravenøse infusjonen hvis du har nyreproblemer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Snakk med sykepleier eller lege umiddelbart hvis du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger – du kan ha behov for rask medisinsk behandling:**

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- vedvarende smerte eller betennelse i øyet
- ny smerte, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken. Du kan ha tidlige tegn på mulig uvanlig brudd i lårbenet.

**Svært sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- smerte eller sår i munn eller kjeve. Du kan ha tidlige tegn på alvorlige problemer i kjeven, nekrose (dødt benvev) i kjevebenet
- kløe, opphovning av ansikt, lepper, tunge eller hals, med pusteproblemer. Du kan ha fått en alvorlig, potensielt livstruende allergisk reaksjon (se avsnitt 2).
- alvorlige hudreaksjoner
- smerter i øret, pussdannelse fra øret, og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.

**Ikke kjent** (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelig data)

- astmaanfall

## Andre mulige bivirkninger

### Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- influensaliknende symptomer, inkludert feber, skjelving og hutring, følelse av ubehag, utmattelse, skjelettsmerter og verking i muskler og ledd. Disse symptomene forsvinner vanligvis i løpet av noen timer eller dager. Snakk med sykepleier eller lege hvis noe av dette blir plagsomt eller varer i mer enn et par dager
- økt kroppstemperatur
- magesmerter, fordøyelsesvansker, sykdomsfølelse, oppkast eller diaré (løse avføringer)
- lavt nivå av kalsium eller fosfater i blodet
- endringer i blodprøveresultater slik som Gamma GT eller kreatinin
- et hjerterytmeproblem kalt "bundle branch block"
- smerter i ben eller muskler
- hodepine, svimmelhet eller svakhet
- tørstfølelse, sår hals, endet smakssans
- hovne ben eller føtter
- verkende ledd, leddbetennelse, eller andre leddproblemer
- problemer med biskjoldbruskkjertelen
- blåmerker
- infeksjoner
- et problem med øynene, kalt grå stær
- hudproblemer
- tannproblemer

### Mindre vanlige (kan forekomme hos færre enn 1 av 100 personer)

- risting eller skjelving
- kroppstemperaturen blir for lav ("hypotermi")
- en tilstand som påvirker blodårene i hjernen som kalles "cerebrovaskulær lidelse" (slag eller hjerneblødning)
- hjerte- og sirkulasjonsproblemer (inkludert hjertebank, hjerteinfarkt, hypertensjon (høyt blodtrykk) og åreknuter)
- endringer i blodceller ("anemi")
- et høyt nivå av alkalisk fosfatase i blodet
- økt væske og hevelse ("lymfeødem")
- væske i lungene
- mageproblemer som "gastroenteritt" eller "gastritt"
- gallestein
- ikke være i stand til å late vannet (urin), cystitt (blærebetennelse)
- migrene
- smerter i nervene, skadet nerverot
- døvhets
- økt følsomhet for lyd, smak eller berøring eller endringer i lukt
- vanskeligheter med å svelge
- munnsår, hovne lepper ("kelitt"), trøske
- kløe eller prikking i huden rundt munnen
- bekkensmerter, utflod, kløe eller smerte i skjeden
- en hudutvekst kalt en "benign hudneoplasme"
- hukommelsestap
- søvnproblemer, angst, følelsesmessig ustabilitet, eller humørsvingninger
- hudutslett
- håravfall
- skade eller smerte på injeksjonsstedet

- vekttap
- nyrecyste (væskefylte pose i nyrene).

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Iasibon**

- Oppbevares utilgjengelig for barn
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterpakningen og etiketten etter "Utløpsdato" eller "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden
- Etter fortynning er infusjonsoppløsningen holdbar i 24 timer ved 2-8°C (i kjøleskap)
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen er uklar eller inneholder partikler

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Iasibon**

- Det aktive stoffet er ibandronsyre. En ampulle med 1 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 1 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).
- De andre innholdsstoffene er natriumklorid, iseddik, natriumacetattrihydrat og vann til injeksjonsvæsker

### **Hvordan Iasibon ser ut og innholdet i pakningen**

Iasibon er en klar, fargeløs oppløsning.

Iasibon 2 mg leveres i pakninger som inneholder 1 ampulle (2 ml type I glassampulle).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Hellas

### **Tilvirker**

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Hellas

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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

**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**

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

**Latvija****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**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

---

**Påfølgende informasjon er bare beregnet for helsepersonell:**

**Dosering: Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser**

Anbefalt dose ved forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser er 6 mg intravenøst gitt hver 3. - 4. uke. Dosen skal infunderes over minst 15 minutter.

*Pasienter med redusert nyrefunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{Cr} \geq 50$  og  $< 80$  ml/min). For pasienter med moderat ( $CL_{Cr} \geq 30$  og  $< 50$  ml/min) eller alvorlig ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min) nedsatt nyrefunksjon som får forebyggende behandling motskjeletthendelser ved brystkreft og skjelettmetastaser, bør følgende anbefalinger følges (se pkt. 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dose	Infusjonsvolum <sup>1</sup> og tid <sup>2</sup>
$\geq 50$ $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	100 ml over 15 minutter
$\geq 30$ $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	500 ml over 1 time
$< 30$	2 mg (2 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	500 ml over 1 time

<sup>1</sup> 0,9% natriumkloridoppløsning eller 5% glukoseoppløsning

<sup>2</sup> Administreres hver 3. til 4. uke

En infusjonstid på 15 minutter er ikke studert hos cancer pasienter med kreatininclearance  $< 50$  ml/min.

**Dosering: Behandling av tumorindusert hyperkalsemi**

Iasibon gis vanligvis på sykehus. Dosen bestemmes av legen, som tar hensyn til følgende faktorer:

Før behandling med Iasibon skal pasienten rehydreres adekvat med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml. Det må tas hensyn til graden av hyperkalsemi og krefttype. For de fleste pasienter med alvorlig hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium\*  $\geq 3$  mmol/l eller  $\geq 12$  mg/dl) er det tilstrekkelig med en engangsdose på 4 mg. For pasienter med moderat hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium  $< 3$  mmol/l eller  $< 12$  mg/dl) er 2 mg en effektiv dose. Høyeste dose brukt i kliniske utprøvinger var 6 mg, men denne dosen gir ingen ytterligere effekt.

\* Merk at albuminkorrigert serumkalsiumkonsentrasjoner beregnes som følger:



Albuminkorrigert serumkalsium (mmol/l) = serumkalsium (mmol/l) - [0,02 x albumin (g/l)] + 0,8

**Eller**

Albuminkorrigert serumkalsium (mg/dl) = serumkalsium (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumin (g/dl)]

For å omregne albuminkorrigert serumkalsium fra mmol/l til mg/dl multipliserer man med 4.

I de fleste tilfeller kan et forhøyet serumkalsiumnivå reduseres til normalområdet i løpet av 7 dager. Mediantiden for tilbakefall (økning av serumalbuminkorrigert serumkalsium til over 3 mmol/l) var 18 - 19 dager for doser på 2 mg og 4 mg. Mediantiden for tilbakefall var 26 dager med en dose på 6 mg.

### **Bruksmåte og administrasjonsvei**

Iasibon konsentrat til infusjonsvæske skal gis som en intravenøs infusjon.

For dette formålet skal innholdet i hetteglassene brukes slik:

- Forebygging av skjelettforandringer - blandes i 100 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 100 ml 5 % glukoseoppløsning, og gis som infusjon over minst 15 minutter. Se også doseringsavsnittet over for pasienter med redusert nyrefunksjon.
- Behandling av tumorindusert hyperkalsemi - blandes i 500 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 500 ml 5 % glukoseoppløsning, og gis som infusjon over 2 timer

#### **Bemerk:**

For å unngå potensielle uforlikelighetsreaksjoner bør Iasibon konsentrat til infusjonsvæske kun fortynnes med isoton natriumkloridoppløsning eller glukoseoppløsning 50 mg/ml.

Iasibon konsentrat til infusjonsvæske må ikke blandes med væsker som inneholder kalsium.

Ferdige fortynninger er til en gangs bruk. Kun klare oppløsninger uten partikler må brukes.

Det anbefales at legemidlet benyttes umiddelbart etter fortynning (se punkt 5 i dette vedlegget "Hvordan du oppbevarer Iasibon").

Iasibon konsentrat til infusjonsvæske skal gis som intravenøs infusjon. Forsiktighet må utvises slik at Iasibon konsentrat til infusjonsvæsker ikke administreres via intra-arteriell eller paravenøs administrasjon, da dette kan føre til vevsskader.

### **Administreringshyppighet**

Ved behandling av tumorindusert hyperkalsemi, skal Iasibon konsentrat til infusjonsvæske vanligvis gis som en enkelt infusjon.

Ved forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser, skal Iasibon infusjon gjentas med intervaller på 3 - 4 uker.

### **Behandlingens varighet**

Et begrenset antall pasienter (50 pasienter) har fått en gjentatt infusjon for hyperkalsemi. Gjentatt behandling kan vurderes i tilfeller av tilbakevendende hyperkalsemi eller utilstrekkelig effekt.

For pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser, skal Iasibon infusjon administreres hver 3. - 4. uke. I kliniske studier har behandlingen fortsatt i opptil 96 uker.

**Dersom du gis for mye av lasibon**

Det er ingen erfaring med akutt forgiftning med lasibon konsentrat til infusjonsvæske. Siden både nyre og lever er vist å være målorganer i prekliniske toksisitetsstudier med høye doser bør derfor nyre- og leverfunksjonen overvåkes.

Klinisk relevant hypokalsemi (svært lave serumkalsiumnivåer) bør korrigeres ved intravenøs administrasjon av kalsiumglukonat.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Iasibon 6 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ibandronsyre**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Iasibon er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du mottar Iasibon
3. Hvordan du mottar Iasibon
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Iasibon
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Iasibon er, og hva det brukes mot**

Iasibon inneholder virkestoffet ibandronsyre. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater.

Iasibon brukes til voksne og foreskrives til deg dersom du har brystkreft med spredning i benmassen (kalt "skjelettmetastaser")

- Det bidrar til å forebygge benbrudd (frakturer)
- Det bidrar til å forebygge andre benproblemer som kan trenge operasjon eller røntgenbehandling.

Iasibon kan også forskrives hvis du har forhøyet kalsiumnivå i blodet på grunn av en svulst.

Iasibon virker ved å redusere mengden kalsium som er tapt i benmassen din. Dette bidrar til å hindre at benmassen din blir svakere.

#### **2. Hva du må ta hensyn til før du mottar Iasibon**

##### **Bruk ikke få Iasibon**

- dersom du er allergisk overfor ibandronsyre eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har eller har hatt lavt nivå av kalsium i blodet.

Du skal ikke ha dette legemidlet hvis noe av det ovenfor gjelder deg. Hvis du ikke er sikker, snakk med lege eller apotek før du får Iasibon.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Etter markedsføring har en bivirkning som kalles osteonekrose i kjeven (ONJ) (benskade i kjeven) blitt rapportert svært sjelden hos pasienter som får ibandronat i forbindelse med behandling av kreft. ONJ kan også oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Det er viktig å forsøke å hindre utvikling av ONJ siden det er en smertefull tilstand som kan være vanskelig å behandle. For å redusere risikoen for å utvikle osteonekrose i kjeven, er det noen forholdsregler du bør ta.

Før du begynner behandlingen, fortell din lege/sykepleier (helsepersonell) dersom:

- du har problemer med munnen eller tennene som dårlig tannhelse, tannkjøtt sykdom, eller det er planlagt tanntrekking
- du ikke rutinemessig går til tannlegen eller det er lenge siden du har vært hos tannlegen
- du er en røyker (da dette kan øke risikoen for tannproblemer)
- du tidligere har vært behandlet med et bisfosfonat (brukt til å behandle eller forebygge skjelettlidelser)
- du bruker legemidler kalt kortikosteroider (for eksempel prednisolon eller deksametason)
- du har kreft.

Legen din kan be deg om å ta en tannundersøkelse før du starter behandling med Iasibon.

Under behandlingen bør du opprettholde god munnhygiene (inkludert regelmessig pussing av tennene) og ha rutinemessig undersøkelser hos tannlegen. Hvis du bruker tannproteser, må du sørge for at disse er riktig tilpasset. Hvis du er under tannbehandling eller skal gjennomgå tannkirurgi (f.eks. tanntrekking), informer legen din om din tannbehandling og fortell tannlegen din at du blir behandlet med Iasibon.

Ta kontakt med legen og tannlegen din umiddelbart hvis du opplever problemer med munnen eller tennene som for eksempel løse tenner, smerte eller hevelse, sår som ikke gror eller pussdannelse, da dette kan være tegn på osteonekrose i kjeven.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Iasibon:

- dersom du er allergisk overfor andre bisfosfonater:
- dersom du har høye eller lave nivåer av vitamin D, kalsium eller andre mineraler
- dersom du har nyreproblemer
- dersom du har hjerteproblemer og legen har anbefalt å begrense ditt væskeinntak.

Tilfeller av alvorlige, noen ganger dødelige, allergiske reaksjoner er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Dersom du opplever et av følgende symptomer, som kortpustethet/pusteproblemer, følelse av stram hals, hoven tunge, svimmelhet, følelse av bevissthetstap, rødhet eller hovenhet i ansiktet, utslett på kroppen, kvalme og oppkast, skal du øyeblikkelig varsle din lege eller sykepleier (se punkt 4).

### **Barn og ungdom**

Iasibon skal ikke brukes til barn eller ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Iasibon**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er fordi Iasibon kan påvirke måten andre legemidler virker på.

Noen andre legemidler kan også påvirke måten Iasibon virker på.

**Vær spesielt oppmerksom på å fortelle lege eller apotek** hvis du får en type antibiotikainjeksjon som kalles "aminoglykosider", slik som gentamicin. Dette er fordi aminoglykosider og Iasibon begge kan redusere mengden kalsium i blodet.

### **Graviditet og amming**

Du skal ikke ha Iasibon hvis du er gravid, planlegger å bli gravid eller hvis du ammer.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Du kan kjøre og bruke maskiner da det er forventet at Iasibon har liten eller ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Snakk med legen din først hvis du vil kjøre, bruke maskiner eller verktøy.

**Iasibon inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, det vil si så godt som ”natriumfritt”.**

### 3. Hvordan du får Iasibon

#### Å få dette legemidlet

- Iasibon gis normalt av lege eller annet helsepersonell som har erfaring med behandling av kreft
- Det gis som en infusjon i blodåren (venen)

Legen din kan ta regelmessige blodprøver mens du får Iasibon. Dette er for å kontrollere at du får riktig mengde legemiddel.

#### Hvor mye som gis

Legen din vil bestemme hvor mye Iasibon du skal ha avhengig av din sykdom.

Hvis du har brystkreft med spedning i benmassen, så er anbefalt dose 6 ampuller (6 mg) hver 3.-4. uke, gitt som en infusjon i venen over minst 15 minutter.

Hvis du har et forhøyet kalsiumnivå i blodet på grunn av en svulst, så er anbefalt dose en enkelt administrasjon med 2 ampuller (2 mg) eller 4 ampuller (4 mg), avhengig av hvor alvorlig sykdommen din er. Legemidlet skal gis som en infusjon i venen over to timer. En gjentatt dose kan vurderes i tilfelle responsen ikke er tilstrekkelig eller hvis din sykdom kommer tilbake igjen.

Din lege kan justere dosen eller varigheten av den intravenøse infusjonen hvis du har nyreproblemer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Snakk med sykepleier eller lege umiddelbart hvis du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger – du kan ha behov for rask medisinsk behandling:**

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- vedvarende smerte eller betennelse i øyet
- ny smerte, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken. Du kan ha tidlige tegn på et mulig uvanlig brudd i lårbenet.

**Svært sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- smerte eller sår i munn eller kjeve. Du kan ha tidlige tegn på alvorlige problemer i kjeven, nekrose (dødt benvev) i kjevebenet
- kløe, opphovning av ansikt, lepper, tunge eller hals, med pusteproblemer. Du kan ha fått en alvorlig, potensielt livstruende allergisk reaksjon (se avsnitt 2).
- alvorlige hudreaksjoner
- smerter i øret, pussdannelse fra øret, og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.

**Ikke kjent** (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelig data)

- astmaanfall

## Andre mulige bivirkninger

### **Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- influensaliknende symptomer, inkludert feber, skjelving og hutring, følelse av ubehag, utmattelse, skjelettsmerter og verking i muskler og ledd. Disse symptomene forsvinner vanligvis i løpet av noen timer eller dager. Snakk med sykepleier eller lege hvis noe av dette blir plagsomt eller varer i mer enn et par dager
- økt kroppstemperatur
- magesmerter, fordøyelsvansker, sykdomsfølelse, oppkast eller diaré (løse avføringer)
- lavt nivå av kalsium eller fosfater i blodet
- endringer i blodprøveresultater slik som Gamma GT eller kreatinin
- et hjerterytmeproblem kalt "bundle branch block"
- smerter i ben eller muskler
- hodepine, svimmelhet eller svakhet
- tørstfølelse, sår hals, endet smakssans
- hovne ben eller føtter
- verkende ledd, leddbetennelse, eller andre leddproblemer
- problemer med biskjoldbruskkjertelen
- blåmerker
- infeksjoner
- et problem med øynene, kalt grå stær
- hudproblemer
- tannproblemer

### **Mindre vanlige** (kan forekomme hos færre enn 1 av 100 personer)

- risting eller skjelving
- kroppstemperaturen blir for lav ("hypotermi")
- en tilstand som påvirker blodårene i hjernen som kalles "cerebrovaskulær lidelse" (slag eller hjerneblødning)
- hjerte-og sirkulasjonsproblemer (inkludert hjertebank, hjerteinfarkt, hypertensjon (høyt blodtrykk) og åreknuter)
- endringer i blodceller ("anemi")
- et høyt nivå av alkalisk fosfatase i blodet
- økt væske og hevelse ("lymfeødem")
- væske i lungene
- mageproblemer som "gastroenteritt" eller "gastritt"
- gallestein
- ikke være i stand til å late vannet (urin), cystitt (blærebetennelse)
- migrene
- smerter i nervene, skadet nerverot
- døvhets
- økt følsomhet for lyd, smak eller berøring eller endringer i lukt
- vanskeligheter med å svelge
- munnsår, hovne lepper ("kelitt"), trøske
- kløe eller prikking i huden rundt munnen
- bekkensmerter, utflod, kløe eller smerte i skjeden
- en hudutvekst kalt en "benign hudneoplasme"
- hukommelsestap
- søvnproblemer, angst, følelsesmessig ustabilitet, eller humørsvingninger
- hudutslett
- håravfall
- skade eller smerte på injeksjonsstedet

- vekttap
- nyrecyste (væskefylte pose i nyrene).

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Iasibon**

- Oppbevares utilgjengelig for barn
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterpakningen og etiketten etter "Utløpsdato" eller "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden
- Etter fortykning er infusjonsoppløsningen holdbar i 24 timer ved 2-8°C (i kjøleskap)
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen er uklar eller inneholder partikler

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Iasibon**

- Det aktive stoffet er ibandronsyre. En ampulle med 1 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 1 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).
- De andre innholdsstoffene er natriumklorid, iseddik, natriumacetattrihydrat og vann til injeksjonsvæsker

### **Hvordan Iasibon ser ut og innholdet i pakningen**

Iasibon er en klar, fargeløs oppløsning.

Iasibon 6 mg leveres i pakninger som inneholder 1 ampulle (6 ml hetteglass type 1 med en bromobutylgummipropp).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Hellas

### **Tilvirker**

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Hellas

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien**  
Pharmathen S.A.

**Lietuva**  
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**

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

**Latvija**

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**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**



**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
**Påfølgende informasjon er bare beregnet for helsepersonell:**

**Dosering: Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser**

Anbefalt dose ved forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser er 6 mg intravenøst gitt hver 3. - 4. uke. Dosen skal infunderes over minst 15 minutter.

*Pasienter med redusert nyrefunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ( $CL_{Cr} \geq 50$  og  $< 80$  ml/min). For pasienter med moderat ( $CL_{Cr} \geq 30$  og  $< 50$  ml/min) eller alvorlig ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min) nedsatt nyrefunksjon som får forebyggende behandling motskjeletthendelser ved brystkreft og skjelettmetastaser, bør følgende anbefalinger følges (se pkt. 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dose	Infusjonsvolum <sup>1</sup> og tid <sup>2</sup>
$\geq 50$ $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	100 ml over 15 minutter
$\geq 30$ $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	500 ml over 1 time
$< 30$	2 mg (2 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	500 ml over 1 time

<sup>1</sup> 0,9% natriumkloridoppløsning eller 5% glukoseoppløsning

<sup>2</sup> Administreres hver 3. til 4. uke

En infusjonstid på 15 minutter er ikke studert hos cancer pasienter med kreatininclearance  $< 50$  ml/min.

**Dosering: Behandling av tumorindusert hyperkalsemi**

Iasibon gis vanligvis på sykehus. Dosen bestemmes av legen, som tar hensyn til følgende faktorer:

Før behandling med Iasibon skal pasienten rehydreres adekvat med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml. Det må tas hensyn til graden av hyperkalsemi og krefttype. For de fleste pasienter med alvorlig hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium\*  $\geq 3$  mmol/l eller  $\geq 12$  mg/dl) er det tilstrekkelig med en engangsdose på 4 mg. For pasienter med moderat hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium  $< 3$  mmol/l eller  $< 12$  mg/dl) er 2 mg en effektiv dose. Høyeste dose brukt i kliniske utprøvinger var 6 mg, men denne dosen gir ingen ytterligere effekt.

\* Merk at albuminkorrigert serumkalsiumkonsentrasjoner beregnes som følger:

Albuminkorrigert serumkalsium (mmol/l) = serumkalsium (mmol/l) - [0,02 x albumin (g/l)] + 0,8

**Eller**

Albuminkorrigert serumkalsium (mg/dl) = serumkalsium (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumin (g/dl)]

For å omregne albuminkorrigert serumkalsium fra mmol/l til mg/dl multipliserer man med 4.

I de fleste tilfeller kan et forhøyet serumkalsiumnivå reduseres til normalområdet i løpet av 7 dager. Mediantiden for tilbakefall (økning av serumalbuminkorrigert serumkalsium til over 3 mmol/l) var 18 - 19 dager for doser på 2 mg og 4 mg. Mediantiden for tilbakefall var 26 dager med en dose på 6 mg.

### **Bruksmåte og administrasjonsvei**

Iasibon konsentrat til infusjonsvæske skal gis som en intravenøs infusjon.

For dette formålet skal innholdet i hetteglassene brukes slik:

- Forebygging av skjelettforandringer - blandes i 100 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 100 ml 5 % glukoseoppløsning, og gis som infusjon over minst 15 minutter. Se også doseringsavsnittet over for pasienter med redusert nyrefunksjon.
- Behandling av tumorindusert hyperkalsemi - blandes i 500 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 500 ml 5 % glukoseoppløsning, og gis som infusjon over 2 timer

#### **Bemerk:**

For å unngå potensielle uforlikelighetsreaksjoner bør Iasibon konsentrat til infusjonsvæske kun fortynnes med isoton natriumkloridoppløsning eller glukoseoppløsning 50 mg/ml.

Iasibon konsentrat til infusjonsvæske må ikke blandes med væsker som inneholder kalsium.

Ferdige fortynninger er til en gangs bruk. Kun klare oppløsninger uten partikler må brukes.

Det anbefales at legemidlet benyttes umiddelbart etter fortynning (se punkt 5 i dette vedlegget "Hvordan du oppbevarer Iasibon").

Iasibon konsentrat til infusjonsvæske skal gis som intravenøs infusjon. Forsiktighet må utvises slik at Iasibon konsentrat til infusjonsvæsker ikke administreres via intra-arteriell eller paravenøs administrasjon, da dette kan føre til vevsskader.

### **Administreringshyppighet**

Ved behandling av tumorindusert hyperkalsemi, skal Iasibon konsentrat til infusjonsvæske vanligvis gis som en enkelt infusjon.

Ved forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser, skal Iasibon infusjon gjentas med intervaller på 3 - 4 uker.

### **Behandlingens varighet**

Et begrenset antall pasienter (50 pasienter) har fått en gjentatt infusjon for hyperkalsemi. Gjentatt behandling kan vurderes i tilfeller av tilbakevendende hyperkalsemi eller utilstrekkelig effekt.

For pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser, skal Iasibon infusjon administreres hver 3. - 4. uke. I kliniske studier har behandlingen fortsatt i opptil 96 uker.

**Dersom du gis for mye av lasibon**

Det er ingen erfaring med akutt forgiftning med lasibon konsentrat til infusjonsvæske. Siden både nyre og lever er vist å være målorganer i prekliniske toksisitetsstudier med høye doser bør derfor nyre- og leverfunksjonen overvåkes.

Klinisk relevant hypokalsemi (svært lave serumkalsiumnivåer) bør korrigeres ved intravenøs administrasjon av kalsiumglukonat.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Iasibon 50 mg tabletter, filmdrasjerte ibandronsyre**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Iasibon er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Iasibon
3. Hvordan du bruker Iasibon
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Iasibon
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Iasibon er, og hva det brukes mot**

Iasibon, inneholder virkestoffet ibandronsyre. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater.

Iasibon brukes til voksne og foreskrives til deg dersom du har brystkreft med spredning i benmassen (kalt "skjelettmetastaser")

- Det bidrar til å forebygge benbrudd (frakturer)
- Det bidrar til å forebygge andre benproblemer som kan trenge operasjon eller røntgenbehandling

Ibandronat virker ved å redusere mengden kalsium som er tapt i benmassen din. Dette bidrar til å hindre at benmassen din blir svakere.

#### **2. Hva du må vite før du tar Iasibon**

##### **Bruk ikke Iasibon**

- dersom du er allergisk overfor ibandronsyre eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du har problemer med spiserøret (øsofagus), slik som forsnevring eller problemer med å svelge
- hvis du ikke kan stå eller sitte oppreist i minimum én time (60 minutter) om gangen
- hvis du har eller tidligere har hatt lavt nivå av kalsium i blodet.

Du skal ikke ta dette legemidlet hvis noe av det ovenfor gjelder deg. Hvis du ikke er sikker, snakk med lege eller apotek før du tar Iasibon.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Etter markedsføring har en bivirkning som kalles osteonekrose i kjeven (ONJ) (benskade i kjeven) blitt rapportert svært sjelden hos pasienter som får ibandronat i forbindelse med behandling av kreft. ONJ kan også oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Det er viktig å forsøke å hindre utvikling av ONJ siden det er en smertefull tilstand som kan være vanskelig å behandle. For å redusere risikoen for å utvikle osteonekrose i kjeven, er det noen forholdsregler du bør ta.

Før du begynner behandlingen, fortell din lege/sykepleier (helsepersonell) dersom:

- du har problemer med munnen eller tennene som dårlig tannhelse, tannkjøtt sykdom, eller det er planlagt tanntrekking
- du ikke rutinemessig går til tannlegen eller det er lenge siden du har vært hos tannlegen
- du er en røyker (da dette kan øke risikoen for tannproblemer)
- du tidligere har vært behandlet med et bisfosfonat (brukt til å behandle eller forebygge skjelettlidelser)
- du bruker legemidler kalt kortikosteroider (for eksempel prednisolon eller deksametason)
- du har kreft.

Legen din kan be deg om å ta en tannundersøkelse før du starter behandling med Iasibon.

Under behandlingen bør du opprettholde god munnhygiene (inkludert regelmessig pussing av tennene) og ha rutinemessig undersøkelser hos tannlegen. Hvis du bruker tannproteser, må du sørge for at disse er riktig tilpasset. Hvis du er under tannbehandling eller skal gjennomgå tannkirurgi (f.eks. tanntrekking), informer legen din om din tannbehandling og fortell tannlegen din at du blir behandlet med Iasibon.

Ta kontakt med legen og tannlegen din umiddelbart hvis du opplever problemer med munnen eller tennene som for eksempel løse tenner, smerte eller hevelse, sår som ikke gror eller pussdannelse, da dette kan være tegn på osteonekrose i kjeven.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Iasibon:

- dersom du er allergisk overfor noen andre bisfosfonater
- dersom du har svelgevansker eller fordøyelsesproblemer
- dersom du har høye eller lave nivå av vitamin D eller andre mineraler
- dersom du har nyreproblemer

Irritasjon, betennelse eller sår dannelse i spiserøret (øsofagus), ofte med symptomer som kraftig brystsmerte, kraftig smerte etter svelging av mat og/eller drikke, kraftig kvalme eller oppkast kan forekomme, spesielt hvis du ikke drikker et fullt glass vann og/eller legger deg ned før det er gått 1 time etter inntak av Iasibon. Slutt å ta Iasibon og fortell det umiddelbart til legen din dersom du utvikler disse symptomene (se avsnitt 3 og 4).

### **Barn og ungdom**

Iasibon skal ikke brukes til barn eller ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler Iasibon**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er fordi Iasibon kan påvirke måten andre legemidler virker på. Noen andre legemidler kan også påvirke måten Iasibon virker på.

**Vær spesielt oppmerksom på å fortelle lege eller apotek** hvis du tar noen av følgende legemidler:

- tilskudd med innhold av kalsium, magnesium, jern eller aluminium
- acetylsalisylsyre og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler kalt NSAIDs, slik som ibuprofen eller naproxen. Dette er fordi NSAIDs og Iasibon begge kan irritere magen og tarmen
- en type antibiotikainjeksjon som kalles aminoglykosider, slik som gentamicin. Dette er fordi både aminoglykosider og Iasibon kan redusere mengden kalsium i blodet.

Inntak av legemidler som kan redusere magesyre, slik som cimetidin og ranitidin, kan i mild grad øke effekten av Iasibon.

### **Iasibon sammen med mat og drikke**

Ikke ta Iasibon med mat eller noen annen drikke unntatt vann, fordi Iasibon er mindre effektiv hvis det tas sammen med mat eller drikke (se punkt 3).

Ta Iasibon minst 6 timer etter du sist spiste, drakk eller tok andre legemidler eller tilskudd (f.eks. produkter som inneholder kalsium (melk), aluminium, magnesium og jern), unntatt vann. Etter at du har tatt din tablett, vent i minst 30 minutter. Så kan du ta din første mat eller drikke, og ta andre legemidler eller tilskudd (se punkt 3).

### **Graviditet og amming**

Du skal ikke bruke Iasibon hvis du er gravid, planlegger å bli gravid eller hvis du ammer. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Du kan kjøre og bruke maskiner da det er forventet at Iasibon har liten eller ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Snakk med legen din først hvis du vil kjøre, bruke maskiner eller verktøy.

### **Iasibon inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

## **3. Hvordan du tar Iasibon**

Bruk alltid dette legemidlet slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Ta din tablett minst 6 timer etter du sist spiste, drakk eller tok andre legemidler eller tilskudd, unntatt vann. Vann med høy konsentrasjon av kalsium bør ikke brukes. Hvis det er en bekymring for mulig høye kalsiumnivåer i kranvannet (hardt vann), anbefales det å bruke flaskevann med lavt innhold av mineraler.

Legen din kan ta blodprøver av deg mens du bruker Iasibon. Dette er for å kontrollere at du får riktig dose av medisinen.

### **Å ta dette legemidlet**

Det er viktig at du tar Iasibon på riktig tidspunkt og på riktig måte. Dette fordi det kan forårsake irritasjon, betennelse eller sår i spiserøret (øsofagus).

Du kan bidra til at dette ikke skjer ved å gjøre følgende:

- Ta tablettene dine så snart du står opp for dagen, før du inntar dagens første måltid, drikke, andre legemidler eller tilskudd
- Ta tablettene dine kun sammen med et fullt glass vann (ca. 200 ml). Ta ikke tablettene dine med noe annen drikke enn vann
- Svelg tablettene hel. Tabletten skal ikke tygges, suges eller knuses. Tabletten skal ikke oppløses i munnen
- Etter at tablettene er svelget, vent i minst 30 minutter. Deretter kan du ta mat og drikke, og du kan ta andre legemidler eller tilskudd

- Når du har tatt tablett skal du være oppreist (sittende eller stående) i den neste timen (60 minutter) etter at tablett er svelget. Ellers kan noe av legemidlet sive tilbake i spiserøret

### **Hvor mye som skal tas**

Normal dosering av Iasibon er én tablett hver dag. Hvis du har moderate nyreproblemer, kan legen din redusere dosen din til én tablett annenhver dag. Hvis du har alvorlige nyreproblemer, kan legen din redusere dosen din til én tablett hver uke.

### **Dersom du tar for mye av Iasibon**

Hvis du tar for mange tabletter, snakk med en lege eller reis til sykehus med en gang. Drikk et fullt glass med melk før du reiser. Ikke prøv å kaste opp. Ikke legg deg ned.

### **Dersom du har glemt å ta Iasibon**

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Hvis du tar en tablett hver dag, hopp helt over den glemte dosen. Fortsett som vanlig den neste dagen. Hvis du tar en tablett annenhver dag eller en gang i uken, kontakt lege eller apotek for råd.

### **Dersom du slutter å ta Iasibon**

Fortsett å ta Iasibon så lenge som legen din forteller deg å gjøre det. Dette er fordi legemidlet bare vil virke hvis du tar det hele tiden.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette medikamentet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Snakk med sykepleier eller lege umiddelbart hvis du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger – du kan ha behov for rask medisinsk behandling:**

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- sykdomsfølelse, hjertebank og ubehag ved svelging (betennelse i spiserøret)

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos færre enn 1 av 100 personer)

- kraftige magesmerter. Dette kan være et tegn på et sår i den første delen av tarmen (tolv fingertarm) som blør, eller at magen er betent (gastritt)

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- vedvarende smerte eller betennelse i øyet
- ny smerte, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken. Du kan ha tidlige tegn på et mulig uvanlig brudd i lårbenet

**Svært sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- smerte eller sår i munn eller kjeve. Du kan ha tidlige tegn på alvorlige problemer i kjeven, nekrose (dødt benvev) i kjevebenet.
- kløe, opphovning av ansikt, lepper, tunge eller hals, med pusteproblemer. Du kan ha fått en alvorlig, potensiell livstruende allergisk reaksjon
- alvorlige hudreaksjoner
- smerter i øret, pussdannelse fra øret, og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.

**Ikke kjent** (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelig data):

- astmaanfall

## Andre mulige bivirkninger

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- magesmerter, fordøyelsesproblemer
- lavt nivå av kalsium i blodet
- svakhet

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos færre enn 1 av 100 personer)

- brystmerter
- kløe eller prikking huden (parestesier)
- influensalignende symptomer, generell uvelhetsfølelse eller smerter
- tørr munn, merkelig smak i munnen eller svelgeproblemer
- anemi (blodmangel)
- høye nivåer av urinstoff eller høye nivåer av biskjoldbruskkjertelhormon i blodet.

## Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Iasibon

- Oppbevares utilgjengelig for barn
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blister og kartong etter "Utløpsdato" eller "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Iasibon

- Virkestoff er ibandronsyre. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat)

Andre innholdsstoffer er:

- tablettkjerne: povidon, mikrokrySTALLinsk cellulose, krysspovidon, pregelatinisert maisstivelse, glyseroldibehenat, kolloidal vannfri silika
- tablettdrasjering: titandioksid (E171), laktosemonohydrat, hypromellose (E464), makrogol 4000

### Hvordan Iasibon ser ut og innholdet i pakningen

De filmdrasjerte tablettene er hvite, runde, bikonvekse, tabletter tilgjengelig i Polyamid/Al/PVC – Aluminium blisterpakninger. De er tilgjengelig i pakninger á 3, 6, 9, 28 eller 84 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Hellas



**Tilvirkere**

Pharmathen S.A.  
Dervenakion 6  
Pallini 15351  
Attiki  
Hellas

og

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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**

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**

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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.