

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Iasibon 1 mg innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Ein lykja með 1 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 1 mg af íbandrónsýru (semnatríum einhýdrat)

Hjálparefni:

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iasibon er ætlað fullorðnum til:

- Varnar beinkvillum (brotum sem stafa af sjúkdómum, fylgikvillum í beinum þegar þörf er á geislæðferð eða skurðaðgerð) hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum
- Meðferðar á blóðkalsíumhækkun af völdum æxlis, með eða án meinvarpa

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis læknað með reynslu af meðferð við krabbameini ættu að hefja meðferð með Iasibon.

Skammtar

Til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum

Ráðlagður skammtur til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er 6 mg í bláæð á 3 – 4 vikna fresti. Gefa skal skammtinn í innrennslis á a.m.k. 15 mínútum. Styttri (þ.e. 15 mín.) innrennslistíma skal einungis nota hjá sjúklingum með eðlilega eða væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi sem einkenna notkun á styttri innrennslistíma hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun lægri en 50 ml/mín. Þeir sem ávísa lyfinu eiga að taka mið af kaflanum Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2) varðandi ráðleggingar um skömmtun og gjöf hjá þessum sjúklingahópi.

Meðferð við blóðkalsíumhækkun af völdum æxlis

Fyrir meðferð með Iasibon á sjúklingurinn að hafa fengið nægilega vökvagjöf með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn. Tekið skal tillit til þess hve alvarleg blóðkalsíumhækkunin er, svo og um hvers konar æxli er að ræða. Venjulega þurfa sjúklingar með beineyðandi meinvörp lægri skammta en sjúklingar með vessatengda (humoral type) blóðkalsíumhækkun. Hjá flestum sjúklingum með alvarlega blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi* ≥ 3 mmól/l eða ≥ 12 mg/dl) eru 4 mg hæfileg í einn skammt. Hjá sjúklingum með miðlungi mikla blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi < 3 mmól/l eða < 12 mg/dl) eru 2 mg nægilegur skammtur. Hæsti skammtur sem notaður hefur verið í klínískum rannsóknum er 6 mg, en þessi skammtur eykur ekki verkunina.

*Athugið albúmín leiðrétt þéttni kalsíums í sermi er reiknuð á eftirfarandi hátt:

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mmól/l)} = \text{kalsíum í sermi (mmól/l)} - [0,02 \times \text{albúmín (g/l)}] + 0,8$$

Eða

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mg/dl)} = \text{kalsíum í sermi (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albúmín (g/dl)}]$$

Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi er breytt úr mmól/l í mg/dl með því að margfalda með 4.

Yfirleitt má koma hækkun kalsíumgildi í sermi í eðlilegt horf á 7 dögum. Meðaltími í að sjúklingur fengi bakslag (aftur hækkun albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi í yfir 3 mmól/l) var 18-19 dagar fyrir 2 mg og 4 mg skammta. Meðaltími í bakslag við 6 mg skammt var 26 dagar.

Takmarkaður fjöldi sjúklinga (50 sjúklingar) hefur fengið tvær innrennslismeðferðir við óeðlilegri blóðkalsíumhækkun. Íhuga má að endurtaka meðferð ef blóðkalsíumhækkunin tekur sig upp eða ef áhrif eru ófullnægjandi.

Iasibon innrennslisþykknir, lausn, á að gefa sem innrennsli í æð á 2 klukkustundum.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr $\geq$ 50 og $<$ 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr $\geq$ 30 og $<$ 50 ml/mín.) eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr $<$ 30 ml/mín.) sem eru á forvarnarmeðferð við beinkvillum og eru með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum á að fylgja eftirfarandi skammtaleiðbeiningum (sjá kafla 5.2):

Kreatínínhreinsun (ml/mín.)	Skammtur	Innrennslismagn ¹ og tími ²
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml af innrennslisþykknir, lausn)	100 ml á 15 mínútum
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml af innrennslisþykknir, lausn)	500 ml á 1 klst.
< 30	2 mg (2 ml af innrennslisþykknir, lausn)	500 ml á 1 klst.

¹ 0,9 % natríumklóríðlausn eða 5 % glúkósalausn

² Gefið á 3 til 4 vikna fresti

15 mínútna innrennslistími hefur ekki verið rannsakaður hjá krabbameinssjúklingum með kreatínín úthreinsun $<$ 50 ml/mín.

Aldraðir (> 65 ára)

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Iasibons hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1 og kafla 5.2).

Lyfjagöf

Til notkunar í bláæð.

Nota skal innihald hettuglassins samkvæmt eftirfarandi:

- Fyrirbyggjandi við beinkvillum - bætt út í 100 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 100 ml af 5 % glúkósalausn og gefið sem innrennsli á að minnsta kosti 15 mínútum. Sjá kafla hér að ofan um skammta handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi
- Meðferð við blóðkalsíumlækkun vegna æxla - bætt út í 500 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 500 ml af 5 % glúkósalausn og gefið sem innrennsli á 2 klukkustundum

Eingöngu einnota. Einungis á að nota tæra lausn án agna.

Iasibon innrennslisþykkni, lausn á að gefa sem innrennsli í æð.

Gæta skal sjá til þess að tryggt sé að Iasibon innrennslisþykkni, lausn sé ekki gefið í slagæð eða utan bláæðar, þar sem það getur valdið vefjaskemmdum.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Blóðkalsíumlækkun

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með truflanir á efnaskiptum beina og steinefna

Ná þarf árangri við meðferð á blóðkalsíumlækkun og öðrum truflunum á efnaskiptum beina og steinefna áður en meðferð með Iasibon við meinvörpum í beinum hefst.

Nægileg inntaka kalsíums og D-vítamíns er mikilvæg fyrir alla sjúklinga. Sjúklingar eiga að fá viðbótar kalsíum og/eða D-vítamín ef inntaka í fæðu er ekki fullnægjandi.

Bráðafnæmi/lost

Tilkynnt hefur verið um bráðafnæmisviðbrögð/lost, þar með talin dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í bláæð.

Viðeigandi lækniáðstoð og eftirlitsbúnaður á að vera tiltækur þegar Iasibon er gefið í bláæð. Ef bráðafnæmi eða önnur alvarleg ofnæmiseinkenni koma fram skal hætta innrennsli samstundis og hefja viðeigandi meðferð.

Beindrep í kjálka

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið tilkynnt um beindrep í kjálka hjá sjúklingum sem fá Iasibon við beinþynningu (sjá kafla 4.8).

Fresta á upphafi meðferðar eða nýrrar meðferðarlotu hjá sjúklingum með opin sár, sem ekki hafa náð að gróa, í mjúkvefjum í munni.

Íhuga á tannskoðun með viðeigandi forvarnartannlækningum, ásamt einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu áður en meðferð með Iasibon hefst hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti.

Hafa á eftirtalda áhættuþætti í huga þegar mat er lagt á hættu á að beindrep í kjálka komi fram hjá sjúklingi:

- virkni lyfja sem hindra niðurbrot beina (bone resorption) (áhætta er meiri við notkun mjög öflugra lyfja), íkomuleið (áhætta er meiri við gjöf í æð) og uppsafnaða skammta af lyfjum við niðurbroti beina
- krabbamein, samtímis kvilla (t.d. blóðleysi, storkukvilla, sýkingu), reykingar
- samtímis meðferð: barkstera, krabbameinslyfjameðferð, lyf sem hindra nýmyndun æða, geislameðferð á höfði og hálsi
- lélega tannhirðu, kvilla í tannholdi, gervitennur sem passa illa, sögu um tannkvilla, ífarandi tannaðgerðir, t.d. tanndrátt.

Hvetja á alla sjúklinga til að stunda góða tannhirðu, fara reglulega í tanneftirlit og láta tafarlaust vita um einkenni frá munni, svo sem tannlos, verk eða þrota, sár sem gróa ekki eða útferð, meðan á meðferð með lasibon stendur. Meðan á meðferð stendur á ekki að gera ífarandi tannaðgerðir nema að vandlega íhuguðu máli og forðast á að gera þær skömmu fyrir eða eftir gjöf lasibon.

Ákveða á meðferð sjúklinga sem fá beindrep í kjálka í nánú samráði milli meðhöndlandi læknis og tannlæknis eða kjálkaskurðlæknis með sérþekkingu á beindrepi í kjálka. Íhuga á að gera hlé á meðferð með lasibon þar til einkennin batna og brugðist hefur verið við áhættuþáttum eins og kostur er.

Beindrep í ytra eyra

Skýrt hefur verið frá beindrepi í ytra eyra við notkun bisfosfónata, einkum í tengslum við langtíma meðferð. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir beindrepi í ytra eyra eru meðal annars notkun stera og krabbameinslyfjameðferð og/eða staðbundnir áhættuþættir svo sem sýking eða áverka. Hafa skal í huga hugsanlegt beindrep í ytra eyra hjá sjúklingum sem nota bisfosfónöt og fá einkenni frá eyra þ.m.t. langvinnar sýkingar í eyra.

Afbrigðileg brot á lærlegg

Greint hefur verið frá afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum (subtrochanteric fractures) og brotum á lærleggsbol (diaphyseal fractures) í tengslum við meðferð með bisfosfónötum, einkum hjá sjúklingum á langtímameðferð við beinþynningu. Þessi þverbrot eða stuttu skábrot geta komið fram hvar sem er á lærleggnum frá því rétt fyrir neðan minni lærhnútu og að staðnum rétt fyrir ofan ofanhnúfulínu (supracondylar flare). Þessi brot, hafa komið fram eftir mjög lítinn áverka eða án áverka og sumir sjúklingar hafa fundið fyrir verk í læri eða nára, oft samhliða því sem líkst hefur álagsbrotum við myndgreiningu, vikum eða mánuðum áður en í ljós komu brot þvert í gegnum lærlegg. Brotin eru oft í báðum lærleggjum og því skal rannsaka lærlegginn í hinum fótleggjum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með bisfosfónötum og hafa fengið brot á lærleggsbol. Einnig hefur verið greint frá því að þessi brot grói illa.

Íhuga skal að hætta meðferð með bisfosfónötum ef grunur leikur á að um afbrigðileg lærleggsbrot sé að ræða að teknu tilliti til mats á einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu hjá hverjum og einum sjúklingi.

Ráðleggja skal sjúklingum að greina frá öllum verkjum í læri, mjöðm eða nára meðan á meðferð með bisfosfónötum stendur og leggja skal mat á alla sjúklinga sem hafa slík einkenni með tilliti til hugsanlegra lærleggsbrota(sjá kafla 4.8).

Afbrigðileg brot á öðrum löngum beinum

Einnig hefur verið greint frá afbrigðilegum brotum á öðrum löngum beinum, svo sem öln eða sköflungi, hjá sjúklingum sem fengu langtímameðferð. Eins og á við um afbrigðileg brot á lærlegg, verða þessi brot eftir litla eða enga áverka og sumir sjúklingar finna fyrir forboðaverk áður en þeir fá algert beinbrot. Þegar um er að ræða ölnarbrot getur það verið tengt endurteknu álagi í tengslum við langvarandi notkun hjálpartækja við gang (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Klínískar rannsóknir hafa ekki gefið til kynna vísbendingar um skerðingu á nýrnastarfsemi við langtíma meðferð með lasibon. Samkvæmt klínísku mati á hverjum sjúklingi fyrir sig er þó ráðlagt að fylgjast með nýrnastarfsemi, kalsíum, fosfati og magnesíum í sermi hjá sjúklingum sem fá meðferð með lasibon (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Ekki er hægt að ráðleggja skammta handa sjúklingum með mikið skerta lifrastarfsemi þar sem klínísk gögn eru ekki fyrirbyggjandi (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta hjartastarfsemi

Forðast skal of mikla vökvagjöf hjá sjúklingum með hættu á hjartabilun.

Sjúklingar með þekkt ofnæmi fyrir bisfosfónötum

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir öðrum bisfosfónötum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Iasibon inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum lykju, það er að segja er nær natríumfrítt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Umbrotamilliverkanir eru taldar ólíklegar þar sem íbandrónsýra hamlar ekki helstu P450 ísóensímum í lifur manna og sýnt hefur verið fram á að hún örvar ekki cýtókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum (sjá kafla 5.2). Íbandrónsýra skilst eingöngu út um nýru og verður ekki fyrir neinum umbrotum.

Varúðar skal gætt þegar bisfosfónöt eru gefin með aínóglýkósíðum, þar sem bæði lyfin geta lækkað kalsíumpéttni í sermi í langan tíma. Veita skal athygli mögulegri samhliða lækkun á magnesíum í blóði.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Fullnægjandi upplýsingar um notkun íbandrónsýru hjá þungðum konum eru ekki fyrir hendi. Rannsóknir á rottum hafa sýnt eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Möguleg áhætta fyrir menn er óþekkt. Þar af leiðandi ætti ekki að nota Iasibon á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort íbandrónsýra er skilin út í brjóstamjólk. Rannsóknir hjá mjólkandi rottum hafa sýnt að íbandrónsýra kemur fram í lágum styrk í mjólkinni eftir gjöf í æð. Iasibon á ekki að nota á meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru til um áhrif íbandrónsýru á menn. Í rannsókn á áhrifum íbandrónsýru til inntöku á æxlun rotta minnkaði frjósemi. Í rannsóknum á rottum þar sem lyfið var gefið í bláæð minnkaði íbandrónsýra frjósemi í háum daglegum skömmtum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli upplýsinga um lyfhrif og lyfjahvörf og tilkynnta aukaverkana er talið að Iasibon hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Alvarlegustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eru bráðaofnæmisviðbrögð/lost, afbrigðileg brot á lærlegg, beindrep í kjálka og augnbólga (sjá kaflann “Lýsing valinna aukaverkana” og kafla 4.4).

Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla er oftast tengd hækkun á líkamshita. Sjaldnar er tilkynnt um lækkun kalsíums í sermi undir eðlileg mörk (blóðkalsíumlækkun). Yfirleitt er ekki þörf á sérstakri meðferð og það dregur úr einkennum eftir nokkrar klukkustundir/daga.

Sem fyrirbyggjandi við beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum kemur oftast fram, þróttleysi og þar á eftir hækkaður líkamshiti og höfuðverkur, við meðferðina.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 koma fram aukaverkanir úr fasa III lykilrannsóknum (meðferð á blóðkalsíumhækkun vegna æxla: 311 sjúklingar meðhöndlaðir með 2 mg eða 4 mg; fyrirbyggjandi við beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum: 152 sjúklingar meðhöndlaðir með íbandrónsýru 6 mg), og frá reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($> 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir gjöf íbandrónsýru í bláæð.

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking	Blöðrubólga, leggangabólga, sveppasýking í munni			
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)		Góðkynja húðæxli			
Blóð og eitlar		Blóðleysi, alvarleg blóðmei			
Ónæmiske rfi				Ofnæmi†, berkjukrampar†, ofsabjúgur†, Bráðaofnæmi/los t†**	Versnun astma
Innkirtlar	Kalkkirtlaröskun				
Efnaskipti og næring	Blóðkalsíumlækkun**	Fosfatlækkun í blóði			
Geðræn vandamál		Svefntruflanir, kvíði, geðsveiflur (affection lability)			
Taugakerfi	Höfuðverkur, sundl, bragðtruflanir	Heilaæðaröskun, skemmd í taugarót, minnisleysi, mígreni, taugaverkur, ofstæling, ofurtilfinningar, dofi umhverfis munninn, lyktarglöp			
Augu	Drer (cataract)		Augnbólga†**		
Eyru og völundarhús		Heyrnarleysi			
Hjarta	Greinrof	Blóðþurrð í hjartavöðva,			

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
		hjarta- og æðakvillar, hjartsláttarónot			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Kokbólga	Lungnabjúgur, soghljóð (stridor)			
Meltingarfæri	Niðurgangur, uppköst, meltingartruflanir, sársauki í meltingarvegi, tannkvillar	Maga- og garnabólga, magabólga munnsár, kyngingartregða, varabólga			
Lifur og gall		Gallsteinaveiki			
Húð og undirhúð	Húðvandamál, flekkblæðing	Útbrot, hárlos		Stevens-Johnson heilkenni†, regnbogaroði†, blöðruhúðbólga†	
Stoðkerfi og stoðvefur	Slitgigt, vöðvaþrautir, liðverkir, liðvandamál		Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol†	Beindrep í kjálka†**, Beindrep í ytra eyra (aukaverkanir tengdar lyfjaflokki bisfosfónata)†	Afbrigðileg beinbrot í löngum beinum öðrum en lærlegg
Nýru og þvægfæri		Þvægteppa, blöðrumyndun í nýrum			
Æxlunarfæri og brjóst		Verkur í grindarholi			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti, influensulík veikindi**, útlægur bjúgur, þróttleysi, óeðlilegur þorsti	Of lágur líkamshiti			
Rannsóknarniðurstöður	Aukið gamma-GT, aukið kreatínín	Hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, þyngdartap			
Áverkar og eitranir		Meiðsli, verkur á stungustað			

**Sjá frekari upplýsingar hér fyrir neðan.

† Kom fram við í reynslu eftir markaðssetningu.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Blóðkalsíumlækkun

Minnkaður útskilnaður kalsíums í nýrum getur fylgt lækkun á fosfatgildum í sermi sem ekki þarfnast meðferðar. Gildi kalsíums í sermi getur fallið niður í gildi blóðkalsíumlækkunar.

Inflúensulík veikindi

Inflúensulík veikindi sem samanstanda af hita, hrolli, bein og/eða vöðvaverkjum hafa komið fram. Í flestum tilvikum var ekki þörf á sérstakri meðferð og dró úr einkennum eftir nokkrar klukkustundir/daga.

Beindrep í kjálka

Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka, einkum hjá krabbameinssjúklingum sem hafa fengið lyf sem hindra niðurbrot beina, svo sem íbandrónsýru (sjá kafla 4.4.). Tilkynnt hefur verið um tilvik beindreps í kjálka við notkun íbandrónsýru eftir markaðssetningu lyfsins.

Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol

Þótt lífeðlismeinafræðin sé ekki ljós, eru vísbendingar úr faraldsfræðilegum rannsóknum sem benda til aukinnar hættu á afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum og brotum á lærleggsbol við langvarandi meðferð með bifosfónötum þegar beinþynning eftir tíðahvörf er til staðar, einkum eftir þriggja til fimm ára notkun. Heildaráhættan á afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum og brotum á lærleggsbol (aukaverkun í flokki bifosfónata) er samt sem áður mjög lítil.

Augnbólga

Tilkynnt hefur verið um bólgu í auga, svo sem æðahjúpsbólgu, grunna hvítubólgu eða hvítubólgu í tengslum við notkun íbandrónsýru. Í sumum tilvikum gekk bólgan ekki til baka fyrir en notkun íbandrónsýru var hætt.

Bráðaofnæmi/lost

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð/lost, þar með talin dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í bláæð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V*](#)

4.9 Ofskömmun

Enn er ekki fyrir hendi reynsla af bráðri eitrun af völdum Íasibon innrennslisþykknis, lausnar. Þar sem það hefur sýnt sig að bæði nýru og lifur eru þau líffæri sem verða fyrir eituráhrifum við stóra skammta í forklínískum rannsóknum, á að fylgjast með nýrna- og lifrarstarfsemi. Klínískt mikilvæga blóðkalsíumlækkun á að leiðrétta með því að gefa kalsíumglúkonat í bláæð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sjúkdómum í beinum, bisfosfónöt, ATC flokkur: M 05 BA 06

Íbandrónsýra tilheyrir bisfosfónatflokknum sem hefur sérvirkni á bein. Þessi sérhæfða verkun á beinvef byggir á mikilli sækni bisfosfónata í steinefni beina. Bisfosfónöt verka með því að draga úr beinætuvirkni, þó að nákvæmur verkunarháttur sé enn ekki ljós.

In vivo kemur íbandrónsýra í veg fyrir beineyðingu framkallaða í tilraunum, vegna hlés á starfsemi kynkirtla, retinóíða, æxla eða efna sem æxli gefa frá sér. Sýnt hefur verið fram á bælingu á innra

niðurbroti beina í ^{45}Ca lyfjahvarfa rannsóknunum og með losun á geislavirku tetrasýklíni sem áður var felld inn í beinagrindina.

Við skammta sem voru töluvert stærri en lyfjafræðilega virkir skammtar hafði íbandrónsýra engin áhrif á steinefnaútfellingu í beinum.

Niðurbrot beina vegna illkynja sjúkdóma einkennist af of miklu niðurbroti beina sem helst ekki í hendur við eðlilega beinmyndun. Íbandrónsýra hamlar valbundið beinætuverki, sem dregur úr niðurbroti beina og dregur þannig úr fylgikvillum illkynja sjúkdómsins í beinagrind.

Klínískar rannsóknir á meðferð við blóðkalsíumhækkun af völdum æxla

Klínískar rannsóknir á blóðkalsíumhækkun af völdum æxla hafa sýnt að bælandi verkun íbandrónsýru á beineyðingu af völdum æxla og sérstaklega á blóðkalsíumhækkun af völdum æxla einkennist af lækun á kalsíum í sermi og útskilnaði kalsíums í þvagi.

Við venjulega meðferðarskammta hefur verið sýnt í klínískum rannsóknum fram á eftirfarandi svarhlutfall með viðkomandi öryggismörk fyrir sjúklinga með grunnildi fyrir alþáminleiðrétt kalsíum í sermi upp á $\geq 3,0$ mmól/l eftir fullnægjandi vökvagjöf.

Skammtur íbandrónsýru	% sjúklinga sem svara meðferð	90 % vikmörk
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Miðgildi tímans sem það tók að ná kalsíum í blóði niður í eðlileg gildi hjá þessum sjúklingum við þessa skammta var 4-7 dagar. Miðgildi tímans að bakslagi (alþámin-leiðrétt kalsíum í sermi fór aftur yfir 3 mmól/l) var 18-26 dagar.

Klínískar rannsóknir á meðferð til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum.

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum hefur verið sýnt fram á skammtaháð hamlandi áhrif á beineyðingu, sem koma fram í auknum niðurbrotum á beinum, og skammtaháð áhrif á beinkvilla.

Meðferð til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum með íbandrónsýru 6 mg í bláæð var metin í einni III. stigs slembiraðri samanburðarrannsókn við lyfleysu sem stóð í 96 vikur. Konur með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum sem höfðu verið staðfest með geislagreiningu fengu af handahófi lyfleysu (158 sjúklingar) eða 6 mg íbandrónsýru (154 sjúklingar). Niðurstöður úr þessari rannsókn eru teknar saman hér fyrir neðan.

Aðalendapunktur virkni (efficacy)

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var tíðni tímabila þar sem sjúkdómseinkenni frá beinum komu fram (skeletal morbidity period rate = SMPR). Þetta var samsettur endapunktur sem hafði eftirfarandi einkenni frá beinum sem undirþætti:

- geislameðferð beina til þess að meðhöndla beinbrot/yfirvofandi beinbrot
- skurðaðgerð á beinum til meðferðar á beinbrotum
- hryggbrot
- beinbrot utan hryggjar

Greining á SMPR var aðlöguð tíma og talið að eitt eða fleiri einkenni sem komu fram á einu 12 vikna tímabili gætu hugsanlega verið tengd. Einkenni sem komu oft fram voru því einungis talin einu sinni vegna greiningarinnar. Upplýsingar úr þessari rannsókn sýndu marktækan ávinning íbandrónsýru 6 mg í bláæð umfram lyfleysu við fækkun einkenna frá beinum sem voru mæld með SMPR sem hafði verið aðlagð tíma ($p = 0.004$). Fjöldi einkenna frá beinum var einnig marktækt minni fyrir íbandrónsýru mg

og 40 % minnkun varð í hættu á einkennum frá beinum í samanburði við lyfleysu (hlutfallsleg áhætta 0,6, $p = 0.003$). Virkniniðurstöður koma fram í töflu 2.

Tafla 2 Virkniniðurstöður (Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörp í beinum)

	Öll einkenni frá beinum (SRE)		
	Lyfleysa n = 158	Íbandrónsýru 6 mg n = 154	p-gildi
SMPR (á hvert sjúklingaár)	1,48	1,19	$p = 0,004$
Fjöldi einkenna (á hvern sjúkling)	3,64	2,65	$p = 0,025$
Hlutfallsleg áhætta SRE	-	0,60	$p = 0,003$

Aukaendapunktur virkni

Tölfræðilega marktækur bati á beinverkjakvarða kom fram fyrir íbandrónsýru 6 mg í bláæð samanborið við lyfleysu. Minnkun verkja hélst stöðug undir grunnlínu á meðan á rannsókninni stóð og var fylgt af marktækri minnkun í notkun verkjalyfja. Minnkun á lífsgæðum var marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru borið saman við lyfleysu. Samantekt fyrir þessa aukaendapunkta má finna í töflu 3.

Tafla 3 Aukaendapunktur virkni (Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörp í beinum)

	Lyfleysa n = 158	Íbandrónsýru 6 mg n = 154	p-gildi
Verkur í beinum*	0,21	-0,28	$p < 0,001$
Notkun verkjalyfja*	0,90	0,51	$p = 0,083$
Lífsgæði *	-45,4	-10,3	$p = 0,004$

* Meðalbreyting frá grunnlínu að síðasta mati.

Veruleg minnkun varð á merkjum um niðurbrot beina í þvagi (pýridínólín og deoxýpýridínólín) hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru og var hún tölfræðilega marktæk í samanburði við lyfleysu.

Í rannsókn á 130 sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum var öryggi íbandrónsýru sem gefið var með innrennsli á 1 klukkustund borið saman við innrennsli á 15 mínútum. Enginn munur á nýrnastarfsemi kom fram. Aukaverkanir sem tengdust íbandrónsýru eftir innrennsli á 15 mínútum voru í samræmi við þær upplýsingar um öryggi sem þegar voru til fyrir lengri innrennslistíma og engar nýjar aukaverkanir í tengslum við 15 mínútna innrennslistíma komu fram.

15 mínútna innrennslistími hefur ekki verið rannsakaður hjá krabbameinssjúklingum með < 50 ml/mín. kreatínín úthreinsun.

Börn (sjá kafla 4.2 og 5.2)

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Iasibons hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

5.2 Lyfjahvörf

Eftir tveggja klukkustunda innrennslisgjöf 2, 4 og 6 mg af íbandrónsýru eru lyfjahvarfastuðlar í hlutfalli við skammt.

Dreifing

Eftir almenna útsetningu í upphafi binst íbandrónsýra hratt við bein eða er skilin út í þvagi. Í mönnum er sýnilegt endanlegt dreifingarrúmmál a.m.k. 90 l og sá hluti af skammti sem kemst í bein er áætlaður 40-50 % af skammti í blóðrás. Próteinbinding í plasma manna er um 87 % við lækningalega þéttni og því eru ekki miklir möguleikar á milliverkunum við önnur lyf af völdum tilfærslu.

Umbrot

Engar vísbendingar eru um að íbandrónsýra umbrotni í dýrum eða mönnum.

Brotthvarf

Þeir helmingunartímar sem hafa sést spanna vítt bil og eru háðir skömmtum og nákvæmni mæliaðferða, en sýnilegur helmingunartími brotthvarfs er yfirleitt á bilinu 10-60 klukkustundir. Fyrstu plasmagildi falla þó fljótt og eru 10% af hámarksgildi eftir 3 klukkustundir ef lyfið er gefið í æð og 8 klukkustundir ef lyfið er gefið til inntöku. Engin almenn uppsöfnun kom fram þegar íbandrónsýra var gefin í æð einu sinni á 4 vikna fresti í 48 vikur sjúklingum með meinvörp í beinum.

Heildarúthreinsun íbandrónsýru er lág og eru meðalgildi á bilinu 84-160 ml/mín. Nýrnaúthreinsun (um 60 ml/mín. hjá heilbrigðum konum eftir tíðahvörf) nemur 50-60 % af heildarúthreinsun og er tengd kreatínínúthreinsun. Munurinn á sýnilegri heildarúthreinsun og nýrnaúthreinsun er talinn endurspegla upptöku í bein.

Seytingarferlið fyrir brotthvarf um nýru virðist ekki fela í sér þekkt flutningskerfi fyrir sýrur eða basa sem taka þátt í útskilnaði annarra virkra efna. Að auki hindrar íbandrónsýra ekki helstu P 450 ísóensím í lifur manna og hún örvar ekki cýtókróm P 450 kerfið í lifur hjá rottum.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Kyn

Aðgengi og lyfjahvörf íbandrónsýru eru svipuð hjá bæði körlum og konum.

Kynþættir

Engin vísbending er um mun milli kynþátta sem skiptir klínísku máli milli einstaklinga af asískum uppruna og af hvítum kynþætti hvað varðar íbandrónsýru. Lítið er fyrirbyggjandi af upplýsingum um sjúklinga af afrískum uppruna.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ahrif íbandrónsýru á sjúklinga með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi er háð kreatínín úthreinsun (CL_{Cr}). Hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (áætluð meðal CL_{Cr} = 21,2 ml/mín.) hækkaði meðal skammtaáðlagið AUC₀₋₂₄ um 110 % samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Í klínísku lyfjafræðirannsókninni WP18551 hækkaði meðal AUC₀₋₂₄ um 14 % hjá einstaklingum með væga (áætluð meðal kreatínín úthreinsun=68,1 ml/mín.) og miðlungi mikla (áætluð meðal kreatínín úthreinsun=41,2 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi og um 86 % hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (áætluð meðal kreatínín úthreinsun=120 ml/mín.), eftir að einn 6 mg skammtur hafði verið gefinn í bláæð (15 mínútna innrennsli). Meðal C_{max} hækkaði ekki hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi og hækkaði um 12 % hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (CL_{Cr} ≥ 50 og < 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CL_{Cr} ≥ 30 og < 50 ml/mín.) eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CL_{Cr} < 30 ml/mín.) sem eru á forvarnarmeðferð við beinkvillum og eru með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er skammtaáðlögun ráðlögð (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2)

Engar upplýsingar um lyfjahvörf íbandrónsýru liggja fyrir hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Lifrin gegnir ekki marktæku hlutverki við úthreinsun íbandrónsýru þar sem hún umbrotnar ekki, heldur hreinsast út með útskilnaði um nýru og upptöku í bein. Því er ekki nauðsynlegt að stilla skammta hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Enn fremur, þar sem próteinbinding íbandrónsýru er um 87 % við lækningalega þéttni er ólíklegt að próteinskortur í blóði við alvarlegan lifrarsjúkdóm leiði til klínískt marktækrar aukningar á þéttni óbundins efnis í plasma.

Aldraðir (sjá kafla 4.2)

Í greiningu með margar breytistærðir reyndist aldur ekki vera óháður áhrifapáttur þeirra lyfjahvarfagilda sem rannsökuð voru. Þar sem nýrnastarfsemi minnkar með aldri er hún eini þátturinn sem taka þarf tillit til (sjá kaflann um skerta nýrnastarfsemi).

Börn (sjá kafla 4.2 og 5.1)

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Iasibon hjá sjúklingum undir 18 ára aldri.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif í öðrum rannsóknum en klínískum sáust aðeins við skammta sem taldir eru vera það miklu stærri en hámarks skammtar fyrir menn, að litlu skipti fyrir klíníska notkun. Eins og við á um önnur bisfosfónöt kom í ljós að nýrun voru helsta marklíffæri almennra eituráhrifa í líkamanum.

Stökkbreytingarvaldar/Krabbameinsvaldar:

Ekki varð vart við vísbendingu um hugsanlega krabbameinsvalda. Prófanir á eituráhrifum á erfðaeefni leiddu ekki í ljós neinar vísbendingar um verkun íbandrónsýru á erfðaeefni.

Eituráhrif á æxlun:

Engin vísbending var um bein eituráhrif á fóstur eða vansköpunaráhrif hjá rottum og kaninum sem fengu íbandrónsýru í æð. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf um munn voru áhrif á frjósemi þau að fengmissir fyrir hreiðrun jókst við skammta 1 mg/kg/dag og hærrí. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf í bláæð, minnkaði íbandrónsýra sæðistölu við skammtana 0,3 og 1 mg/kg/dag og minnkaði frjósemi hjá karlkyns rottum við 1 mg/kg/dag og hjá kvenkyns rottum við 1,2 mg/kg/dag.

Aukaverkanir íbandrónsýru í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun í rottum voru þær sem vænta mátti fyrir þennan lyfjaflokk (bisfosfónöt). Þær taka til færri bólfestustaða, truflana á eðlilegum burði (erfið fæðing), aukinna breytinga á innnyflum (nýrna grindarhols þvagpípu heilkenni) og afbrigðileika í tönnum í F1 afkvæmum hjá rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð

Ísedik

Natríumasetat þríhýdrat

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Til þess að komast hjá hugsanlegum ósamrýmanleika á eingöngu að þynna Iasibon innrennslisþykkni, lausn með ísótónískri natríumklóríðlausn eða 5 % glúkósalausn.

Iasibon á ekki að blanda lausnum sem innihalda kalsíum.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

Eftir blöndun: 24 klukkustundir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins fyrir blöndun.

Eftir blöndun: Geymið við 2 °C – 8 °C (í kæli).

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað án tafar er geymslutími tilbúinnar lausnar og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2 til 8 °C, nema að blöndun hafi átt sér stað undir eftirliti og við gildaða smitgát.

6.5 Gerð íláts og innihald

Iasibon 1 mg er í pakkningum sem innihalda 1 lykju (2 ml glerlykja af tegund I).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/659/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21 jan 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 30 september 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Iasibon 2 mg innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Ein lykja með 2 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 2 mg af íbandrónsýru (sem natríum einhýdrat)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.
Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iasibon er ætlað fullorðnum til:

- Varnar beinkvillum (brotum sem stafa af sjúkdómum, fylgikvillum í beinum þegar þörf er á geislameðferð eða skurðaðgerð) hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum
- Meðferðar á blóðkalsíumhækkun af völdum æxlis, með eða án meinvarpa

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis læknað með reynslu af meðferð við krabbameini ættu að hefja meðferð með Iasibon.

Skammtar

Til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum

Ráðlagður skammtur til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er 6 mg í bláæð á 3 – 4 vikna fresti. Gefa skal skammtinn í innrennsli á a.m.k. 15 mínútum..

Stytttri (þ.e. 15 mín.) innrennslistíma skal einungis nota hjá sjúklingum með eðlilega eða væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi sem einkenna notkun á styttri innrennslistíma hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun lægri en 50 ml/mín. Þeir sem ávísa lyfinu eiga að taka mið af kaflanum Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2) varðandi ráðleggingar um skömmtun og gjöf hjá þessum sjúklingahópi.

Meðferð við blóðkalsíumhækkun af völdum æxlis

Fyrir meðferð með Iasibon á sjúklingurinn að hafa fengið nægilega vökvagjöf með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn. Tekið skal tillit til þess hve alvarleg blóðkalsíumhækkunin er, svo og um hvers konar æxli er að ræða. Venjulega þurfa sjúklingar með beineyðandi meinvörp lægri skammta en sjúklingar með vessatengda (humoral type) blóðkalsíumhækkun. Hjá flestum sjúklingum með alvarlega blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi* ≥ 3 mmól/l eða ≥ 12 mg/dl) eru 4 mg hæfileg í einn skammt. Hjá sjúklingum með miðlungi mikla blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi < 3 mmól/l eða < 12 mg/dl) eru 2 mg nægilegur skammtur. Hæsti skammtur sem notaður hefur verið í klínískum rannsóknum er 6 mg, en þessi skammtur eykur ekki verkunina.

*Athugið albúmín leiðrétt þéttni kalsíums í sermi er reiknuð á eftirfarandi hátt:

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mmól/l)} = \text{kalsíum í sermi (mmól/l)} - [0,02 \times \text{albúmín (g/l)}] + 0,8$$

Eða

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mg/dl)} = \text{kalsíum í sermi (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albúmín (g/dl)}]$$

Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi er breytt úr mmól/l í mg/dl með því að margfalda með 4.

Yfirleitt má koma hækkuðu kalsíumgildi í sermi í eðlilegt horf á 7 dögum. Meðaltími í að sjúklingur fengi bakslag (aftur hækkun albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi í yfir 3 mmól/l) var 18-19 dagar fyrir 2 mg og 4 mg skammta. Meðaltími í bakslag við 6 mg skammt var 26 dagar.

Takmarkaður fjöldi sjúklinga (50 sjúklingar) hefur fengið tvær innrennslismeðferðir við óeðlilegri blóðkalsíumhækkun. Íhuga má að endurtaka meðferð ef blóðkalsíumhækkunin tekur sig upp eða ef áhrif eru ófullnægjandi.

Iasibon innrennslisþykknir, lausn, á að gefa sem innrennsli í æð á 2 klukkustundum.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr $\geq$ 50 og $<$ 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr $\geq$ 30 og $<$ 50 ml/mín.) eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr $<$ 30 ml/mín.) sem eru á forvarnarmeðferð við beinkvillum og eru með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum á að fylgja eftirfarandi skammtaleiðbeiningum (sjá kafla 5.2):

Kreatínínhreinsun (ml/mín.)	Skammtur	Innrennslismagn ¹ og tími ²
$\geq$ 50 CLcr $<$ 80	6 mg (6 ml af innrennslisþykknir, lausn)	100 ml á 15 mínútum
$\geq$ 30 CLcr $<$ 50	4 mg (4 ml af innrennslisþykknir, lausn)	500 ml á 1 klst.
$<$ 30	2 mg (2 ml af innrennslisþykknir, lausn)	500 ml á 1 klst.

¹ 0,9 % natríumklóríðlausn eða 5 % glúkósalausn

² Gefið á 3 til 4 vikna fresti

15 mínútna innrennslistími hefur ekki verið rannsakaður hjá krabbameinssjúklingum með kreatínín úthreinsun $<$ 50 ml/mín.

Aldraðir (> 65 ára)

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Iasibons hjá börnum og unglingum fyrir yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagöf

Til notkunar í bláæð.

Nota skal innihald hettuglassins samkvæmt eftirfarandi:

- Fyrirbyggjandi við beinkvillum – bætt út í 100 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 100 ml af 5 % glúkósalausn og gefið sem innrennsli á að minnsta kosti 15 mínútum. Sjá kafla hér að ofan um skammta handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi
- Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla – bætt út í 500 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 500 ml af 5 % glúkósalausn og gefið sem innrennsli á 2 klukkustundum

Eingöngu einnota. Einungis á að nota tæra lausn án agna.

Iasibon innrennsliþykki, lausn á að gefa sem innrennsli í æð.

Gæta skal að Iasibon innrennsliþykki, lausn sé ekki gefið í slagæð eða utan bláæðar, þar sem það getur valdið vefjaskemmdum.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Blóðkalsíumlækkun.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með truflanir á efnaskiptum beina og steinefna

Ná þarf árangri við meðferð á blóðkalsíumlækkun og öðrum truflunum á efnaskiptum beina og steinefna áður en meðferð með Iasibon við meinvörpum í beinum hefst.

Nægileg inntaka kalsíums og D-vítamíns er mikilvæg fyrir alla sjúklinga. Sjúklingar eiga að fá viðbótar kalsíum og/eða D-vítamín ef inntaka í fæðu er ekki fullnægjandi.

Bráðafnæmi/lost

Tilkynnt hefur verið um bráðafnæmisviðbrögð/lost, þar með talin dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í bláæð.

Viðeigandi læknaaðstoð og eftirlitsbúnaður á að vera tiltækur þegar Iasibon er gefið í bláæð. Ef bráðafnæmi eða önnur alvarleg ofnæmiseinkenni koma fram skal hætta innrennsli samstundis og hefja viðeigandi meðferð.

Beindrep í kjálka

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið tilkynnt um beindrep í kjálka hjá sjúklingum sem fá Iasibon við beinþynningu (sjá kafla 4.8).

Fresta á upphafi meðferðar eða nýrrar meðferðarlotu hjá sjúklingum með opin sár, sem ekki hafa náð að gróa, í mjúkvefjum í munni.

Íhuga á tannskoðun með viðeigandi forvarnartannlækningum, ásamt einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu áður en meðferð með Iasibon hefst hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti.

Hafa á eftirtalda áhættuþætti í huga þegar mat er lagt á hættu á að beindrep í kjálka komi fram hjá sjúklingi:

- virkni lyfja sem hindra niðurbrot beina (bone resorption) (áhætta er meiri við notkun mjög öflugra lyfja), íkomuleið (áhætta er meiri við gjöf í æð) og uppsafnaða skammta af lyfjum við niðurbroti beina
- krabbamein, samtímis kvilla (t.d. blóðleysi, storkukvilla, sýkingu), reykingar
- samtímis meðferð: barkstera, krabbameinslyfjameðferð, lyf sem hindra nýmyndun æða, geislameðferð á höfði og hálsi
- lélega tannhirðu, kvilla í tannholdi, gervitennur sem passa illa, sögu um tannkvilla, ífarandi tannaðgerðir, t.d. tanndrátt.

Hvetja á alla sjúklinga til að stunda góða tannhirðu, fara reglulega í tanneftirlit og láta tafarlaust vita um einkenni frá munni, svo sem tannlos, verk eða þrota, sár sem gróa ekki eða útferð, meðan á

meðferð með Iasibon stendur. Meðan á meðferð stendur á ekki að gera ífarandi tannaðgerðir nema að vandlega íhuguðu máli og forðast á að gera þær skömmu fyrir eða eftir gjöf Iasibon.

Ákveða á meðferð sjúklinga sem fá beindrep í kjálka í nánú samráði milli meðhöndlandi læknis og tannlæknis eða kjálkaskurðlæknis með sérþekkingu á beindrepi í kjálka. Íhuga á að gera hlé á meðferð með Iasibon þar til einkennin batna og brugðist hefur verið við áhættuþáttum eins og kostur er.

Beindrep í ytra eyra

Skýrt hefur verið frá beindrepi í ytra eyra við notkun bisfosfónata, einkum í tengslum við langtíma meðferð. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir beindrepi í ytra eyra eru meðal annars notkun stera og krabbameinslyfjameðferð og/eða staðbundnir áhættuþættir svo sem sýking eða áverka. Hafa skal í huga hugsanlegt beindrep í ytra eyra hjá sjúklingum sem nota bisfosfónöt og fá einkenni frá eyra þ.m.t. langvinnar sýkingar í eyra.

Afbrigðileg brot á lærlegg

Greint hefur verið frá afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum (subtrochanteric fractures) og brotum á lærleggsbol (diaphyseal fractures) í tengslum við meðferð með bisfosfónötum, einkum hjá sjúklingum á langtímameðferð við beinþynningu. Þessi þverbrot eða stuttu skábrot geta komið fram hvar sem er á lærleggnum frá því rétt fyrir neðan minni lærhnútu og að staðnum rétt fyrir ofan ofanhnúfulínu (supracondylar flare). Þessi brot, hafa komið fram eftir mjög lítinn áverka eða án áverka og sumir sjúklingar hafa fundið fyrir verk í læri eða nára, oft samhliða því sem líkst hefur álagsbrotum við myndgreiningu, vikum eða mánuðum áður en í ljós komu brot þvert í gegnum lærlegg. Brotin eru oft í báðum lærleggjum og því skal rannsaka lærlegginn í hinum fótleggnum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með bisfosfónötum og hafa fengið brot á lærleggsbol. Einnig hefur verið greint frá því að þessi brot grói illa.

Íhuga skal að hætta meðferð með bisfosfónötum ef grunur leikur á að um afbrigðileg lærleggsbrot sé að ræða að teknu tilliti til mats á einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu hjá hverjum og einum sjúklingi.

Ráðleggja skal sjúklingum að greina frá öllum verkjum í læri, mjöðm eða nára meðan á meðferð með bisfosfónötum stendur og leggja skal mat á alla sjúklinga sem hafa slík einkenni með tilliti til hugsanlegra lærleggsbrota(sjá kafla 4.8).

Afbrigðileg brot á öðrum löngum beinum

Einnig hefur verið greint frá afbrigðilegum brotum á öðrum löngum beinum, svo sem öln eða sköflungi, hjá sjúklingum sem fengu langtímameðferð. Eins og á við um afbrigðileg brot á lærlegg, verða þessi brot eftir litla eða enga áverka og sumir sjúklingar finna fyrir forboðaverk áður en þeir fá algert beinbrot. Þegar um er að ræða ölnarbrot getur það verið tengt endurteknu álagi í tengslum við langvarandi notkun hjálpartækja við gang (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Klínískar rannsóknir hafa ekki gefið til kynna vísbendingar um skerðingu á nýrnastarfsemi við langtíma meðferð með Iasibon. Samkvæmt klínísku mati á hverjum sjúklingi fyrir sig er þó ráðlagt að fylgjast með nýrnastarfsemi, kalsíum, fosfati og magnesíum í sermi hjá sjúklingum sem fá meðferð með Iasibon (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Ekki er hægt að ráðleggja skammta handa sjúklingum með mikið skerta lifrastarfsemi þar sem klínísk gögn eru ekki fyrirliggjandi (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta hjartastarfsemi

Forðast skal of mikla vökvagjöf hjá sjúklingum með hættu á hjartabilun.

Sjúklingar með þekkt ofnæmi fyrir bisfosfónötum

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir öðrum bisfosfónötum.

Hjálparefni með þekkta verkun.

Iasibon inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum lykju, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Umbrotamilliverkanir eru taldar ólíklegar þar sem íbandrónsýra hamlar ekki helstu P450 ísóensímum í lifur manna og sýnt hefur verið fram á að hún örvar ekki cýtókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum (sjá kafla 5.2). Íbandrónsýra skilst eingöngu út um nýru og verður ekki fyrir neinum umbrotum.

Varúðar skal gætt þegar bisfosfónöt eru gefin með amínóglýkósíðum, þar sem bæði lyfin geta lækkað kalsíumpéttni í sermi í langan tíma. Veita skal athygli mögulegri samhliða lækun á magnesíum í blóði.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Fullnægjandi upplýsingar um notkun íbandrónsýru hjá þungðum konum eru ekki fyrir hendi.

Rannsóknir á rottum hafa sýnt eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Möguleg áhætta fyrir menn er óþekkt. Þar af leiðandi ætti ekki að nota Iasibon á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort íbandrónsýra er skilin út í brjóstamjólk. Rannsóknir hjá mjólkandi rottum hafa sýnt að íbandrónsýra kemur fram í lágum styrk í mjólkinni eftir gjöf í æð. Iasibon á ekki að nota á meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru til um áhrif íbandrónsýru á menn. Í rannsókn á áhrifum íbandrónsýru til inntöku á æxlun rotta minnkaði frjósemi. Í rannsóknum á rottum þar sem lyfið var gefið í bláæð minnkaði íbandrónsýra frjósemi í háum daglegum skömmtum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli upplýsinga um lyfhrif og lyfjahvörf og tilkynnta aukaverkanna er talið að Iasibon hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Alvarlegustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eru bráðafnæmisviðbrögð/lost, afbrigðileg brot á lærlegg, beindrep í kjálka og augnbólga (sjá kaflann “Lýsing valinna aukaverkana” og kafla 4.4).

Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla er oftast tengd hækkun á líkamshita. Sjaldnar er tilkynnt um lækun kalsíums í sermi undir eðlileg mörk (blóðkalsíumlækkun). Yfirleitt er ekki þörf á sérstakri meðferð og það dregur úr einkennum eftir nokkrar klukkustundir/daga.

Sem fyrirbyggjandi við beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum kemur oftast fram, þróttleysi og þar á eftir hækkaður líkamshiti og höfuðverkur, við meðferðina.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 koma fram aukaverkanir úr fasa III lykilrannsóknum (meðferð á blóðkalsíumhækkun vegna æxla: 311 sjúklingar meðhöndlaðir með 2 mg eða 4 mg; fyrirbyggjandi við beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum: 152 sjúklingar meðhöndlaðir með íbandrónsýru 6 mg), og frá reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærakerfum og tíðni.

Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar (> 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir

(< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir gjöf íbandrónsýru í bláæð.

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	<u>Koma örsjaldan fyrir</u>	<u>Tíðni ekki þekkt</u>
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking	Blöðrubólga, leggangabólga, sveppasýking í munni			
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)		Góðkynja húðæxli			
Blóð og eitlar		Blóðleysi, alvarleg blóðmei			
Ónæmiske rfi				Ofnæmi†, berkjukrampar†, ofsabjúgur†, Bráðafnæmi/lost†**	Versnun astma
Innkirtlar	Kalkkirtlaröskun				
Efnaskipti og næring	Blóðkalsíumlækkun**	Fosfatlækkun í blóði			
Geðræn vandamál		Svefntruflanir, kvíði, geðsveiflur (affection lability)			
Taugakerfi	Höfuðverkur, sundl, bragðtruflanir	Heilaæðaröskun, skemmd í taugarót, minnisleysi, mígreni, taugaverkur, ofstæling, ofurtílfínningar, dofi umhverfis munninn, lyktarglöp			
Augu	Drer (cataract)		Augnbólga†**		
Eyru og völungarhús		Heyrnarleysi			
Hjarta	Greinrof	Blóðþurrð í hjartavöðva, hjarta- og æðakvillar, hjartsláttarónot			

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	<u>Koma örsjaldan fyrir</u>	<u>Tíðni ekki þekkt</u>
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Kokbólga	Lungnabjúgur, soghljóð (stridor)			
Meltingarfæri	Niðurgangur, uppköst, meltingartruflanir, sársauki í meltingarvegi, tannkvillar	Maga- og garnabólga, magabólga munnsár, kyngingartregða, varabólga			
Lifur og gall		Gallsteinaveiki			
Húð og undirhúð	Húðvandamál, flekkblæðing	Útbrot, hárlos		Stevens-Johnson heilkenni†, regnbogaroði†, blöðruhúðbólga†	
Stoðkerfi og stoðvefur	Slitgigt, vöðvaþrautir, liðverkir, liðvandamál		Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol†	Beindrep í kjálka†**, Beindrep í ytra eyra (aukaverkanir tengdar lyfjaflokki bisfosfónata)	Afbrigðileg beinbrot í löngum beinum öðrum en lærlegg
Nýru og þvægfæri		Þvagteppa, blöðrumyndun í nýrum			
Æxlunarfæri og brjóst		Verkur í grindarholi			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti, inflúensulík veikindi**, útlægur bjúgur, þróttleysi, óeðlilegur þorsti	Of lágur líkamshiti			
Rannsóknarniðurstöður	Aukið gamma-GT, aukið kreatínín	Hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, þyngdartap			
Áverkar og eitranir		Meiðsli, verkur á stungustað			

**Sjá frekari upplýsingar hér fyrir neðan.

† Kom fram við í reynslu eftir markaðssetningu.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Blóðkalsíumlækkun

Minnkaður útskilnaður kalsíums í nýrum getur fylgt lækkun á fosfatgildum í sermi sem ekki þarfnast meðferðar. Gildi kalsíums í sermi getur fallið niður í gildi blóðkalsíumlækkunar.

Inflúensulík veikindi

Inflúensulík veikindi sem samanstanda af hita, hrolli, bein og/eða vöðvaverkjum hafa komið fram. Í flestum tilvikum var ekki þörf á sérstakri meðferð og dró úr einkennum eftir nokkrar klukkustundir/daga.

Beindrep í kjálka

Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka, einkum hjá krabbameinssjúklingum sem hafa fengið lyf sem hindra niðurbrot beina, svo sem íbandrónsýru (sjá kafla 4.4.). Tilkynnt hefur verið um tilvik beindreps í kjálka við notkun íbandrónsýru eftir markaðssetningu lyfsins.

Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol

Þótt lífeðlismeinafræðin sé ekki ljós, eru vísbendingar úr faraldsfræðilegum rannsóknum sem benda til aukinnar hættu á afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum og brotum á lærleggsbol við langvarandi meðferð með bifosfónötum þegar beinþynning eftir tíðahvörf er til staðar, einkum eftir þriggja til fimm ára notkun. Heildaráhættan á afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum og brotum á lærleggsbol (aukaverkun í flokki bifosfónata) er samt sem áður mjög lítil.

Augnbólga

Tilkynnt hefur verið um bólgu í auga, svo sem æðahjúpsbólgu, grunna hvítubólgu eða hvítubólgu í tengslum við notkun íbandrónsýru. Í sumum tilvikum gekk bólgan ekki til baka fyrir en notkun íbandrónsýru var hætt.

Bráðafnæmi/lost

Tilkynnt hefur verið um bráðafnæmisviðbrögð/lost, þar með talin dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í bláæð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V*](#).

4.9 Ofskömmun

Enn er ekki fyrir hendi reynsla af bráðri eitrun af völdum Íasibon innrennslisþykknis, lausnar. Þar sem það hefur sýnt sig að bæði nýru og lifur eru þau líffæri sem verða fyrir eituráhrifum við stóra skammta í forklíniskum rannsóknum, á að fylgjast með nýrna- og lifrarstarfsemi. Klínískt mikilvæga blóðkalsíumlækkun á að leiðrétta með því að gefa kalsíumglúkónat í bláæð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sjúkdómum í beinum, bisfosfónöt, ATC flokkur: M 05 BA 06

Íbandrónsýra tilheyrir bisfosfónatflokknum sem hefur sérvirkni á bein. Þessi sérhæfða verkun á beinvef byggir á mikilli sækni bisfosfónata í steinefni beina. Bisfosfónöt verka með því að draga úr beinætuvirkni, þó að nákvæmur verkunarháttur sé enn ekki ljós.

In vivo kemur íbandrónsýra í veg fyrir beineyðingu framkallaða í tilraunum, vegna hlés á starfsemi kynkirtla, retínóíða, æxla eða efna sem æxli gefa frá sér. Sýnt hefur verið fram á bælingu á innra niðurbroti beina í ⁴⁵Ca lyfjahvarfa rannsóknum og með losun á geislavirku tetrasýklíni sem áður var fellt inn í beinagrindina.

Við skammta sem voru töluvert stærri en lyfjafræðilega virkir skammtar hafði íbandrónsýra engin áhrif á steinefnaútfellingu í beinum.

Niðurbrot beina vegna illkynja sjúkdóma einkennist af of miklu niðurbroti beina sem helst ekki í hendur við eðlilega beinmyndun. Íbandrónsýra hamlar valbundið beinætvirkni, sem dregur úr niðurbroti beina og dregur þannig úr fylgikvillum illkynja sjúkdómsins í beinagrind.

Klínískar rannsóknir á meðferð við blóðkalsíumhækkun af völdum æxla

Klínískar rannsóknir á blóðkalsíumhækkun af völdum æxla hafa sýnt að bælandi verkun íbandrónsýru á beineyðingu af völdum æxla og sérstaklega á blóðkalsíumhækkun af völdum æxla einkennist af lækkun á kalsíum í sermi og útskilnaði kalsíums í þvagi.

Við venjulega meðferðarskammta hefur verið sýnt í klínískum rannsóknum fram á eftirfarandi svarhlutfall með viðkomandi öryggismörk fyrir sjúklinga með grunnildi fyrir albúmínleiðrétt kalsíum í sermi upp á $\geq 3,0$ mmól/l eftir fullnægjandi vökvagjöf.

Skammtur íbandrónsýru	% sjúklinga sem svara meðferð	90 % vikiðmörk
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Miðgildi tímans sem það tók að ná kalsíum í blóði niður í eðlileg gildi hjá þessum sjúklingum við þessa skammta var 4-7 dagar. Miðgildi tímans að bakslagi (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi fór aftur yfir 3 mmól/l) var 18-26 dagar.

Klínískar rannsóknir á meðferð til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum.

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum hefur verið sýnt fram á skammtaháð hamlandi áhrif á beineyðingu, sem koma fram í auðkennum niðurbrots á beinum, og skammtaháð áhrif á beinkvilla.

Meðferð til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum með íbandrónsýru 6 mg í bláæð var metin í einni III. stigs slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu sem stóð í 96 vikur. Konur með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum sem höfðu verið staðfest með geislagreiningu fengu af handahófi lyfleysu (158 sjúklingar) eða 6 mg íbandrónsýru (154 sjúklingar). Niðurstöður úr þessari rannsókn eru teknar saman hér fyrir neðan.

Aðalendapunktur virkni (efficacy)

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var tíðni tímabila þar sem sjúkdómseinkenni frá beinum komu fram (skeletal morbidity period rate = SMPR). Þetta var samsettur endapunktur sem hafði eftirfarandi einkenni frá beinum sem undirþætti:

- geislameðferð beina til þess að meðhöndla beinbrot/yfirvofandi beinbrot
- skurðaðgerð á beinum til meðferðar á beinbrotum
- hryggbrot
- beinbrot utan hryggjar

Greining á SMPR var aðlöguð tíma og talið að eitt eða fleiri einkenni sem komu fram á einu 12 vikna tímabili gætu hugsanlega verið tengd. Einkenni sem komu oft fram voru því einungis talin einu sinni vegna greiningarinnar. Upplýsingar úr þessari rannsókn sýndu marktækan ávinning Íasibon 6 mg í bláæð umfram lyfleysu við fækkun einkenna frá beinum sem voru mæld með SMPR sem hafði verið aðlagð tíma ($p = 0.004$). Fjöldi einkenna frá beinum var einnig marktækt minni fyrir íbandrónsýru 6 mg og 40 % minnkun varð í hættu á einkennum frá beinum í samanburði við lyfleysu (hlutfallsleg áhætta 0,6, $p = 0.003$). Virkniniðurstöður koma fram í töflu 2.

Tafla 2 Virkniniðurstöður (Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörp í beinum)

	Öll einkenni frá beinum (SREs)		
	Lyfleysa n = 158	Íbandrónsýra 6 mg n = 154	p-gildi
SMPR (á hvert sjúklingaár)	1,48	1,19	p = 0,004
Fjöldi einkenna (á hvern sjúkling)	3,64	2,65	p = 0,025
Hlutfallsleg áhætta SRE	-	0,60	p = 0,003

Aukaendapunktur virkni

Tölfræðilega marktækur bati á beinverkjakvarða kom fram fyrir íbandrónsýru 6 mg í bláæð samanborið við lyfleysu. Minnkun verkja hélst stöðug undir grunnlínu á meðan á rannsókninni stóð og var fylgt af marktækri minnkun í notkun verkjalyfja. Minnkun á lífsgæðum var marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru borið saman við lyfleysu. Samantekt fyrir þessa aukaendapunkta má finna í töflu 3.

Tafla 3 Aukaendapunktur virkni (Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörp í beinum)

	Lyfleysa n = 158	Íbandrónsýra 6 mg n = 154	p-gildi
Verkur í beinum*	0,21	-0,28	p < 0,001
Notkun verkjalyfja*	0,90	0,51	p = 0,083
Lífsgæði *	-45,4	-10,3	p = 0,004

* Meðalbreyting frá grunnlínu að síðasta mati.

Veruleg minnkun varð á merkjum um niðurbrot beina í þvagi (pýridínólín og deoxýpýridínólín) hjá sjúklingum sem fengu Íasibon og var hún tölfræðilega marktæk í samanburði við lyfleysu.

Í rannsókn á 130 sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum var öryggi íbandrónsýru sem gefið var með innrennsli á 1 klukkustund borið saman við innrennsli á 15 mínútum. Enginn munur á nýrnastarfsemi kom fram. Aukaverkanir sem tengdust íbandrónsýru eftir innrennsli á 15 mínútum voru í samræmi við þær upplýsingar um öryggi sem þegar voru til fyrir lengri innrennslistíma og engar nýjar aukaverkanir í tengslum við 15 mínútna innrennslistíma komu fram.

15 mínútna innrennslistími hefur ekki verið rannsakaður hjá krabbameinssjúklingum með ≤ 50 ml/mín. kreatínín úthreinsun.

Börn (sjá kafla 4.2 og 5.2)

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Íasibons hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

5.2 Lyfjahvörf

Eftir tveggja klukkustunda innrennslisgjöf 2, 4 og 6 mg af íbandrónsýru eru lyfjahvarfastuðlar í hlutfalli við skammt.

Dreifing

Eftir almenna útsetningu í upphafi binst íbandrónsýra hratt við bein eða er skilin út í þvagi. Í mönnum er sýnilegt endanlegt dreifingarrúmmál a.m.k. 90 l og sá hluti af skammti sem kemst í bein er áætlaður 40-50 % af skammti í blóðrás. Próteinbinding í plasma manna er um 87 % við lækningalega þéttni og því eru ekki miklir möguleikar á milliverkunum við önnur lyf af völdum tilfærslu.

Umbrot

Engar vísbendingar eru um að íbandrónsýra umbroti í dýrum eða mönnum.

Brotthvarf

Þeir helmingunartímar sem hafa sést spanna vítt bil og eru háðir skömmtum og nákvæmni mæliaðferða, en sýnilegur helmingunartími brotthvarfs er yfirleitt á bilinu 10-60 klukkustundir. Fyrstu plasmagildi falla þó fljótt og eru 10 % af hámarksgildi eftir 3 klukkustundir ef lyfið er gefið í æð og 8 klukkustundir ef lyfið er gefið til inntöku. Engin almenn uppsöfnun kom fram þegar íbandrónsýra var gefin í æð einu sinni á 4 vikna fresti í 48 vikur sjúklingum með meinvörp í beinum.

Heildarúthreinsun íbandrónsýru er lág og eru meðalgildi á bilinu 84-160 ml/mín. Nýrnaúthreinsun (um 60 ml/mín. hjá heilbrigðum konum eftir tíðahvörf) nemur 50-60 % af heildarúthreinsun og er tengd kreatínínúthreinsun. Munurinn á sýnilegri heildarúthreinsun og nýrnaúthreinsun er talinn endurspegla upptöku í bein.

Seytingarferlið fyrir brotthvarf um nýru virðist ekki fela í sér þekkt flutningskerfi fyrir sýrur eða basa sem taka þátt í útskilnaði annarra virkra efna. Að auki hindrar íbandrónsýra ekki helstu P 450 ísóensím í lifur manna og hún örvar ekki cytókróm P 450 kerfið í lifur hjá rottum.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Kyn

Aðgengi og lyfjahvörf íbandrónsýru eru svipuð hjá bæði körlum og konum.

Kynþættir

Engin vísbending er um mun milli kynþátta sem skiptir klínísku máli milli einstaklinga af asískum uppruna og af hvítum kynþætti hvað varðar íbandrónsýru. Lítið er fyrirbyggjandi af upplýsingum um sjúklinga af afrískum uppruna.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ahrif íbandrónsýru á sjúklinga með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi er háð kreatínín úthreinsun (CL_{Cr}). Hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (áætluð meðal CL_{Cr} = 21,2 ml/mín.) hækkaði meðal skammtaaðlagið AUC₀₋₂₄ um 110% samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Í klínísku lyfjafræðirannsókninni WP18551 hækkaði meðal AUC₀₋₂₄ um 14% hjá einstaklingum með væga (áætluð meðal kreatínín úthreinsun=68,1 ml/mín.) og miðlungi mikla (áætluð meðal kreatínín úthreinsun=41,2 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi og um 86% hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (áætluð meðal kreatínín úthreinsun=120 ml/mín.), eftir að einn 6 mg skammtur hafði verið gefinn í bláæð (15 mínútna innrennsli). Meðal C_{max} hækkaði ekki hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi og hækkaði um 12% hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (CL_{Cr} ≥ 50 og < 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CL_{Cr} ≥ 30 og < 50 ml/mín.) eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CL_{Cr} < 30 ml/mín.) sem eru á forvarnarmeðferð við beinkvillum og eru með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er skammtaaðlögun ráðlögð (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2)

Engar upplýsingar um lyfjahvörf íbandrónsýru liggja fyrir hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Lifrin gegnir ekki marktæku hlutverki við úthreinsun íbandrónsýru þar sem hún umbrotar ekki, heldur hreinsast út með útskilnaði um nýru og upptöku í bein. Því er ekki nauðsynlegt að stilla skammta hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Enn fremur, þar sem próteinbinding íbandrónsýru er um 87 % við lækningalega þéttni er ólíklegt að próteinskortur í blóði við alvarlegan lifrarsjúkdóm leiði til klínískt marktækrar aukningar á þéttni óbundins efnis í plasma.

Aldraðir (sjá kafla 4.2)

Í greiningu með margar breytistærðir reyndist aldur ekki vera óháður áhrifaþáttur þeirra lyfjahvarfagilda sem rannsökuð voru. Þar sem nýrnastarfsemi minnkar með aldri er hún eini þátturinn sem taka þarf tillit til (sjá kaflann um skerta nýrnastarfsemi).

Börn (sjá kafla 4.2 og 5.1)

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Iasibon hjá sjúklingum undir 18 ára aldri.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif í öðrum rannsóknum en klínískum sáust aðeins við skammta sem taldir eru vera það miklu stærri en hámarks skammtar fyrir menn, að litlu skipti fyrir klíníska notkun. Eins og við á um önnur bisfosfónöt kom í ljós að nýrun voru helsta marklíffæri almennra eituráhrifa í líkamanum.

Stökkbreytingarvaldar/Krabbameinsvaldar:

Ekki varð vart við visbendingu um hugsanlega krabbameinsvalda. Prófanir á eituráhrifum á erfðaeefni leiddu ekki í ljós neinar visbendingar um verkun íbandrónsýru á erfðaeefni.

Eituráhrif á æxlun:

Engin visbending var um bein eituráhrif á fóstur eða vansköpunaráhrif hjá rottum og kaninum sem fengu íbandrónsýru í æð. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf um munn voru áhrif á frjósemi þau að fengmissir fyrir hreiðrun jókst við skammta 1 mg/kg/dag og hærrí. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf í bláæð, minnkaði íbandrónsýra sæðistölu við skammtana 0,3 og 1 mg/kg/dag og minnkaði frjósemi hjá karlkyns rottum við 1 mg/kg/dag og hjá kvenkyns rottum við 1,2 mg/kg/dag. Aukaverkanir íbandrónsýru í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun í rottum voru þær sem vænta mátti fyrir þennan lyfjaflokk (bisfosfónöt). Þær taka til færri bólfestustaða, truflana á eðlilegum burði (erfið fæðing), aukinna breytinga á innnyflum (nýrna grindarholts þvagpípu heilkenni) og afbrigðileika í tönnum í F1 afkvæmum hjá rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð

Ísedik

Natríumasetat þríhýdrat

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Til þess að komast hjá hugsanlegum ósamrýmanleika á eingöngu að þynna Iasibon innrennslisþykknir, lausn með ísótónískri natríumklóríðlausn eða 5 % glúkósalausn.

Iasibon á ekki að blanda lausnum sem innihalda kalsíum.

6.3 Geymslupól

5 ár.

Eftir blöndun: 24 klukkustundir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins fyrir blöndun.

Eftir blöndun: Geymið við 2 °C – 8 °C (í kæli).

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað án tafar er geymslutími tilbúinnar lausnar og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2 til 8 °C, nema að blöndun hafi átt sér stað undir eftirliti og við gildaða smitgát.

6.5 Gerð íláts og innihald

Iasibon 2 mg er í pakkningum sem innihalda 1 lykju (4 ml glerlykja af tegund I).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/659/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21 jan 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 30 september 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Iasibon 6 mg innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með 6 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 6 mg af íbandrónsýru (sem natríum einhýdrat)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iasibon er ætlað fullorðnum til:

- Varnar beinkvillum (brotum sem stafa af sjúkdómum, fylgikvillum í beinum þegar þörf er á geislameðferð eða skurðaðgerð) hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum
- Meðferðar á blóðkalsíumhækkun af völdum æxlis, með eða án meinvarpa

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis læknað með reynslu af meðferð við krabbameini ættu að hefja meðferð með Iasibon.

Skammtar

Til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum

Ráðlagður skammtur til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er 6 mg í bláæð á 3 – 4 vikna fresti. Gefa skal skammtinn í innrennslis á a.m.k. 15 mínútum. Styttri (þ.e. 15 mín.) innrennslistíma skal einungis nota hjá sjúklingum með eðlilega eða væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi sem einkenna notkun á styttri innrennslistíma hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun lægri en 50 ml/mín. Þeir sem ávísa lyfinu eiga að taka mið af kaflanum Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (kafla 4.2) varðandi ráðleggingar um skömmtun og gjöf hjá þessum sjúklingahópi.

Meðferð við blóðkalsíumhækkun af völdum æxlis

Fyrir meðferð með Iasibon á sjúklingurinn að hafa fengið nægilega vökvagjöf með 9 mg/ml (0,9 %) natríumklóríðlausn. Tekið skal tillit til þess hve alvarleg blóðkalsíumhækkunin er, svo og um hvers konar æxli er að ræða. Venjulega þurfa sjúklingar með beineyðandi meinvörp lægri skammta en sjúklingar með vessatengda (humoral type) blóðkalsíumhækkun. Hjá flestum sjúklingum með alvarlega blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi* ≥ 3 mmól/l eða ≥ 12 mg/dl) eru 4 mg hæfileg í einn skammt. Hjá sjúklingum með miðlungi mikla blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi < 3 mmól/l eða < 12 mg/dl) eru 2 mg nægilegur skammtur. Hæsti skammtur sem notaður hefur verið í klínískum rannsóknum er 6 mg, en þessi skammtur eykur ekki verkunina.

*Athugið albúmín leiðrétt þéttni kalsíums í sermi er reiknuð á eftirfarandi hátt:

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mmól/l)} = \text{kalsíum í sermi (mmól/l)} - [0,02 \times \text{albúmín (g/l)}] + 0,8$$

Eða

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mg/dl)} = \text{kalsíum í sermi (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albúmín (g/dl)}]$$

Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi er breytt úr mmól/l í mg/dl með því að margfalda með 4.

Yfirleitt má koma hækkuðu kalsíumgildi í sermi í eðlilegt horf á 7 dögum. Meðaltími í að sjúklingur fengi bakslag (aftur hækkun albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi í yfir 3 mmól/l) var 18-19 dagar fyrir 2 mg og 4 mg skammta. Meðaltími í bakslag við 6 mg skammt var 26 dagar.

Takmarkaður fjöldi sjúklinga (50 sjúklingar) hefur fengið tvær innrennslismeðferðir við óeðlilegri blóðkalsíumhækkun. Íhuga má að endurtaka meðferð ef blóðkalsíumhækkunin tekur sig upp eða ef áhrif eru ófullnægjandi.

Iasibon innrennslisþykknir, lausn, á að gefa sem innrennsli í æð á 2 klukkustundum.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi ($\text{CLcr} \geq 50$ og < 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi ($\text{CLcr} \geq 30$ og < 50 ml/mín.) eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi ($\text{CLcr} < 30$ ml/mín.) sem eru á forvarnarmeðferð við beinkvillum og eru með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum á að fylgja eftirfarandi skammtaleiðbeiningum (sjá kafla 5.2):

Kreatínínhreinsun (ml/mín.)	Skammtur	Innrennslismagn ¹ og tími ²
≥ 50 $\text{CLcr} < 80$	6 mg (6 ml af innrennslisþykkni, lausn)	100 ml á 15 mínútum
≥ 30 $\text{CLcr} < 50$	4 mg (4 ml af innrennslisþykkni, lausn)	500 ml á 1 klst.
< 30	2 mg (2 ml af innrennslisþykkni, lausn)	500 ml á 1 klst.

¹ 0,9 % natríumklóríðlausn eða 5 % glúkósalausn

² Gefið á 3 til 4 vikna fresti

15 mínútna innrennslitími hefur ekki verið rannsakaður hjá krabbameinssjúklingum með kreatínín úthreinsun < 50 ml/mín.

Aldraðir (> 65 ára)

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Iasibons hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Nota skal innihald hettuglassins samkvæmt eftirfarandi:

- Fyrirbyggjandi við beinkvillum – bætt út í 100 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 100 ml af 5 % glúkósalausn og gefið sem innrennsli á að minnsta kosti 15 mínútum. Sjá kafla hér að ofan um skammta handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi
- Meðferð á blóðkalsíumhækkun vegna æxla– bætt út í 500 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 500 ml af 5 % glúkósalausn og gefið sem innrennsli á 2 klukkustundum

Eingöngu einnota. Einungis á að nota tæra lausn án agna

Iasibon innrennslisþykknir, lausn á að gefa sem innrennsli í æð.

Gæta skal sjá til þess að tryggt sé að Iasibon innrennslisþykknir, lausn sé ekki gefið í slagæð eða utan bláæðar, þar sem það getur valdið vefjaskemmdum.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Blóðkalsíumlækkun

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með truflanir á efnaskiptum beina og steinefna

Ná þarf árangri við meðferð á blóðkalsíumlækkun og öðrum truflunum á efnaskiptum beina og steinefna áður en meðferð með Iasibon við meinvörpum í beinum hefst.

Nægileg inntaka kalsíums og D-vítamíns er mikilvæg fyrir alla sjúklinga. Sjúklingar eiga að fá viðbótar kalsíum og/eða D-vítamín ef inntaka í fæðu er ekki fullnægjandi.

Bráðafnæmi/lost

Tilkynnt hefur verið um bráðafnæmisviðbrögð/lost, þar með talin dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í bláæð.

Viðeigandi lækniáðstoð og eftirlitsbúnaður á að vera tiltækur þegar Iasibon er gefið í bláæð. Ef bráðafnæmi eða önnur alvarleg ofnæmiseinkenni koma fram skal hætta innrennsli samstundis og hefja viðeigandi meðferð.

Beindrep í kjálka

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið tilkynnt um beindrep í kjálka hjá sjúklingum sem fá Iasibon við beinþynningu (sjá kafla 4.8).

Fresta á upphafi meðferðar eða nýrrar meðferðarlötu hjá sjúklingum með opin sár, sem ekki hafa náð að gróa, í mjúkvefjum í munni.

Íhuga á tannskoðun með viðeigandi forvarnartannlækningum, ásamt einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu áður en meðferð með Iasibon hefst hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti.

Hafa á eftirtalda áhættuþætti í huga þegar mat er lagt á hættu á að beindrep í kjálka komi fram hjá sjúklingi:

- virkni lyfja sem hindra niðurbrot beina (bone resorption) (áhætta er meiri við notkun mjög öflugra lyfja), íkomuleið (áhætta er meiri við gjöf í æð) og uppsafnaða skammta af lyfjum við niðurbroti beina
- krabbamein, samtímis kvilla (t.d. blóðleysi, storkukvilla, sýkingu), reykingar
- samtímis meðferð: barkstera, krabbameinslyfjameðferð, lyf sem hindra nýmyndun æða, geislameðferð á höfði og hálsi
- lélega tannhirðu, kvilla í tannholdi, gervitennur sem passa illa, sögu um tannkvilla, ífarandi tannaðgerðir, t.d. tanndrátt.

Hvetja á alla sjúklinga til að stunda góða tannhirðu, fara reglulega í tanneftirlit og láta tafarlaust vita um einkenni frá munni, svo sem tannlos, verk eða þrota, sár sem gróa ekki eða útferð, meðan á meðferð með Iasibon stendur. Meðan á meðferð stendur á ekki að gera ífarandi tannaðgerðir nema að vandlega íhuguðu máli og forðast á að gera þær skömmu fyrir eða eftir gjöf Iasibon.

Ákveða á meðferð sjúklinga sem fá beindrep í kjálka í nánú samráði milli meðhöndlandi læknis og tannlæknis eða kjálkaskurðlæknis með sérþekkingu á beindrepi í kjálka. Íhuga á að gera hlé á meðferð með Iasibon þar til einkennin batna og brugðist hefur verið við áhættuþáttum eins og kostur er.

Beindrep í ytra eyra

Skýrt hefur verið frá beindrepi í ytra eyra við notkun bisfosfónata, einkum í tengslum við langtíma meðferð. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir beindrepi í ytra eyra eru meðal annars notkun stera og krabbameinslyfjameðferð og/eða staðbundnir áhættuþættir svo sem sýking eða áverka. Hafa skal í huga hugsanlegt beindrep í ytra eyra hjá sjúklingum sem nota bisfosfónöt og fá einkenni frá eyra þ.m.t. langvinnar sýkingar í eyra.

Afbrigðileg brot á lærlegg

Greint hefur verið frá afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum (subtrochanteric fractures) og brotum á lærleggsbol (diaphyseal fractures) í tengslum við meðferð með bisfosfónötum, einkum hjá sjúklingum á langtímameðferð við beinþynningu. Þessi þverbrot eða stuttu skábrot geta komið fram hvar sem er á lærleggnum frá því rétt fyrir neðan minni lærhnútu og að staðnum rétt fyrir ofan ofanhnúfulínu (supracondylar flare). Þessi brot hafa komið fram eftir mjög lítinn áverka eða án áverka og sumir sjúklingar hafa fundið fyrir verk í læri eða nára, oft samhliða því sem líkst hefur álagsbrotum við myndgreiningu, vikum eða mánuðum áður en í ljós komu brot þvert í gegnum lærlegg. Brotin eru oft í báðum lærleggjum og því skal rannsaka lærlegginn í hinum fótleggjum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með bisfosfónötum og hafa fengið brot á lærleggsbol. Einnig hefur verið greint frá því að þessi brot grói illa.

Íhuga skal að hætta meðferð með bisfosfónötum ef grunur leikur á að um afbrigðileg lærleggsbrot sé að ræða að teknu tilliti til mats á einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu hjá hverjum og einum sjúklingi.

Ráðleggja skal sjúklingum að greina frá öllum verkjum í læri, mjöðm eða nára meðan á meðferð með bisfosfónötum stendur og leggja skal mat á alla sjúklinga sem hafa slík einkenni með tilliti til hugsanlegra lærleggsbrota (sjá kafla 4.8).

Afbrigðileg brot á öðrum löngum beinum

Einnig hefur verið greint frá afbrigðilegum brotum á öðrum löngum beinum, svo sem öln eða sköflungi, hjá sjúklingum sem fengu langtímameðferð. Eins og á við um afbrigðileg brot á lærlegg, verða þessi brot eftir litla eða enga áverka og sumir sjúklingar finna fyrir forboðaverk áður en þeir fá algert beinbrot. Þegar um er að ræða ölnarbrot getur það verið tengt endurteknu álagi í tengslum við langvarandi notkun hjálpartækja við gang (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Klínískar rannsóknir hafa ekki gefið til kynna vísbendingar um skerðingu á nýrnastarfsemi við langtíma meðferð með Iasibon. Samkvæmt klínísku mati á hverjum sjúklingi fyrir sig er þó ráðlagt að fylgjast með nýrnastarfsemi, kalsíum, fosfati og magnesíum í sermi hjá sjúklingum sem fá meðferð með Iasibon (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Ekki er hægt að ráðleggja skammta handa sjúklingum með mikið skerta lifrastarfsemi þar sem klínísk gögn eru ekki fyrirbyggjandi (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta hjartastarfsemi

Forðast skal of mikla vökvagjöf hjá sjúklingum með hættu á hjartabilun.

Sjúklingar með þekkt ofnæmi fyrir bisfosfónötum

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir öðrum bisfosfónötum.

Hjálparefni með þekkta verkun.

Iasibon inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum lykju, það er að segja er nær natríumfrítt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Umbrotamilliverkanir eru taldar ólíklegar þar sem íbandrónsýra hamlar ekki helstu P450 ísóensímum í lifur manna og sýnt hefur verið fram á að hún örvar ekki cýtókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum (sjá kafla 5.2). Íbandrónsýra skilst eingöngu út um nýru og umbrotnar ekki.

Varúðar skal gætt þegar bisfosfónöt eru gefin með aínóglýkósíðum, þar sem bæði lyfin geta lækkað kalsíumpéttni í sermi í langan tíma. Veita skal athygli mögulegri samhliða lækun á magnesíum í blóði.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Fullnægjandi upplýsingar um notkun íbandrónsýru hjá þungðum konum eru ekki fyrir hendi.

Rannsóknir á rottum hafa sýnt eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Möguleg áhætta fyrir menn er óþekkt. Þar af leiðandi ætti ekki að nota Iasibon á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort íbandrónsýra er skilin út í brjóstamjólk. Rannsóknir hjá mjólkandi rottum hafa sýnt að íbandrónsýra kemur fram í lágum styrk í mjólkinni eftir gjöf í æð. Iasibon á ekki að nota á meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru til um áhrif íbandrónsýru á menn. Í rannsókn á áhrifum íbandrónsýru til inntöku á æxlun rotta minnkaði frjósemi. Í rannsóknnum á rottum þar sem lyfið var gefið í bláæð minnkaði íbandrónsýra frjósemi í háum daglegum skömmtum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli upplýsinga um lyfhrif og lyfjahvörf og tilkynnta aukaverkanna er talið að Iasibon hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Alvarlegustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eru bráðafnæmisviðbrögð/lost, afbrigðileg brot á lærlegg, beindrep í kjálka og augnbólga (sjá kaflann “Lýsing valinna aukaverkana” og kafla 4.4).

Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla er oftast tengd hækkun á líkamshita. Sjaldnar er tilkynnt um lækun kalsíums í sermi undir eðlileg mörk (blóðkalsíumlækun). Yfirleitt er ekki þörf á sérstakri meðferð og það dregur úr einkennum eftir nokkrar klukkustundir/daga.

Sem fyrirbyggjandi við beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum kemur oftast fram, þróttleysi og þar á eftir hækkaður líkamshiti og höfuðverkur, við meðferðina.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 koma fram aukaverkanir úr fasa III lykilrannsóknnum (meðferð á blóðkalsíumhækkun vegna æxla: 311 sjúklingar meðhöndlaðir með 2 mg eða 4 mg; fyrirbyggjandi við beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum: 152 sjúklingar meðhöndlaðir með íbandrónsýru 6 mg), og frá reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($> 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir gjöf íbandrónsýru í bláæð.

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	<u>Koma örsjaldan fyrir</u>	<u>Tíðni ekki þekkt</u>
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking	Blöðrubólga, leggangabólga, sveppasýking í munni			
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)		Góðkynja húðæxli			
Blóð og eitlar		Blóðleysi, alvarleg blóðmei			
Ónæmiske rfi				Ofnæmi†, berkjukrampar†, ofsabjúgur†, Bráðaofnæmi/los t†**	Versnun astma
Innkirtlar	Kalkkirtlaröskun				
Efnaskipti og næring	Blóðkalsíumlækkun**	Fosfatlækkun í blóði			
Geðræn vandamál		Svefntruflanir, kvíði, geðsveiflur (affection lability)			
Taugakerfi	Höfuðverkur, sundl, bragðtruflanir	Heilaæðaröskun, skemmd í taugarót, minnisleysi, migreni, taugaverkur, ofstæling, ofurtilfinningar, dofi umhverfis munninn, lyktarglöp			
Augu	Drer (cataract)		Augnbólga†**		
Eyru og völundarhús		Heyrnarleysi			
Hjarta	Greinrof	Blóðþurrð í hjartavöðva,			

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	<u>Koma örsjaldan fyrir</u>	<u>Tíðni ekki þekkt</u>
		hjarta- og æðakvillar, hjartsláttarónot			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Kokbólga	Lungnabjúgur, soghljóð (stridor)			
Meltingarfæri	Niðurgangur, uppköst, meltingartruflanir, sársauki í meltingarvegi, tannkvillar	Maga- og garnabólga, magabólga munnsár, kyngingartregða, varabólga			
Lifur og gall		Gallsteinaveiki			
Húð og undirhúð	Húðvandamál, flekkblæðing	Útbrot, hárlos		Stevens-Johnson heilkenni†, regnbogaroði†, blöðruhúðbólga†	
Stoðkerfi og stoðvefur	Slitgigt, vöðvaþrautir, liðverkir, liðvandamál		Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol†	Beindrep í kjálka†**, Beindrep í ytra eyra (aukaverkanir tengdar lyfjaflokki bisfosfónata)†	Afbrigðileg beinbrot í löngum beinum öðrum en lærlegg
Nýru og þvægfæri		Þvægteppa, blöðrumyndun í nýrum			
Æxlunarfæri og brjóst		Verkur í grindarholi			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti, influensulík veikindi**, útlægur bjúgur, þróttleysi, óeðlilegur þorsti	Of lágur líkamshiti			
Rannsóknarniðurstöður	Aukið gamma-GT, aukið kreatínín	Hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, þyngdartap			
Áverkar og eitranir		Meiðsli, verkur á stungustað			

**Sjá frekari upplýsingar hér fyrir neðan.

† Kom fram við í reynslu eftir markaðssetningu.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Blóðkalsíumlækkun

Minnkaður útskilnaður kalsíums í nýrum getur fylgt lækkun á fosfatgildum í sermi sem ekki þarfnast meðferðar. Gildi kalsíums í sermi getur fallið niður í gildi blóðkalsíumlækkunar.

Inflúensulík veikindi

Inflúensulík veikindi sem samanstanda af hita, hrolli, bein og/eða vöðvaverkjum hafa komið fram. Í flestum tilvikum var ekki þörf á sérstakri meðferð og dró úr einkennum eftir nokkrar klukkustundir/daga.

Beindrep í kjálka

Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka, einkum hjá krabbameinssjúklingum sem hafa fengið lyf sem hindra niðurbrot beina, svo sem íbandrónsýru (sjá kafla 4.4.). Tilkynnt hefur verið um tilvik beindreps í kjálka við notkun íbandrónsýru eftir markaðssetningu lyfsins.

Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol

Þótt lífeðlismeinafræðin sé ekki ljós, eru vísbendingar úr faraldsfræðilegum rannsóknum sem benda til aukinnar hættu á afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum og brotum á lærleggsbol við langvarandi meðferð með bifosfónötum þegar beinþynning eftir tíðahvörf er til staðar, einkum eftir þriggja til fimm ára notkun. Heildaráhættan á afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum og brotum á lærleggsbol (aukaverkun í flokki bifosfónata) er samt sem áður mjög lítil.

Augnbólga

Tilkynnt hefur verið um bólgu í auga, svo sem æðahjúpsbólgu, grunna hvítubólgu eða hvítubólgu í tengslum við íbandrónsýru. Í sumum tilvikum gekk bólgan ekki til baka fyrr en notkun íbandrónsýru var hætt.

Bráðaofnæmi/lost

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð/lost, þar með talin dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í bláæð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V*](#).

4.9 Ofskömmtnun

Enn er ekki fyrir hendi reynsla af bráðri eitrun af völdum Íasibon innrennslisþykknis, lausnar. Þar sem það hefur sýnt sig að bæði nýru og lifur eru þau líffæri sem verða fyrir eituráhrifum við stóra skammta í forklínískum rannsóknum, á að fylgjast með nýrna- og lifrarstarfsemi. Klínískt mikilvæga blóðkalsíumlækkun á að leiðrétta með því að gefa kalsíumglúkonat í bláæð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sjúkdómum í beinum, bisfosfónöt, ATC flokkur: M 05B A 06

Íbandrónsýra tilheyrir bisfosfónatflokknum sem hefur sérvirkni á bein. Þessi sérhæfða verkun á beinvef byggir á mikilli sækni bisfosfónata í steinefni beina. Bisfosfónöt verka með því að draga úr beinætvirkni, þó að nákvæmur verkunarháttur sé enn ekki ljós.

In vivo kemur íbandrónsýra í veg fyrir beineyðingu framkallaða í tilraunum, vegna hlés á starfsemi kynkirtla, retinóíða, æxla eða efna sem æxli gefa frá sér. Sýnt hefur verið fram á bælingu á innra

niðurbroti beina í ^{45}Ca lyfjahvarfa rannsóknunum og með losun á geislavirku tetrasýklíni sem áður var fellt inn í beinagrindina.

Við skammta sem voru töluvert stærri en lyfjafræðilega virkir skammtar hafði íbandrónsýra engin áhrif á steinefnaútfellingu í beinum.

Niðurbrot beina vegna illkynja sjúkdóma einkennist af of miklu niðurbroti beina sem helst ekki í hendur við eðlilega beinmyndun. Íbandrónsýra hamlar valbundið beinætvirkni, sem dregur úr niðurbroti beina og dregur þannig úr fylgikvillum illkynja sjúkdómsins í beinagrind.

Klínískar rannsóknir á meðferð við blóðkalsíumhækkun af völdum æxla

Klínískar rannsóknir á blóðkalsíumhækkun af völdum æxla hafa sýnt að bælandi verkun íbandrónsýru á beineyðingu af völdum æxla og sérstaklega á blóðkalsíumhækkun af völdum æxla einkennist af lækun á kalsíum í sermi og útskilnaði kalsíums í þvagi.

Við venjulega meðferðarskammta hefur verið sýnt í klínískum rannsóknum fram á eftirfarandi svarhlutfall með viðkomandi öryggismörk fyrir sjúklinga með grunnildi fyrir albúmínleiðrétt kalsíum í sermi upp á $\geq 3,0$ mmól/l eftir fullnægjandi vökvagjöf.

Skammtur íbandrónsýru	% sjúklinga sem svara meðferð	90 % vikmörk
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Miðgildi tímans sem það tók að ná kalsíum í blóði niður í eðlileg gildi hjá þessum sjúklingum við þessa skammta var 4-7 dagar. Miðgildi tímans að bakslagi (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi fór aftur yfir 3 mmól/l) var 18-26 dagar.

Klínískar rannsóknir á meðferð til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum.

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum hefur verið sýnt fram á skammtaháð hamlandi áhrif á beineyðingu, sem koma fram í auknum niðurbrotum á beinum, og skammtaháð áhrif á beinkvilla.

Meðferð til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum með íbandrónsýru 6 mg í bláæð var metin í einni III. stigs slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu sem stóð í 96 vikur. Konur með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum sem höfðu verið staðfest með geislagreiningu fengu af handahófi lyfleysu (158 sjúklingar) eða 6 mg íbandrónsýru (154 sjúklingar). Niðurstöður úr þessari rannsókn eru teknar saman hér fyrir neðan.

Aðalendapunktur virkni (efficacy)

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var tíðni tímabila þar sem sjúkdómseinkenni frá beinum komu fram (skeletal morbidity period rate = SMPR). Þetta var samsettur endapunktur sem hafði eftirfarandi einkenni frá beinum sem undirþætti:

- geislameðferð beina til þess að meðhöndla beinbrot/yfirvofandi beinbrot
- skurðaðgerð á beinum til meðferðar á beinbrotum
- hryggbrot
- beinbrot utan hryggjar

Greining á SMPR var aðlöguð tíma og talið að eitt eða fleiri einkenni sem komu fram á einu 12 vikna tímabili gætu hugsanlega verið tengd. Einkenni sem komu oft fram voru því einungis talin einu sinni vegna greiningarinnar. Upplýsingar úr þessari rannsókn sýndu marktækan ávinning íbandrónsýru 6 mg í bláæð umfram lyfleysu við fækkun einkenna frá beinum sem voru mæld með SMPR sem hafði verið aðlagð tíma ($p = 0.004$). Fjöldi einkenna frá beinum var einnig marktækt minni fyrir íbandrónsýra

6 mg og 40 % minnkun varð í hættu á einkennum frá beinum í samanburði við lyfleysu (hlutfallsleg áhætta 0,6, $p = 0.003$). Virkniniðurstöður koma fram í töflu 2.

Tafla 2 Virkniniðurstöður (Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörp í beinum)

	Öll einkenni frá beinum (SRE)		
	Lyfleysa n = 158	Íbandrónsýra 6 mg n = 154	p-gildi
SMPR (á hvert sjúklingaár)	1,48	1,19	$p = 0,004$
Fjöldi einkenna (á hvern sjúkling)	3,64	2,65	$p = 0,025$
Hlutfallsleg áhætta SRE	-	0,60	$p = 0,003$

Aukaendapunktur virkni

Tölfræðilega marktækur bati á beinverkjakvarða kom fram fyrir íbandrónsýru 6 mg í bláæð samanborið við lyfleysu. Minnkun verkja hélst stöðug undir grunnlínu á meðan á rannsókninni stóð og var fylgt af marktækri minnkun í notkun verkjalyfja. Minnkun á lífsgæðum var marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýra borið saman við lyfleysu. Samantekt fyrir þessa aukaendapunkta má finna í töflu 3.

Tafla 3 Aukaendapunktur virkni (Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörp í beinum)

	Lyfleysa n = 158	Íbandrónsýra 6 mg n = 154	p-gildi
Verkur í beinum*	0,21	-0,28	$p < 0,001$
Notkun verkjalyfja*	0,90	0,51	$p = 0,083$
Lífsgæði *	-45,4	-10,3	$p = 0,004$

* Meðalbreyting frá grunnlínu að síðasta mati.

Veruleg minnkun varð á merkjum um niðurbrot beina í þvagi (pýridínólín og deoxýpýridínólín) hjá sjúklingum sem fengu Íasibon og var hún tölfræðilega marktæk í samanburði við lyfleysu.

Í rannsókn á 130 sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum var öryggi íbandrónsýru sem gefið var með innrennsli á 1 klukkustund borið saman við innrennsli á 15 mínútum. Enginn munur á nýrnastarfsemi kom fram. Aukaverkanir sem tengdust íbandrónsýru eftir innrennsli á 15 mínútum voru í samræmi við þær upplýsingar um öryggi sem þegar voru til fyrir lengri innrennslistíma og engar nýjar aukaverkanir í tengslum við 15 mínútna innrennslistíma komu fram.

15 mínútna innrennslistími hefur ekki verið rannsakaður hjá krabbameinssjúklingum með < 50 ml/mín. kreatínín úthreinsun.

Börn (sjá kafla 4.2 og kafla 5.2)

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Íasibons hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir

5.2 Lyfjahvörf

Eftir tveggja klukkustunda innrennslisgjöf 2, 4 og 6 mg af íbandrónsýru eru lyfjahvarfastuðlar í hlutfalli við skammt.

Dreifing

Eftir almenna útsetningu í upphafi binst íbandrónsýra hratt við bein eða er skilin út í þvagi. Í mönnum er sýnilegt endanlegt dreifingarrúmmál a.m.k. 90 l og sá hluti af skammti sem kemst í bein er átælaður

40-50 % af skammti í blóðrás. Próteinbinding í plasma manna er um 87% við lækningalega þéttni og því eru ekki miklir möguleikar á milliverkunum við önnur lyf af völdum tilfærslu.

Umbrot

Engar vísbendingar eru um að íbandrónsýra umbrotni í dýrum eða mönnum.

Brotthvarf

Þeir helmingunartímar sem hafa sést spanna vítt bil og eru háðir skömmtum og nákvæmni mæliaðferða, en sýnilegur helmingunartími brotthvarfs er yfirleitt á bilinu 10-60 klukkustundir. Fyrstu plasmagildi falla þó fljótt og eru 10 % af hámarksgildi eftir 3 klukkustundir ef lyfið er gefið í æð og 8 klukkustundir ef lyfið er gefið til inntöku. Engin almenn uppsöfnun kom fram þegar íbandrónsýra var gefin í æð einu sinni á 4 vikna fresti í 48 vikur sjúklingum með meinvörp í beinum.

Heildarúthreinsun íbandrónsýru er lág og eru meðalgildi á bilinu 84-160 ml/mín. Nýrnaúthreinsun (um 60 ml/mín. hjá heilbrigðum konum eftir tíðahvörf) nemur 50-60 % af heildarúthreinsun og er tengd kreatínínúthreinsun. Munurinn á sýnilegri heildarúthreinsun og nýrnaúthreinsun er talinn endurspegla upptöku í bein.

Seytingarferlið fyrir brotthvarf um nýru virðist ekki fela í sér þekkt flutningskerfi fyrir sýrur eða basa sem taka þátt í útskilnaði annarra virkra efna. Að auki hindrar íbandrónsýra ekki helstu P 450 ísóensím í lifur manna og hún örvar ekki cytókróm P 450 kerfið í lifur hjá rottum.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Kyn

Aðgengi og lyfjahvörf íbandrónsýru eru svipuð hjá bæði körlum og konum.

Kynþættir

Engin vísbending er um mun milli kynþátta sem skiptir klínísku máli milli einstaklinga af asískum uppruna og af hvítum kynþætti hvað varðar íbandrónsýru. Lítið er fyrirbyggjandi af upplýsingum um sjúklinga af afrískum uppruna.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ahrif íbandrónsýru á sjúklinga með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi er háð kreatínín úthreinsun (CL_{Cr}). Hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (áætluð meðal CL_{Cr} = 21,2 ml/mín.) hækkaði meðal skammtaaðlagð AUC₀₋₂₄ um 110% samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Í klínísku lyfjafræðirannsókninni WP18551 hækkaði meðal AUC₀₋₂₄ um 14% hjá einstaklingum með væga (áætluð meðal kreatínín úthreinsun=68,1 ml/mín.) og miðlungi mikla (áætluð meðal kreatínín úthreinsun=41,2 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi og um 86% hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (áætluð meðal kreatínín úthreinsun=120 ml/mín.), eftir að einn 6 mg skammtur hafði verið gefinn í bláæð (15 mínútna innrennsli). Meðal C_{max} hækkaði ekki hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi og hækkaði um 12 % hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (CL_{Cr} ≥ 50 og < 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CL_{Cr} ≥ 30 og < 50 ml/mín.) eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CL_{Cr} < 30 ml/mín.) sem eru á forvarnarmeðferð við beinkvillum og eru með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er skammtaaðlögun ráðlögð (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2)

Engar upplýsingar um lyfjahvörf íbandrónsýru liggja fyrir hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Lifrin gegnir ekki marktæku hlutverki við úthreinsun íbandrónsýru þar sem hún umbrotnar ekki, heldur hreinsast út með útskilnaði um nýru og upptöku í bein. Því er ekki nauðsynlegt að stilla skammta hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Enn fremur, þar sem próteinbinding íbandrónsýru er um 87 % við lækningalega þéttni er ólíklegt að próteinskortur í blóði við alvarlegan lifrarsjúkdóm leiði til klínískt marktækrar aukningar á þéttni óbundins efnis í plasma.

Aldraðir (sjá kafla 4.2)

Í greiningu með margar breytistærðir reyndist aldur ekki vera óháður áhrifapáttur þeirra lyfjahvarfagilda sem rannsökuð voru. Þar sem nýrnastarfsemi minnkar með aldri er hún eini þátturinn sem taka þarf tillit til (sjá kaflann um skerta nýrnastarfsemi).

Börn (sjá kafla 4.2 og 5.1)

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Iasibon hjá sjúklingum undir 18 ára aldri.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif í öðrum rannsóknum en klínískum sáust aðeins við skammta sem taldir eru vera það miklu stærri en hámarks skammtar fyrir menn, að litlu skipti fyrir klíníska notkun. Eins og við á um önnur bisfosfónöt kom í ljós að nýrun voru helsta markliffæri almennra eituráhrifa í líkamanum.

Stökkbreytingarvaldar/Krabbameinsvaldar:

Ekki varð vart við vísbendingu um hugsanlega krabbameinsvalda. Prófanir á eituráhrifum á erfðaeefni leiddu ekki í ljós neinar vísbendingar um verkun íbandrónsýru á erfðaeefni.

Eituráhrif á æxlun:

Engin vísbending var um bein eituráhrif á fóstur eða vansköpunaráhrif hjá rottum og kaninum sem fengu íbandrónsýru í æð. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf um munn voru áhrif á frjósemi þau að fengmissir fyrir hreiðrun jókst við skammta 1 mg/kg/dag og hærrí. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf í bláæð, minnkaði íbandrónsýra sæðistölu við skammtana 0,3 og 1 mg/kg/dag og minnkaði frjósemi hjá karlkyns rottum við 1 mg/kg/dag og hjá kvenkyns rottum við 1,2 mg/kg/dag. Aukaverkanir íbandrónsýru í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun í rottum voru þær sem vænta mátti fyrir þennan lyfjaflokk (bisfosfónöt). Þær taka til færri bólfestustaða, truflana á eðlilegum burði (erfið fæðing), aukinna breytinga á innnyflum (nýrna grindarholts þvagpípu heilkenni) og afbrigðileika í tönnum í F1 afkvæmum hjá rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð

Ísedik

Natríumasetat þríhýdrat

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Til þess að komast hjá hugsanlegum ósamrýmanleika á eingöngu að þynna Iasibon innrennslisþykkni, lausn með ísótónískri natríumklóríðlausn eða 5 % glúkósalausn.

Iasibon á ekki að blanda lausnum sem innihalda kalsíum.

6.3 Geymslupól

5 ár.

Eftir blöndun: 24 klukkustundir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins fyrir blöndun.

Eftir blöndun: Geymið við 2 °C – 8 °C (í kæli).

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað án tafar er geymslutími tilbúinnar lausnar og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2 til 8 °C, nema að blöndun hafi átt sér stað undir eftirliti og við gildaða smitgát.

6.5 Gerð íláts og innihald

Iasibon 6 mg er í pakkningum sem innihalda 1, 5 og 10 hettuglös (9 ml hettuglas úr gleri af tegund I með brómóbútýl gúmmítappa).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21 jan 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 30 september 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Iasibon 50 mg filmuhúðaðar töflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af íbandrónsýru (sem natríum einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Inniheldur 0,90 mg af mjólkursykri (sem mjólkursykurseinhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur.

Hvítar kringlóttar tvíkúptar töflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iasibon er ætlað til varnar beinkvillum hjá fullorðnum (brotum sem stafa af sjúkdómum, fylgikvillum í beinum þegar þörf er á geislameðferð eða skurðaðgerð) hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis læknað með reynslu af meðferð við krabbameini ættu að hefja meðferð með Iasibon.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er ein 50 mg filmuhúðuð tafla á dag.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf fyrir skammtaaðlögun hjá sjúklingum með lítið skerta nýrnastarfsemi ($CL_{cr} \geq 50$ og < 80 ml/mín.).

Hjá sjúklingum með miðlungi skerta nýrnastarfsemi ($CL_{cr} \geq 30$ og < 50 ml/mín.) er mælt með skammtaaðlögun í eina 50 mg filmuhúðaða töflu annan hvorn dag (sjá kafla 5.2).

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($CL_{cr} < 30$ ml/mín.) er ráðlagður skammtur ein 50 mg filmuhúðuð tafla einu sinni í viku. Sjá skammtaleiðbeiningar framar.

Aldraðir (>65 ára)

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Börn og unglinga

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Iasibons hjá börnum og unglingum Iasibon yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Taka á Iasibon töflur eftir næturföstu (a.m.k. 6 klst.) og áður en fyrsta matar eða drykkjar dagsins er neytt. Á sama hátt á að forðast lyf og fæðubótarefni (þar með talið kalsíum) áður en Iasibon töflur eru teknar. Halda á föstu áfram í a.m.k. 30 mínútur eftir að taflan er tekin. Drekkja má vatn hvenær sem er meðan á meðferð með Iasibon stendur (sjá kafla 4.5). Ekki má nota kalsíumríkt vatn. Ef mikið magn kalsíums í kranavatni er talið vera áhyggjuefni er ráðlagt að nota vatn á flöskum sem inniheldur lítið magn steinefna

- Töflurnar á að gleypa heilar með fullu glasi af vatni (180 til 240 ml) meðan sjúklingurinn stendur eða situr uppréttur.
- Sjúklingar skulu ekki leggjast í 60 mínútur eftir töku Iasibon.
- Sjúklingar skulu ekki tyggja, sjúga eða mylja töfluna vegna möguleika á sáramyndun í munni og koki.
- Vatn er eini drykkurinn sem neyta má með Iasibon.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir íbandrónsýru eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Blóðkalsíumlækkun
- Frábrigði í vélinda sem seinka vélindatæmingu, svo sem þrengsli eða vélindalokakrampi (achalasia)
- Vangeta til að standa eða sitja uppréttur í a.m.k. 60 mínútur

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með truflanir á efnaskiptum beina eða steinefna

Rétta verður blóðkalsíumlækkun og aðrar truflanir á umbroti beina og steinefna áður en meðferð með Iasibon hefst. Brýnt er að allir sjúklingar fái nóg af kalki og D-vítamíni. Sjúklingar eiga að fá uppbót af kalki og/eða D-vítamíni ef ekki er nóg af því í fæðunni.

Erting í meltingarfærum

Bisfosfónöt sem gefin eru til inntöku geta valdið staðbundinni ertingu slímhúðar í efri hluta meltingarfæra. Vegna þessara hugsanlegu ertingaráhrifa og mögulegrar versunar á undirliggjandi sjúkdómi, á að gæta varúðar þegar Iasibon er gefið sjúklingum með virka kvilla í efri hluta meltingarfæra (t.d. þekkt Barretts vélinda, kyngingartregða, aðrir sjúkdómar í vélinda, magabólga, skeifugarnarbólga eða sár).

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með bisfosfónötum til inntöku hefur verið tilkynnt um aukaverkanir svo sem vélindabólgu, vélindasár og vélindafleiður sem eru stundum alvarleg og krefjast sjúkrahússinnlagningar, í mjög sjaldgæfum tilvikum með blæðingu eða þar sem vélindaþrenging eða -rof fylgir í kjölfarið. Hættan á alvarlegum aukaverkunum í vélinda virðist vera meiri hjá sjúklingum sem fara ekki eftir skammtaleiðbeiningum og/eða halda áfram að taka bisfosfónöt eftir að fram eru komin einkenni sem benda til vélindaertingar. Sjúklingar eiga að fara að öllu með gát og vera færir um að fylgja skammtaleiðbeiningum (sjá kafla 4.2).

Læknar eiga að vera vakandi fyrir öllum merkjum eða einkennum sem gefa til kynna hugsanleg viðbrögð frá vélinda og leiðbeina á sjúklingum um að hætta að nota Iasibon og leita læknis ef þeir finna fyrir kyngingartregðu, sársauka við kyngingu, verk aftan brjóstbeins eða ef brjóstsviði kemur fram eða versnar.

Ekki varð vart við aukna hættu í klínískum samanburðarrannsóknum, en eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um maga- og skeifugarnarsár við notkun bisfosfónata til inntöku og eru þau stundum alvarleg og með fylgikvillum.

Acetylsalicylsýra og bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID)

Þar sem acetylsalicylsýra, bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID) og bisfosfónöt tengjast ertingu í meltingarvegi, á að gæta varúðar við samhliða gjöf þessara lyfja.

Beindrep í kjálka

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið tilkynnt um beindrep í kjálka hjá sjúklingum sem fá lasibon við beinþynningu (sjá kafla 4.8).

Fresta á upphafi meðferðar eða nýrrar meðferðarlotu hjá sjúklingum með opin sár, sem ekki hafa náð að gróa, í mjúkvæfjum í munni.

Íhuga á tannskoðun með viðeigandi forvarnartannlækningum, ásamt einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu áður en meðferð með lasibon hefst hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti.

Hafa á eftirtalda áhættuþætti í huga þegar mat er lagt á hættu á að beindrep í kjálka komi fram hjá sjúklingi:

- virkni lyfja sem hindra niðurbrot beina (bone resorption) (áhætta er meiri við notkun mjög öflugra lyfja), íkomuleið (áhætta er meiri við gjöf í æð) og uppsafnaða skammta af lyfjum við niðurbroti beina
- krabbamein, samtímis kvilla (t.d. blóðleysi, storkukvilla, sýkingu), reykingar
- samtímis meðferð: barkstera, krabbameinslyfjameðferð, lyf sem hindra nýmyndun æða, geislameðferð á höfði og hálsi
- lélega tannhirðu, kvilla í tannholdi, gervitennur sem passa illa, sögu um tannkvilla, ífarandi tannaðgerðir, t.d. tanndrátt.

Hvetja á alla sjúklinga til að stunda góða tannhirðu, fara reglulega í tanneftirlit og láta tafarlaust vita um einkenni frá munni, svo sem tannlos, verk eða þrota, sár sem gróa ekki eða útferð, meðan á meðferð með lasibon stendur. Meðan á meðferð stendur á ekki að gera ífarandi tannaðgerðir nema að vandlega íhuguðu máli og forðast á að gera þær skömmu fyrir eða eftir gjöf lasibon.

Ákveða á meðferð sjúklinga sem fá beindrep í kjálka í nánú samráði milli meðhöndlandi læknis og tannlæknis eða kjálkaskurðlæknis með sérþekkingu á beindrepi í kjálka. Íhuga á að gera hlé á meðferð með lasibon þar til einkennin batna og brugðist hefur verið við áhættuþáttum eins og kostur er.

Beindrep í ytra eyra

Skýrt hefur verið frá beindrepi í ytra eyra við notkun bisfosfónata, einkum í tengslum við langtíma meðferð. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir beindrepi í ytra eyra eru meðal annars notkun stera og krabbameinslyfjameðferð og/eða staðbundnir áhættuþættir svo sem sýking eða áverki. Hafa skal í huga hugsanlegt beindrep í ytra eyra hjá sjúklingum sem nota bisfosfónöt og fá einkenni frá eyra þ.m.t. langvinnar sýkingar í eyra.

Afbrigðileg brot á lærlegg

Greint hefur verið frá afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum (subtrochanteric fractures) og brotum á lærleggsbol (diaphyseal fractures) í tengslum við meðferð með bisfosfónötum, einkum hjá sjúklingum á langtíameðferð við beinþynningu. Þessi þverbrot eða stuttu skábrot geta komið fram hvar sem er á lærleggnum frá því rétt fyrir neðan minni lærhnútu og að staðnum rétt fyrir ofan ofanhnúfulínu (supracondylar flare). Þessi brot hafa komið fram eftir mjög lítinn áverka eða án áverka og sumir sjúklingar hafa fundið fyrir verk í læri eða nára, oft samhliða því sem líkst hefur álagsbrotum við myndgreiningu, vikum eða mánuðum áður en í ljós komu brot þvert í gegnum lærlegg. Brotin eru oft í báðum lærleggjum og því skal rannsaka lærlegginn í hinum fótleggjum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með bisfosfónötum og hafa fengið brot á lærleggsbol. Einnig hefur verið greint frá því að þessi brot grói illa.

Íhuga skal að hætta meðferð með bisfosfónötum ef grunur leikur á að um afbrigðileg lærleggsbrot sé að ræða að teknu tilliti til mats á einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu hjá hverjum og einum sjúklingi.

Ráðleggja skal sjúklingum að greina frá öllum verkjum í læri, mjöðm eða nára meðan á meðferð með bisfosfónötum stendur og leggja skal mat á alla sjúklinga sem hafa slík einkenni með tilliti til hugsanlegra lærleggsbrota (sjá kafla 4.8).

Afbrigðileg brot á öðrum löngum beinum

Einnig hefur verið greint frá afbrigðilegum brotum á öðrum löngum beinum, svo sem öln eða sköflungi, hjá sjúklingum sem fengu langtímameðferð. Eins og á við um afbrigðileg brot á lærlegg, verða þessi brot eftir litla eða enga áverka og sumir sjúklingar finna fyrir forboðaverk áður en þeir fá algert beinbrot. Þegar um er að ræða ölnarbrot getur það verið tengt endurteknu álagi í tengslum við langvarandi notkun hjálpartækja við gang (sjá kafla 4.8).

Nýrnastarfsemi

Klínískar rannsóknir hafa ekki gefið til kynna vísbendingar um skerðingu á nýrnastarfsemi við langtíma meðferð með íbandrónsýru. Samkvæmt klínísku mati á hverjum sjúklingi fyrir sig er þó ráðlagt að fylgjast með nýrnastarfsemi, kalsíum, fosfati og magnesíum í sermi, hjá sjúklingum sem fá meðferð með íbandrónsýru.

Sjaldgæfir, arfgengir sjúkdómar

Iasibon töflur innihalda laktósa og þær á ekki að gefa sjúklingum með sjaldgæft, arfgengt galaktósaóþol, algjöranlaktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog.

Sjúklingar með þekkt ofnæmi fyrir öðrum bisfosfónötum

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir öðrum bisfosfónötum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf-milliverkanir við fæðu

Afurðir sem innihalda kalsíum og aðrar fjölgildar katjónir (svo sem ál, magnesíum, járn), að meðtalinni mjólk og fæðu, eru líklegar til að trufla frásog Iasibon taflna. Því verður að seinka neyslu slíkra afurða, að meðtaldri fæðu, um a.m.k. 30 mínútur eftir inntöku lyfsins.

Aðgengi minnkaði um u.þ.b. 75 % þegar Iasibon töflur voru gefnar 2 klukkustundum eftir venjulega máltíð. Því er mælt með því að töflurnar séu teknar eftir næturföstu (6 klst. hið minnsta) og að fasta haldi áfram í a.m.k. 30 mínútur eftir að skammtur hefur verið tekinn (sjá kafla 4.2).

Milliverkanir við önnur lyf

Umbrotamilliverkanir eru taldar ólíklegar þar sem íbandrónsýra hamlar ekki helstu P 450 ísóensímum í lifur manna og sýnt hefur verið fram á að hún örvar ekki cytókróm P 450 kerfið í lifur hjá rottum (sjá kafla 5.2). Íbandrónsýra skilst eingöngu út um nýru og umbrotar ekki.

H₂ hindrar eða önnur lyf sem auka sýrustig (pH) í maga

Í heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum og konum eftir tíðahvörf olli ranítíðín í bláæð aukningu á aðgengi íbandrónsýru sem nam um 20 % (sem er innan eðlilegs breytileika fyrir aðgengi íbandrónsýru), sennilega vegna minnkaðrar sýru í maga. Þó er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta þegar Iasibon er gefið með H₂-hemlum eða öðrum lyfjum sem auka pH-gildi í maga.

Acetylsalicylsýra og bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID)

Þar sem acetylsalicylsýra, bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID) og bisfosfónöt tengjast ertingu í meltingarvegi, á að gæta varúðar við samhliða gjöf þessara lyfja (sjá kafla 4.4).

Aminóglýkósíðar

Varúðar skal gætt þegar bisfosfónöt eru gefin með aminosglýkósíðum, þar sem bæði lyfin geta lækkað kalsíumpéttni í sermi í langan tíma. Veita skal athygli mögulegri samhliða lækun á magnesíum í blóði.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Fullnægjandi upplýsingar um notkun íbandrónsýru hjá þungðum konum eru ekki fyrir hendi. Rannsóknir á rottum hafa sýnt eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Möguleg áhætta fyrir menn er óþekkt. Íasibon á því ekki að nota á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort íbandrónsýra skilst út í brjóstamjólk. Rannsóknir hjá mjólkandi rottum hafa sýnt að íbandrónsýra kemur fram í lágum styrk í mjólkinni eftir gjöf í æð. Íasibon á ekki að nota á meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru til um áhrif íbandrónsýru á menn. Í rannsókn á áhrifum íbandrónsýru til inntöku á æxlun rotta minnkaði frjósemi. Í rannsóknnum á rottum þar sem lyfið var gefið í bláæð minnkaði íbandrónsýra frjósemi í háum daglegum skömmtum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli upplýsinga um lyfhrif og lyfjahvörf og tilkynnta aukaverkanna er talið að Íasibon hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Alvarlegustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eru bráðafnæmisviðbrögð/lost, afbrigðileg brot á lærlegg, beindrep í kjálka, erting í meltingarvegi og augnbólga (sjá kaflann "Lýsing valinna aukaverkana" og kafla 4.4).

Í tengslum við meðferðina kom oftast fram lækkað blóðkalsíum magn undir eðlileg mörk (blóðkalsíumlækun) og meltingartruflanir fylgdu í kjölfarið.

Listi yfir aukaverkanir

Í töflu 1 koma fram aukaverkanir úr 2 fasa III lykilrannsóknum (fyrirbyggjandi við beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum: 286 sjúklingar meðhöndlaðir með íbandrónsýru 50 mg), og frá reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærakerfum og tíðni.

Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($> 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir inntöku íbandrónats

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar		Blóðleysi			
Ónæmiskerfi				Ofnæmi†, berkjukrampi†, ofsabjúgur†, bráðafnæmi/l ost†**	Versnun astma
Efnaskipti og	Blóðkalsíumlæ				

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
næring	kkun**				
Taugakerfi		Náladofi, bragðtruflanir			
Augu			Augnbólga†*		
Meltingarfæri	Vélindabólga, kviðverkir, meltingartruflanir, ógleði	Blæðing, skeifugarnarsár, magabólga, kyngingartregða, munnþurrkur			
Húð og undirhúð		Klái		Stevens-Johnson heilkenni†, regnbogaroði†, blöðruhúðbólga†	
Stoðkerfi og stoðvefur			Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol†	Beindrep í kjálka†**, Beindrep í ytra eyra (aukaverkanir tengdar lyfjaflokki bisfosfónata)†	Afbrigðileg beinbrot í löngum beinum öðrum en lærlegg
Nýru og þvægfæri		Blóðnitur-aukning (azotaemia, þvageitrun)			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi	Brjóstverkur, inflúensulík einkenni, vanlíðan, verkur			
Rannsóknarniðurstöður		Aukin þéttni kalkkirtla-hormóns í blóði			

**Sjá frekari upplýsingar hér fyrir neðan.

† Kom fram við í reynslu eftir markaðssetningu.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Blóðkalsíumlækkun

Minnkaður útskilnaður kalsíums í nýrum getur fylgt lækkun á fosfatgildum í sermi sem ekki þarfnast meðferðar. Gildi kalsíums í sermi getur fallið niður í gildi blóðkalsíumlækkunar.

Beindrep í kjálka

Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka, einkum hjá krabbameinssjúklingum sem hafa fengið lyf sem hindra niðurbrot beina, svo sem íbandrónsýru (sjá kafla 4.4.). Tilkynnt hefur verið um tilvik beindreps í kjálka við notkun íbandrónsýru eftir markaðssetningu lyfsins.

Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol

Þótt lífeðlismeinafræðin sé ekki ljós, eru vísbendingar úr faraldsfræðilegum rannsóknum sem benda til aukinnar hættu á afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum og brotum á lærleggsbol við langvarandi meðferð með bifosfónötum þegar beinþynning eftir tíðahvörf er til staðar, einkum eftir þriggja til

fimm ára notkun. Heildaráhættan á afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum og brotum á lærleggsbol (aukaverkun í flokki bifosfónata) er samt sem áður mjög lítil.

Augnbólga

Tilkynnt hefur verið um bólgu í auga, svo sem æðahjúpsbólgu, grunna hvítubólgu eða hvítubólgu í tengslum við notkun íbandrónsýru. Í sumum tilvikum gekk í bólga ekki til baka fyrir en notkun íbandrónsýru var hætt.

Bráðaofnæmi/lost

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð/lost, þar með talin dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í bláæð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V*](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun.

Ekki eru fyrirbyggjandi nákvæmar upplýsingar varðandi meðferð við ofskömmtnun lasibon. Ofskömmtnun við inntöku getur þó valdið aukaverkunum í efri hluta meltingarvegar, svo sem ólgu í maga, brjóstsviða, vélindabólgu, magabólgu eða sári. Gefa á mjólk eða sýrubindandi lyf til að binda lasibon. Vegna hættu á ertingu í vélinda á ekki að framkalla uppköst og sjúklingurinn á að vera í uppréttri stöðu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sjúkdómum í beinum, bisfosfónöt, ATC flokkur: M05B A 06

Íbandrónsýra tilheyrir bisfosfónatflokknum sem hefur sérvirkni á bein. Þessi sérhæfða verkun á beinvef byggir á mikilli sækni bisfosfónata í steinefni beina. Bisfosfónöt verka með því að draga úr beinætuvirkni, þó að nákvæmur verkunarháttur sé enn ekki ljós.

In vivo kemur íbandrónsýra í veg fyrir beineyðingu framkallaða í tilraunum, vegna hlés á starfsemi kynkirtla, retínóíða, æxla eða efna sem æxli gefa frá sér. Einnig hefur verið sýnt fram á bælingu á innra niðurbroti beina í ⁴⁵Ca lyfjahvarfa rannsóknnum og með losun á geislavirku tetrasýklíni sem áður var felld inn í beinagrindina.

Við skammta sem voru töluvert stærri en lyfjafræðilega virkir skammtar hafði íbandrónsýra engin áhrif á steinefnaútfellingu í beinum.

Niðurbrot beina vegna illkynja sjúkdóms einkennist af of miklu niðurbroti beina sem helst ekki í hendur við eðlilega beinmyndun. Íbandrónsýra hamlar valbundið beinætuvirkni sem dregur úr beinauppsogi og dregur þannig úr fylgikvillum illkynja sjúkdómsins í beinagrind.

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum hefur verið sýnt fram á skammtaháð, hamlandi áhrif á beineyðingu, sem koma fram í auðkennum niðurbrots á beinum, og skammtaháð áhrif á beinkvilla.

Meðferð til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum með lasibon 50 mg töflum var metin í tveimur slembiröðuðum III. stigs samanburðarrannsóknum við

lyfleysu sem stóðu yfir í 96 vikur. Konur með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum sem höfðu verið staðfest með geislagreiningu fengu af handahófi lyfleysu (277 sjúklingar) eða 50 mg Iasibon (287 sjúklingar). Niðurstöður úr þessum rannsóknum eru teknar saman hér fyrir neðan.

Aðalendapunktur virkni

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var tíðni tímabila þar sem sjúkdómseinkenni frá beinum komu fram (Skeletal morbidity period rate, SMPR). Þetta var samsettur endapunktur sem hafði eftirfarandi einkenni frá beinum sem undirþætti (SRE):

- geislameðferð beina til þess að meðhöndla beinbrot/yfirvofandi beinbrot
- skurðaðgerð á beinum til meðferðar á beinbrotum
- hryggbrot
- beinbrot utan hryggjar

Greining á SMPR var aðlöguð tíma og talið að eitt eða fleiri einkenni sem komu fram á einu 12 vikna tímabili gætu hugsanlega verið tengd. Einkenni sem komu oft fram voru því einungis talin einu sinni vegna greiningarinnar. Sameiginlegar niðurstöður úr þessum rannsóknum sýndu marktækan ávinning af íbandrónsýru 50 mg til inntöku umfram lyfleysu við fækkun einkenna frá beinum mældum af SMPR ($p = 0,041$). Einnig varð 38 % minnkun í áhættu á myndun einkenna frá beinum hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í samanburði við lyfleysu (hlutfallsleg áhætta 0,62, $p = 0,003$). Niðurstöður virkni koma fram í töflu 2.

Tafla 2 Niðurstöður virkni (Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörp í beinum)

	Öll einkenni frá beinum		
	Lyfleysa n = 277	Íbandrónsýru 50 mg n = 287	p-gildi
SMPR (á hvert sjúklingaár)	1,15	0,99	$p = 0,041$
Hlutfallsleg áhætta SRE	-	0,62	$p = 0,003$

Aukaendapunktur virkni

Tölfræðilega marktækur bati á beinverkjakvarða kom fram fyrir íbandrónsýru 50 mg samanborið við lyfleysu. Minnkun verkja hélst stöðug undir grunnlínu á meðan á rannsókninni stóð og var fylgt af marktækri minnkun í notkun verkjalyfja samanborið við lyfleysu. Minnkun á lífsgæðum og WHO-færniskori var marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru borið saman við lyfleysu. Þéttni í þvagi á auðkenni um niðurbrot beina CTx (C-terminal telopeptíð losað úr kollageni af gerð I) var marktækt minni hjá íbandrónsýruhópnum en lyfleysuhópnum. Þessi minnkun á CTx gildum í þvagi hafði marktæka fylgni við SMPR aðalendapunkt virkni (Kendall-tau-b ($p < 0,001$)). Tölfluyfirlit um aukaendapunkta virkni kemur fram í töflu 3.

Tafla 3 Aukaendapunktur virkni (Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörp í beinum)

	Lyfleysa n = 277	Íbandrónsýru 50 mg n = 287	p-gildi
Verkur í beinum*	0,20	-0,10	$p = 0,001$
Notkun verkjalyfja*	0,85	0,60	$p = 0,019$
Lífsgæði*	-26,8	-8,3	$p = 0,032$
WHO færniskor*	0,54	0,33	$p = 0,008$
CTx í þvagi**	10,95	-77,32	$p = 0,001$

*Meðalbreyting frá grunnínu að síðasta mati

**Miðgildisbreyting frá grunnlínu að síðasta mati

Börn (sjá kafla 4.2 og 5.2)

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Iasibons hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Frásog íbandrónsýru í efri hluta meltingarvegar er hratt eftir gjöf til inntöku. Hámarks plasmabéttni sem kom fram náðist innan 0,5 til 2 klukkustunda (miðgildi 1 klst.) á fastandi maga og heildaraðgengi var um 0,6 %. Umfang frásogs er skert þegar lyfið er tekið með mat eða drykk (að undanskildu venjulegu vatni). Aðgengi minnkar um u.þ.b. 90 % þegar íbandrónsýra er gefin með hefðbundnum morgunmat samanbúið við það aðgengi sem sést hjá fastandi einstaklingum. Þegar lyfið fer tekið 30 mínútum fyrir máltíð, minnkar aðgengi um u.þ.b. 30 %. Ekki er um neina minnkun á aðgengi að ræða sem máli skiptir, ef íbandrónsýra er tekin 60 mínútum fyrir máltíð.

Aðgengi minnkaði um u.þ.b. 75 % þegar Iasibon töflur voru gefnar 2 klukkustundum eftir venjulega máltíð. Því er mælt með því að töflurnar séu teknar eftir næturföstu (að lágmarki 6 klst.) og halda á föstu áfram í a.m.k. 30 mínútur eftir að búið er að taka skammtinn (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Eftir almenna útsetningu í upphafi binst íbandrónsýra hratt við bein eða er skilin út í þvagi. Í mönnum er sýnilegt endanlegt dreifingarrúmmál a.m.k. 90 l og sá hluti af skammti sem kemst í bein er áætlaður 40-50 % af skammti í blóðrás. Próteinbinding í plasma manna er um 87 % við lækningalega þéttni og því eru ekki miklir möguleikar á milliverkunum við önnur lyf af völdum tilfærslu.

Umbrot

Engar vísbendingar eru um að íbandrónsýra umbroti í dýrum eða mönnum.

Brotthvarf

Frásogaður hluti íbandrónsýru færast úr blóðrásinni með beinafrásogi (áætlað 40-50 %) og afgangurinn útskilst óbreyttur um nýru. Sá hluti íbandrónsýru sem frásogast ekki skilst óbreyttur út í saur.

Þeir helmingunartímar sem hafa sést spanna vítt bil og eru háðir skömmtum og nákvæmni mæliaðferða, en sýnilegur helmingunartími brotthvarfs er yfirleitt á bilinu 10-60 klukkustundir. Fyrstu plasmagildi falla þó fljótt og eru 10 % af hámarksgildi eftir 3 klukkustundir ef lyfið er gefið í æð og 8 klukkustundiref lyfið er gefið til inntöku.

Heildarúthreinsun íbandrónsýru er lág og eru meðalgildi á bilinu 84-160 ml/mín. Nýrnaúthreinsun (um 60 ml/mín. hjá heilbrigðum konum eftir tíðahvörf) nemur 50-60 % af heildarúthreinsun og er háð kreatínínúthreinsun. Munurinn á sýnilegri heildarúthreinsun og nýrnaúthreinsun er talinn endurspegla upptöku í bein.

Seytingarferlið fyrir brotthvarf um nýru virðist ekki fela í sér þekkt flutningskerfi fyrir sýrur eða basa sem taka þátt í útskilnaði annarra virkra efna. Að auki hindrar íbandrónsýra ekki helstu P 450 ísóensím í lifur manna og hún örvar ekki cýtókróm P 450 kerfið í lifur hjá rottum.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Kyn

Aðgengi og lyfjahvörf íbandrónsýru eru svipuð hjá körlum og konum.

Kynþættir

Engin vísbending er um mun milli kynþátta sem skiptir klínísku máli milli einstaklinga af asískum uppruna og af hvítum kynþætti hvað varðar íbandrónsýru. Lítið er fyrirbyggjandi af upplýsingum um sjúklinga af afrískum uppruna.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Útsetning fyrir íbandrónsýru hjá sjúklingum með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi er tengd kreatínínúthreinsun (CLcr). Einstaklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CLcr < 30 ml/mín.) sem fengu daglega 10 mg af íbandrónsýru til inntöku í 21 dag voru með tvisvar til þrisvar sinnum hærri plasmabéttni en einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi (CLcr ≥ 80 ml/mín.). Heildarúthreinsun íbandrónsýru fór niður í 44 ml/mín hjá þeim sem voru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi samanborið við 129 ml/mín. hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr ≥ 50 og < 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr ≥ 30 og < 50 ml/mín.) eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr < 30 ml/mín.) er skammtaaðlögun ráðlögð (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2)

Engar upplýsingar um lyfjahvörf íbandrónsýru liggja fyrir hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Lifrin gegnir engu marktæku hlutverki við úthreinsun íbandrónsýru þar sem hún umbrotnar ekki, heldur hreinsast út með útskilnaði um nýru og upptöku í bein. Því er ekki nauðsynlegt að stilla skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þar sem próteinbinding íbandrónsýru er um 87 % við lækningalega þéttni, er jafnframt ólíklegt að próteinskortur í blóði við alvarlegan lifrarsjúkdóm leiði til klínískt marktækrar aukningar á þéttni óbundins efnis í plasma.

Aldraðir (sjá kafla 4.2)

Í greiningu með margar breytistærðir reyndist aldur ekki vera óháður áhrifapáttur þeirra lyfjahvarfagilda sem rannsökuð voru. Þar sem nýrnastarfsemi minnkar með aldri er hún eini þátturinn sem taka þarf tillit til (sjá kaflann um skerta nýrnastarfsemi).

Börn og unglingar (sjá kafla 4.2 og 5.1)

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Iasibon hjá sjúklingum undir 18 ára aldri.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif í öðrum rannsóknum en klínískum sáust aðeins við skammta sem taldir eru vera það miklu stærri en hámarks skammtar fyrir menn, að litlu skipti fyrir klíníska notkun. Eins og við á um önnur bisfosfónöt kom í ljós að nýrun voru helsta markklíffæri almennra eituráhrifa í líkamanum.

Stökkbreytingarvaldar/Krabbameinsvaldar:

Ekki varð vart við vísbendingu um hugsanlega krabbameinsvalda. Prófanir á eituráhrifum á erfðaeefni leiddu ekki í ljós neinar vísbendingar um verkun íbandrónsýru á erfðaeefni.

Eituráhrif á æxlun:

Engin vísbending var um bein eituráhrif á fóstur eða vansköpunaráhrif hjá rottum og kaninum sem fengu íbandrónsýru í æð. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf um munn voru áhrif á frjósemi þau að fengmissir fyrir hreiðrun jókst við skammta 1 mg/kg/dag og hærri. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf í bláæð, minnkaði íbandrónsýra sæðistölu við skammtana 0,3 og 1 mg/kg/dag og minnkaði frjósemi hjá karlkyns rottum við 1 mg/kg/dag og hjá kvenkyns rottum við 1,2 mg/kg/dag. Aukaverkanir íbandrónsýru í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun í rottum voru þær sem vænta mátti fyrir þennan lyfjaflokk (bisfosfónöt). Þær taka til færri bólfestustaða, truflana á eðlilegum burði (erfið fæðing), aukinna breytinga á innnyflum (nýrna grindarhols þvagpípu heilkenni) og afbrigðileika í tönnum í F1 afkvæmum hjá rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Póvídón

Örkristallaður sellulósi

Krospóvídón

Forhleypt maíssterkja
Glýseról díbehenat
Vatnsfrí kísilkvoða

Töfluhúð:

Laktósi einhýdrat
Makrógól 4 000
Hýprómellósa (E 464)
Títan tvíoxíð E 171

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Iasibon 50 mg filmhúðaðar töflur eru í Pólýamíð/ál/PVC - álpynnum sem innihalda 3, 6, 9, 28 eða 84 töflur, í pappaöskjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21 jan 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 30 september 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisföng framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Innrennslisþykkni, lausn

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Grikkland

Filmuhúðuð tafla

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Grikkland

og

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Iasibon 1 mg innrennslisþykkni, lausn
íbandrónsýra

2. VIRK(T) EFNI

Ein lykja með 1 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 1 mg af íbandrónsýru (natríum einhýdrat)

3. HJÁLPAEFNI

Natríumklóríð, ísedik, natríumasetat þríhýdrat og vatn fyrir stungulyf.
Nánari upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 lykja

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð, til innrennslis eftir þynningu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins fyrir blöndun.
Eftir þynningu er lausnin stöðug í 24 klst. við 2 °C – 8 °C (í kæli).

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/659/003

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Iasibon 1 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

LYKJA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Iasibon 1 mg innrennslisþykkni, lausn
íbandrónsýra
i.v. notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Iasibon 2 mg innrennslisþykkni, lausn
íbandrónsýra

2. VIRK(T) EFNI

Ein lykja með 2 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 2 mg af íbandrónsýru (sem natríum einhýdrat)

3. HJÁLPAEFNI

Natríumasetat þríhýdrat, natríumklóríð, ísedik og vatn fyrir stungulyf.
Nánari upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 lykja

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð, til innrennslis eftir þynningu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins fyrir blöndun.
Eftir þynningu er lausnin stöðug í 24 klst. við 2 °C – 8 °C (í kæli).

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Iasibon 2 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

LYKJA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Iasibon 2 mg innrennslisþykkni, lausn
íbandrónsýra
i.v. notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Iasibon 6 mg innrennslisþykkni, lausn
íbandrónsýra

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með 6 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 6 mg af íbandrónsýru (sem natríum einhýdrat)

3. HJÁLPAREFNI

Natríumklóríð, ísedik, natríumasetat þríhýdrat og vatn fyrir stungulyf.
Nánari upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas
5 hettuglös
10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð, innrennsli eftir þynningu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins fyrir blöndun.

Eftir þynningu er lausnin stöðug í 24 klst. við 2 °C – 8 °C (í kæli).

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Iasibon 6 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Iasibon 6 mg innrennslisþykkni, lausn
íbandrónsýra
i.v. notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Iasibon 50 mg filmuhúðaðar töflur
íbandrónsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af íbandrónsýru (sem natríum einhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

Töflurnar innihalda einnig laktósa.
Nánari upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
3 filmuhúðaðar töflur
6 filmuhúðaðar töflur
9 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki á að sjúga, tyggja eða mylja töflurnar.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini Attiki, 15351
Grikkland
Sími: +302106604300

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Iasibon 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÁLÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Iasibon 50 mg filmhúðaðar töflur
íbandrónsýra

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Pharmathen S.A.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

Mán
Þri
Mið
Fim
Fös
Lau
Sun

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Iasibon 1 mg innrennslisþykkni, lausn íbandrónsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Iasibon og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Iasibon
3. Hvernig gefa á Iasibon
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Iasibon
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Iasibon og við hverju það er notað

Iasibon inniheldur virka efnið íbandrónsýru, sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast bisfosfónöt.

Iasibon hefur verið ávísað þér ef þú ert með brjóstakrabbamein sem hefur dreift sér í bein (meinvörp í beinum).

- Það hjálpar til við að koma í veg fyrir beinbrot
- Það hjálpar til við að koma í veg fyrir aðra beinkvilla sem gætu þarfnast skurðaðgerðar eða geislameðferðar

Einnig er hægt að nota Iasibon ef kalsíum í blóði er hækkað af völdum æxlis.

Iasibon verkar með því að draga úr kalktapi úr beinum. Það kemur í veg fyrir að bein þín veikist.

2. Áður en byrjað er að gefa Iasibon

Ekki má nota Iasibon:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir íbandrónsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef kalsíum í blóði er eða hefur einhvern tímann verið lágt.

Ekki nota þetta lyf ef eitthvert ofantalinna atriði á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú færð Iasibon.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið tilkynnt um aukaverkun sem nefnist beindrep í kjálka (skemmdir á kjálkabeini) hjá sjúklingum sem fá Iasibon við beinþynningu. Beindrep í kjálka getur einnig komið fram eftir að meðferð er hætt.

Mikilvægt er að reyna að koma í veg fyrir myndun beindreps í kjálka, þar sem það er sársaukafullur kvilli sem erfitt getur verið að meðhöndla. Gera ætti varúðarráðstafanir til að draga úr hættu á að beindrep myndist í kjálka.

Áður en meðferð er hafin skaltu láta lækinn/hjúkrunarfræðinginn (heilbrigðisstarfsmanninn) vita ef:

- þú átt við munn- eða tannvandamál að stríða, svo sem slæma tannheilsu, kvilla í tannholdi eða ef fyrirhugað er að draga úr þér tönn
- þú ferð ekki reglulega til tannlæknis eða ef langt er síðan þú hefur farið í tanneftirlit
- þú reykir (þar sem það getur aukið hættu á tannkvillum)
- þú hefur áður fengið meðferð með bisfosfónat-lyfjum (notuð til að meðhöndla eða koma í veg fyrir beinkvilla)
- þú tekur lyf sem nefnast barksterar (svo sem prednisólón eða dexametasón)
- þú ert með krabbamein

Læknirinn gæti beðið þig að fara í tannskoðun áður en meðferð með Iasibon er hafin.

Meðan á meðferð stendur skaltu stunda góða tannhirðu (þar með talin regluleg tannburstun) og fara reglulega í tanneftirlit. Ef þú ert með gervitennur þarf að ganga úr skugga um að þær passi vel. Ef þú ert í tannmeðferð eða átt að gangast undir tannaðgerð (t.d. tanndrátt) skaltu láta lækninn vita um tannmeðferðina og láta tannlækninn vita að þú sért í meðferð með Iasibon.

Hafðu tafarlaust samband við lækninn og tannlækninn ef þú finnur fyrir vandamálum í munni eða tönnum, svo sem tannlosi, verk eða þrota í munni, sárnum sem gróa ekki eða útferð, þar sem þetta geta verið merki um beindrep í kjálka.

Einnig hefur verið greint frá afbrigðilegum brotum á löngum beinum, svo sem í framhandlegg (öln) og sköflungi (sköflungsbein) hjá sjúklingum sem fengu langtíma meðferð með íbandrónati. Þessi beinbrot verða eftir litla eða enga áverka og sumir sjúklingar finna fyrir verk á beinbrotsvæðinu áður en þeir fá beinbrot.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú færð Iasibon:

- ef þú ert með ofnæmi fyrir öðrum bisfosfónötum
- ef þú ert með há eða lág gildi D vítamíns, kalsíums eða einhverra annarra steinefna
- ef þú ert með nýrnvandamál
- ef þú ert með hjartasjúkdóma og læknirinn hefur ráðlagt þér að takmarka daglega vökvainntöku.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg, stundum lífshættuleg ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum sem hafa fengið íbandrónsýru í bláæð.

Ef þú færð eitt af eftirfarandi einkennum, svo sem mæði/öndunarerfiðleika, herping í hálsi, bólgn tungu, sundl, tilfinningu um meðvitundarleysi, roða eða þrota í andliti, útbrot á líkama, ógleði og uppköst skaltu hafa samstundis samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing (sjá kafla 4).

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglingum undir 18 ára aldri Iasibon.

Notkun annarra lyfja samhliða Iasibon

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Þetta er vegna þess að Iasibon getur haft áhrif á verkun annarra

lyfja. Einnig geta önnur lyf haft áhrif á verkun Iasibon.

Láttu lækninn eða lyfjafræðing einkum vita ef þú færð sýklalyf með inndælingu úr flokki amínóglýkósíða, svo sem gentamín. Þetta er vegna þess að bæði amínóglýkósíð og Iasibon geta lækkað kalsíumgildi í blóði þínu.

Meðganga og brjóstgjöf

Þú átt ekki að fá Iasibon ef þú ert þunguð, áætlað að verða þunguð eða með barn á bjósti. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Þú mátt aka og nota vélar því talið er að Iasibon hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni þína til að keyra og nota vélar. Ef þú vilt aka, notavélar eða tæki, ræddu fyrst við lækninn

Iasibon inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hettuglasi, það er að segja er nær natríum frítt.

3. Hvernig gefa á Iasibon

Gjöf lyfsins

- Iasibon er yfirleitt gefið af lækni eða öðru heilbrigðisstarfsfólki sem hefur reynslu af krabbameinsmeðferðum
- lyfið er gefið sem innrennsli í æð

Á meðan á meðferð með Iasibon stendur getur verið að lækinn geri reglulegar mælingar á blóði þínu. Þetta er til þess að tryggja að þú sért að fá réttan skammt af lyfinu.

Hve mikið er gefið

Lækinn mun reikna út hversu mikið Iasibon þú færð háð sjúkdómi þínum.

Ef þú ert með brjóstakrabbamein sem dreifst hefur í bein er ráðlagður skammtur 3 hettuglös (6 mg) á 3-4 vikna fresti, gefið sem innrennsli í æð á a.m.k. 15 mínútum.

Ef kalsíumgildi í blóði þínu eru hækkuð vegna æxlis er ráðlagt að gefa stakan skammt, 1 hettuglas (2 mg) eða 2 hettuglös (4 mg) eftir alvarleika sjúkdómsins. Gefa á lyfið sem innrennsli í æð á tveimur klukkustundum. Íhuga má að endurtaka skammtinn ef svörun er ekki nægileg eða sjúkdómurinn tekur sig upp að nýju.

Lækinn getur aðlagð skammtinn eða lengd innrennslisins ef þú ert með nýrnasjúkdóma.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ræddu tafarlaust við hjúkrunarfræðing eða lækni ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana - þú gætir þurft á bráðri lækniaðstoð að halda:

Mjög sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1 000 einstaklingum):

- viðvarandi sársauki og bólga í auga
- nýr verkur, máttleysi eða óþægindi í læri, mjöðm eða nára. Þetta geta verið snemmbúnar vísbendingar um hugsanlegt óvenjulegt brot á lærleggnum

Koma örsjaldan fyrir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 000 einstaklingum):

- verkur eða sárindi í munni eða kjálka. Þú gætir verið með snemmbúin einkenni alvarlegs sjúkdóms í kjálka (beindrep í kjálka)
- kláði, þroti í andliti, vörum, tungu og hálsi, ásamt öndunarerfiðleikum. Þú gætir verið með alvarleg, hugsanlega lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 2).
- alvarlegar aukaverkanir í húð
- verk í eyra, útferð úr eyra og/eða sýkingu í eyra. Þetta gæti verið merki um beinskemmd í eyranu

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- astmakast

Aðrar mögulegar aukaverkanir

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- flensulík einkenni, þar með talin hiti, titringur og skjálfti, vanlíðan, þreyta, beinverkur og verkir í vöðvum og liðum. Einkennin hverfa yfirleitt innan nokkurra klukkustunda eða daga. Talaðu við hjúkrunarfræðing eða lækni ef einkenni verða alvarleg eða vara lengur en nokkra daga
- hækkaður líkamshiti
- magaverkur, meltingartruflanir, ógleði, uppköst, niðurgangur
- lág gildi kalsíums eða fosfats í blóði
- breytingar í rannsóknarniðurstöðum blóðrannsókna (nýru) svo sem hækkað Gamma GT eða hækkuð kreatínín gildi
- hjartsláttartruflun sem kallast greinarof (bundle branch block)
- beinverkir eða vöðvaverkir
- höfuðverkur, sundl, lasleiki
- þorsti, hálssærindi, bragðtruflanir
- þroti í fótleggjum eða fótum
- liðverkir, liðbólga eða aðrir kvillar í liðum
- vandamál tengd kalkkirtli
- mar
- sýkingar
- augnvandamál sem kallast drer (starblinda)
- húðkvillar
- tannkvillar

Sjaldgæfar (geta komið fram hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- titringur eða skjálfti
- lækkaður líkamshiti
- kvilli í æðum í heila (heilaæðakvilli) (heilablóðfall eða heilablæðing)
- hjarta- og æðakvillar (þ.m.t. hjartsláttarónot, hjartaáfali, háþrýstingur og æðahnútar)
- breytingar á blóðfrumum (blóðleysi)
- há gildi alkalísks fosfats í blóði
- vökvasöfnun og þroti (sogæðabjúgur)
- vökvi í lungum
- magakvillar svo sem maga- og þarmabólga eða magabólga
- gallsteinar
- erfiðleikar við þvagli, blöðrubólga
- mígreni
- taugaverkir, skemmdir á taugarótum
- heyrnarleysi
- aukið hljóðnæmi, bragðnæmi eða snertinæmi eða breytingar á lyktarskyni
- kyngingarörðugleikar
- sár í munni, þrútnar varir, þruska (sveppasýking) í munni
- kláði eða stingandi tilfinning kringum munn
- verkur í grindarholi, útferð, kláði eða verkur í leggöngum
- húðvöxtur (góðkynja æxli í húð)
- minnistap
- svefnvandamál, kvíði, tilfinningalegur óstöðugleiki eða geðsveiflur
- útbrot
- hárlos
- áverki eða verkur á stungustað
- þyngdartap
- nýrnablöðrur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V*. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Iasibon

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskju og merkimiða á eftir Fyrnist/EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Eftir þynningu er innrennslislausnin stöðug í 24 klukkustundir við 2-8°C (í kæli).
- Ekki skal nota lyfið ef þess verður vart að lausnin er ekki tær eða inniheldur agnir.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Iasibon inniheldur

- Virka innihaldsefnið er íbandrónsýra. Ein lykja með 1 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 1 mg íbandrónsýru (sem natríum einhýdrat)
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, ísedik, natríumasetat þríhýdrat og vatn fyrir stungulyf

Lýsing á útliti Iasibon og pakkningastærðir

Iasibon er tær, litlaus lausn.

Iasibon 1 mg fæst í pakkningum sem innihalda 1 lykju (2ml glerlykja af tegund I).

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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

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)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki.:

Til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum

Ráðlagður skammtur til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er 6 mg í bláæð gefin á 3-4 vikna fresti. Gefa á skammtinn sem innrennsli á a.m.k. 15 mínútum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaæðlögum hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi ($CL_{Cr} \geq 50$ og < 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi ($CL_{Cr} \geq 30$ og < 50 ml/mín.) eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi ($CL_{Cr} < 30$ ml/mín.) sem eru á forvarnarmeðferð við beinkvillum og eru með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum á að fylgja eftirfarandi skammtaleiðbeiningum:

Kreatínínhreinsun (ml/mín.)	Skammtur	Innrennslismagn ¹ og tími ²
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml af innrennslisþykkn, lausn)	100 ml á 15 mínútum
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml af innrennslisþykkn, lausn)	500 ml á 1 klst.
< 30	2 mg (2 ml af innrennslisþykkn, lausn)	500 ml á 1 klst.

¹ 0,9 % natríumklóríðlausn eða 5 % glúkósalausn

² Gefið á 3 til 4 vikna fresti

15 mínútna innrennslistími hefur ekki verið rannsakaður hjá krabbameinssjúklingum með kreatínín úthreinsun < 50 ml/mín.

Skömmtnun: Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla

Venjulega er lasibon innrennslisþykkn, lausn gefið á sjúkrastofnunum. Læknir ákveður skammta með tilliti til eftirfarandi atriða.

Áður en meðferð með lasibon hefst á að vera búið að gefa sjúklingnum nægilegt magn af 9 mg/ml (0,9 %) natríumklóríðlausn. Tekið skal mið af því hve alvarleg blóðkalsíumhækkunin er og um hvaða gerð æxlis er að ræða. Hjá flestum sjúklingum með alvarlega blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi* ≥ 3 mmól/l eða ≥ 12 mg/dl) eru 4 mg hæfileg í einn skammt. Hjá sjúklingum með miðlungi mikla blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi < 3 mmól/l eða < 12 mg/dl) eru 2 mg nægilegur skammtur. Hæsti skammtur sem notaður hefur verið í klínískum rannsóknum er 6 mg, en þessi skammtur eykur áhrif lyfsins ekki frekar.

*Athugið þéttni albúmín leiðrétt kalsíum í sermi er reiknuð á eftirfarandi hátt:

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mmól/l)} = \text{kalsíum í sermi (mmól/l)} - [0,02 \times \text{albúmín (g/l)}] + 0,8$$

Eða

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mg/dl)} = \text{kalsíum í sermi (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albúmín (g/dl)}]$$

Til þess að breyta albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi úr mmól/l í mg/dl er margfaldað með 4.

Yfirleitt má koma hækkuðu kalsíumgildi í sermi í eðlilegt horf á 7 dögum. Miðgildi þess tíma sem leið þar til kom bakslag (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi varð aftur meira en 3 mmól/l) var 18-19 dagar fyrir 2 mg og 4 mg skammta. Miðgildi þess tíma sem leið þar til kom bakslag var 26 dagar fyrir 6 mg skammt.

Aðferð við gjöf eða íkomuleið

Iasibon innrennsliþykkni, lausn, á að gefa sem innrennsli í bláæð.

Til þess að svo megi vera á að nota innihald hettuglasanna sem hér segir:

- Til varnar gegn beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum – setja í 100 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 100 ml af 5 % glúkósalausn og gefa það sem innrennsli á a.m.k. 15 mínútum. Sjá jafnframt kaflann um skammta hér að framan varðandi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi.
- Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla – setja í 500 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 500 ml af 5 % glúkósalausn og gefa sem innrennsli á 2 klukkusundum.

Athugið:

Til þess að komast hjá hugsanlegum ósamrýmanleika má einungis þynna Iasibon innrennsliþykkni, lausn með ísótónískri natríumklóríðlausn eða 5 % dextrósalausn. Vökva með kalsíum má ekki blanda saman við Iasibon innrennsliþykkni, lausn.

Þynntar lausnir skal einungis nota einu sinni. Einungis skal nota tæra lausn án agna.

Ráðlagt er að nota lyfið strax og það hefur verið þynnt (sjá kafla 5 í fylgiseðlinum "Hvernig geyma á Iasibon").

Gefa á Iasibon innrennsliþykkni með innrennsli í bláæð.

Gæta skal þess að Iasibon innrennsliþykkni, lausn sé ekki gefið í slagæð eða utan bláæðar, þar sem það getur valdið vefjaskemmdum.

Tíðni lyfjagjafa

Við meðferð á blóðkalsíumhækkun vegna æxla er Iasibon innrennsliþykkni, lausn yfirleitt gefið sem innrennsli í eitt skipti.

Til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er Iasibon innrennsli endurtekið á 3 - 4 vikna fresti.

Meðferðarlengd

Takmarkaður fjöldi sjúklinga (50 sjúklingar) hefur fengið tvær innrennslismeðferðir við blóðkalsíumhækkun. Íhuga má að endurtaka meðferð ef blóðkalsíumhækkunin tekur sig upp eða ef áhrif eru ófullnægjandi.

Fyrir sjúklinga með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum á að gefa Iasibon innrennsli, lausn á 3 - 4 vikna fresti. Í klínískum rannsóknum hefur meðferð varað í allt að 96 vikur.

Ofskömmtnun

Enn sem komið er, er engin reynsla af bráðri eitrun af völdum Iasibon innrennsliþykkni, lausnar.

Þar sem forklínískar rannsóknir með stóra skammta hafa leitt í ljós að bæði nýru og lifur eru þau líffæri sem verða helst fyrir eituráhrifum, á að fylgjast með nýrna- og lifraráhrifum.

Komi fram klínískt mikilvæg blóðkalsíumlækkun (mjög lág blóðkalsíumgildi), skulu þau leiðrétt með því að gefa kalsíumglúkonat í bláæð.

Fylgiseðill: upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Iasibon 2 mg innrennslisþykkni, lausn íbandrónsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðingsins vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Iasibon og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Iasibon
3. Hvernig gefa á Iasibon
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Iasibon
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Iasibon og við hverju það er notað

Iasibon inniheldur virka efnið íbandrónsýru, sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast bisfosfónöt.

Iasibon hefur verið ávísað þér ef þú ert með brjóstakrabbamein sem hefur dreift sér í bein (meinvörp í beinum).

- Það hjálpar til við að koma í veg fyrir beinbrot.
- Það hjálpar til við að koma í veg fyrir aðra beinkvilla sem gætu þarfnast skurðaðgerðar eða geislameðferðar.

Einnig er hægt að nota Iasibon ef kalsíum í blóði er hækkað af völdum æxlis.

Iasibon verkar með því að draga úr kalktapi úr beinum. Það kemur í veg fyrir að bein þín veikist

2. Áður en byrjað er að gefa Iasibon

Ekki má nota Iasibon:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir íbandrónsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins, (talin upp í kafla 6)
- ef kalsíum í blóði er eða hefur einhvern tímann verið lágt

Ekki nota þetta lyf ef eitthvert ofantalinna atriði á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú færð Iasibon.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið tilkynnt um aukaverkun sem nefnist beindrep í kjálka (skemmdir á kjálkabeini) hjá sjúklingum sem fá Iasibon við beinþynningu. Beindrep í kjálka getur einnig komið fram eftir að meðferð er hætt.

Mikilvægt er að reyna að koma í veg fyrir myndun beindreps í kjálka, þar sem það er sársaukafullur kvilli sem erfitt getur verið að meðhöndla. Gera ætti varúðarráðstafanir til að draga úr hættu á að beindrep myndist í kjálka.

Áður en meðferð er hafin skaltu láta lækninn/hjúkrunarfræðinginn (heilbrigðisstarfsmanninn) vita ef:

- þú átt við munn- eða tannvandamál að stríða, svo sem slæma tannheilsu, kvilla í tannholdi eða ef fyrirhugað er að draga úr þér tönn
- þú ferð ekki reglulega til tannlæknis eða ef langt er síðan þú hefur farið í tanneftirlit
- þú reykir (þar sem það getur aukið hættu á tannkvillum)
- þú hefur áður fengið meðferð með bisfosfónat-lyfjum (notuð til að meðhöndla eða koma í veg fyrir beinkvilla)
- þú tekur lyf sem nefnast barksterar (svo sem prednisólón eða dexametasón)
- þú ert með krabbamein

Læknirinn gæti beðið þig að fara í tannskoðun áður en meðferð með Iasibon er hafin.

Meðan á meðferð stendur skaltu stunda góða tannhirðu (þar með talin regluleg tannburstun) og fara reglulega í tanneftirlit. Ef þú ert með gervitennur þarf að ganga úr skugga um að þær passi vel. Ef þú ert í tannmeðferð eða átt að gangast undir tannaðgerð (t.d. tanndrátt) skaltu láta lækninn vita um tannmeðferðina og láta tannlækninn vita að þú sért í meðferð með Iasibon.

Hafðu tafarlaust samband við lækninn og tannlækninn ef þú finnur fyrir vandamálum í munni eða tönnum, svo sem tannlosi, verk eða þrota í munni, sárnum sem gróa ekki eða útferð, þar sem þetta geta verið merki um beindrep í kjálka.

Einnig hefur verið greint frá afbrigðilegum brotum á löngum beinum, svo sem í framhandlegg (öln) og sköflungi (sköflungsbein) hjá sjúklingum sem fengu langtíma meðferð með íbandrónati. Þessi beinbrot verða eftir litla eða enga áverka og sumir sjúklingar finna fyrir verk á beinbrotsvæðinu áður en þeir fá beinbrot.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú færð Iasibon:

- ef þú ert með ofnæmi fyrir öðrum bisfosfónötum
- ef þú ert með há eða lág gildi D vítamíns, kalsíums eða einhverra annarra steinefna
- ef þú ert með nýrnvandamál
- ef þú ert með hjartasjúkdóma og læknirinn hefur ráðlagt þér að takmarka daglega vökvainntöku.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg, stundum lífshættuleg ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum sem hafa fengið íbandrónsýru í bláæð.

Ef þú færð eitt af eftirfarandi einkennum, svo sem mæði/öndunarerfiðleika, herping í hálsi, bólgna tungu, sundl, tilfinningu um meðvitundarleysi, roða eða þrota í andliti, útbrot á líkama, ógleði og uppköst skaltu hafa samstundis samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing (sjá kafla 4).

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglingum undir 18 ára aldri Iasibon.

Notkun annarra lyfja samhliða Iasibon

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Þetta er vegna þess að Iasibon getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Einnig geta önnur lyf haft áhrif á verkun Iasibon.

Láttu lækninn eða lyfjafræðing einkum vita ef þú færð sýklalyf með inndælingu úr flokki amínóglýkósíða, svo sem gentamín. Þetta er vegna þess að bæði amínóglýkósíð og Iasibon geta lækkað kalsíumgildi í blóði þínu.

Meðganga og brjóstgjöf

Þú átt ekki að fá Iasibon ef þú ert þunguð, áætlað að verða þunguð eða með barn á bjósti. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Þú mátt aka og nota vélar því talið er að Iasibon hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni þína til að keyra og nota vélar. Ef þú vilt aka, nota vélar eða tæki, ræddu fyrst við lækninn

Iasibon inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hettuglasi, það er að segja er nær natríum frítt.

3. HVERNIG NOTA Á IASIBON

Gjöf lyfsins

- Iasibon er yfirleitt gefið af lækni eða öðru heilbrigðisstarfsfólki sem hefur reynslu af krabbameinsmeðferðum
- lyfið er gefið sem innrennsli í æð.

Á meðan á meðferð með Iasibon stendur getur verið að lækningin geri reglulegar mælingar á blóði þínu. Þetta er til þess að tryggja að þú sért að fá réttan skammt af lyfinu.

Hve mikið er gefið

Læknirinn mun reikna út hversu mikið Iasibon þú færð háð sjúkdómi þínum.

Ef þú ert með brjóstakrabbamein sem dreifst hefur í bein er ráðlagður skammtur 3 hettuglös (6 mg) á 3-4 vikna fresti, gefið sem innrennsli í æð á a.m.k. 15 mínútum.

Ef kalsíumgildi í blóði þínu eru hækkuð vegna æxlis er ráðlagt að gefa stakan skammt, 1 hettuglas (2 mg) eða 2 hettuglös (4 mg) eftir alvarleika sjúkdómsins. Gefa á lyfið sem innrennsli í æð á tveimur klukkustundum. Íhuga má að endurtaka skammtinn ef svörun er ekki nægileg eða sjúkdómurinn tekur sig upp að nýju.

Læknirinn getur aðlagð skammtinn eða lengd innrennslisins ef þú ert með nýrnasjúkdóma.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ræddu tafarlaust við hjúkrunarfræðing eða lækni ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana - þú gætir þurft á bráðri lækniaðstoð að halda:

Mjög sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1 000 einstaklingum):

- viðvarandi sársauki og bólga í auga
- nýr verkur, máttleysi eða óþægindi í læri, mjöðm eða nára. Þetta geta verið snemmbúnar vísbendingar um hugsanlegt óvenjulegt brot á lærleggnum

Koma örsjaldan fyrir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 000 einstaklingum):

- verkur eða sárindi í munni eða kjálka. Þú gætir verið með snemmbúin einkenni alvarlegs sjúkdóms í kjálka (beindrep í kjálka)
- kláði, þroti í andliti, vörum, tungu og hálsi, ásamt öndunarerfiðleikum. Þú gætir verið með alvarleg, hugsanlega lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 2).
- alvarlegar aukaverkanir í húð
- verk í eyra, útferð úr eyra og/eða sýkingu í eyra. Þetta gæti verið merki um beinskemmd í eyranu.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- astmakast

Aðrar mögulegar aukaverkanir

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- flensulík einkenni, þar með talin hiti, titringur og skjálfti, vanlíðan, þreyta, beinverkur og verkir í vöðvum og liðum). Einkennin hverfa yfirleitt innan nokkurra klukkustunda eða daga. Talaðu við hjúkrunarfræðing eða lækni ef einkenni verða alvarleg eða vara lengur en nokkra daga
- hækkaður líkamshiti
- magaverkur, meltingartruflanir, ógleði, uppköst, niðurgangur
- lág gildi kalsíums eða fosfats í blóði
- breytingar í rannsóknarniðurstöðum blóðrannsókna (nýru) svo sem hækkað Gamma GT eða hækkuð kreatínín gildi
- hjartsláttartruflun sem kallast greinarof (bundle branch block)
- beinverkir eða vöðvaverkir
- höfuðverkur, sundl, lasleiki
- þorsti, hálssærindi, bragðtruflanir
- þroti í fótleggjum eða fótum
- liðverkir, liðbólga eða aðrir kvillar í liðum
- vandamál tengd kalkkirtli
- mar
- sýkingar
- augnvandamál sem kallast drer (starblinda)
- húðkvillar
- tannkvillar

Sjaldgæfar (geta komið fram hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- titringur eða skjálfti
- lækkaður líkamshiti
- kvilli í æðum í heila (heilaæðakvilli) (heilablóðfall eða heilablæðing)
- hjarta- og æðakvillar (þ.m.t. hjartsláttarónot, hjartaáfall, háþrýstingur og æðahnútar)
- breytingar á blóðfrumum (blóðleysi)
- há gildi alkalísks fosfats í blóði
- vökvasöfnun og þroti (sogæðabjúgur)
- vökvi í lungum
- magakvillar svo sem maga- og þarmabólga eða magabólga
- gallsteinar
- erfiðleikar við þvaglát, blöðrubólga
- mígreni
- taugaverkir, skemmdir á taugarótum
- heyrnarleysi
- aukið hljóðnæmi, bragðnæmi eða snertinæmi eða breytingar á lyktarskyni
- kyngingarörðugleikar
- sár í munni, þrútnar varir, þruska (sveppasýking) í munni
- kláði eða stingandi tilfinning kringum munn
- verkur í grindarholi, útferð, kláði eða verkur í leggöngum
- húðvöxtur (góðkynja æxli í húð)
- minnistap
- svefnvandamál, kvíði, tilfinningalegur óstöðugleiki eða geðsveiflur
- útbrot
- hárlos
- áverki eða verkur á stungustað
- þyngdartap
- nýrnablöðrur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V*](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Iasibon

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskju og merkimiða á eftir Fyrnist/EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Eftir þynningu er innrennslislausnin stöðug í 24 klukkustundir við 2-8°C (í kæli).
- Ekki skal nota lyfið ef þess verður vart að lausnin er ekki tær eða inniheldur agnir.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Iasibon inniheldur

- Virka efnið er íbandrónsýra. Ein lykja með 2 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 2 mg íbandrónsýru (sem 2,25 mg íbandrónsýra einnatríum salt, einhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, ísedik, natríumasetat þríhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Iasibon og pakkningastærðir

Iasibon er litlaus, tær lausn.

Iasibon 2 ml fæst í pakkningum sem innihalda 1 lykju (4 ml glerlykja af tegund I).

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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

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)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki.:

Til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum

Ráðlagður skammtur til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er 6 mg í bláæð gefin á 3-4 vikna fresti. Gefa á skammtinn sem innrennsli á a.m.k. 15 mínútum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi ($CL_{Cr} \geq 50$ og < 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi ($CL_{Cr} \geq 30$ og < 50 ml/mín.) eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi ($CL_{Cr} < 30$ ml/mín.) sem eru á forvarnarmeðferð við beinkvillum og eru með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum á að fylgja eftirfarandi skammtaleiðbeiningum:

Kreatínínhreinsun (ml/mín.)	Skammtur	Innrennslismagn ¹ og tími ²
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml af innrennslisþykkn, lausn)	100 ml á 15 mínútum
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml af innrennslisþykkn, lausn)	500 ml á 1 klst.
< 30	2 mg (2 ml af innrennslisþykkn, lausn)	500 ml á 1 klst.

¹ 0,9 % natríumklóríðlausn eða 5 % glúkósalausn

² Gefið á 3 til 4 vikna fresti

15 mínútna innrennslistími hefur ekki verið rannsakaður hjá krabbameinssjúklingum með kreatínín úthreinsun < 50 ml/mín

Skömmtun: Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla

Venjulega er Iasibon innrennslisþykkn, lausn gefið á sjúkrastofnunum. Læknir ákveður skammta með tilliti til eftirfarandi atriða.

Áður en meðferð með Iasibon hefst á að vera búið að gefa sjúklingnum nægilegt magn af 9 mg/ml (0,9 %) natríumklóríðlausn. Tekið skal mið af því hve alvarleg blóðkalsíumhækkunin er og um hvaða gerð æxlis er að ræða. Hjá flestum sjúklingum með alvarlega blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi* ≥ 3 mmól/l eða ≥ 12 mg/dl) eru 4 mg hæfileg í einn skammt. Hjá sjúklingum með miðlungi mikla blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi < 3 mmól/l eða < 12 mg/dl) eru 2 mg nægilegur skammtur. Hæsti skammtur sem notaður hefur verið í klínískum rannsóknum er 6 mg, en þessi skammtur eykur áhrif lyfsins ekki frekar.

*Athugið þéttni albúmín leiðrétt kalsíum í sermi er reiknuð á eftirfarandi hátt:

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mmól/l)} = \text{kalsíum í sermi (mmól/l)} - [0,02 \times \text{albúmín (g/l)}] + 0,8$$

Eða

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mg/dl)} = \text{kalsíum í sermi (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albúmín (g/dl)}]$$

Til þess að breyta albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi úr mmól/l í mg/dl er margfaldað með 4.

Yfirleitt má koma hækkuðu kalsíumgildi í sermi í eðlilegt horf á 7 dögum. Miðgildi þess tíma sem leið þar til kom bakslag (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi varð aftur meira en 3 mmól/l) var 18-19 dagar fyrir 2 mg og 4 mg skammta. Miðgildi þess tíma sem leið þar til kom bakslag var 26 dagar fyrir 6 mg skammt.

Aðferð við gjöf eða íkomuleið

Iasibon innrennslisþykkni, lausn, á að gefa sem innrennsli í bláæð.

Til þess að svo megi vera á að nota innihald hettuglasanna sem hér segir:

- Til varnar gegn beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum – setja í 100 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 100 ml af 5 % glúkósalausn og gefa það sem innrennsli á a.m.k. 15 mínútum. Sjá jafnframt kaflann um skammta hér að framan varðandi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi.
- Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla – setja í 500 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 500 ml af 5 % glúkósalausn og gefa sem innrennsli á 2 klukkusundum.

Athugið:

Til þess að komast hjá hugsanlegum ósamrýmanleika má einungis þynna Iasibon innrennslisþykkni, lausn með ísótónískri natríumklóríðlausn eða 5 % dextrósalausn. Vökva með kalsíum má ekki blanda saman við Iasibon innrennslisþykkni, lausn.

Þynntar lausnir skal einungis nota einu sinni. Einungis skal nota tæra lausn án agna.

Ráðlagt er að nota lyfið strax og það hefur verið þynnt (sjá kafla 5 í fylgiseðlinum "Hvernig geyma á Iasibon").

Gefa á Iasibon innrennslisþykkni með innrennsli í bláæð.

Gæta skal þess að Iasibon innrennslisþykkni, lausn sé ekki gefið í slagæð eða utan bláæðar, þar sem það getur valdið vefjaskemmdum.

Tíðni lyfjagjafa

Við meðferð á blóðkalsíumhækkun vegna æxla er Iasibon innrennslisþykkni, lausn yfirleitt gefið sem innrennsli í eitt skipti.

Til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er Iasibon innrennsli endurtekið á 3-4 vikna fresti.

Meðferðarlengd

Takmarkaður fjöldi sjúklinga (50 sjúklingar) hefur fengið tvær innrennslismeðferðir við blóðkalsíumhækkun. Íhuga má að endurtaka meðferð ef blóðkalsíumhækkunin tekur sig upp eða ef áhrif eru ófullnægjandi.

Fyrir sjúklinga með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum á að gefa Iasibon innrennsli, lausn á 3-4 vikna fresti. Í klínískum rannsóknum hefur meðferð varað í allt að 96 vikur.

Ofskömmtn

Enn sem komið er, er engin reynsla af bráðri eitrun af völdum Iasibon innrennslisþykkis, lausnar.

Þar sem forklínískar rannsóknir með stóra skammta hafa leitt í ljós að bæði nýru og lifur eru þau líffæri sem verða helst fyrir eituráhrifum, á að fylgjast með nýrna- og lifraráhrifum.

Komi fram klínískt mikilvæg blóðkalsíumlækkun (mjög lág blóðkalsíumgildi), skulu þau leiðrétt með því að gefa kalsíumglúkonat í bláæð.

Fylgiseðill: upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Iasibon 6 mg innrennslisþykkni, lausn íbandrónsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðingsins vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Iasibon og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Iasibon
3. Hvernig gefa á Iasibon
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Iasibon
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Iasibon og við hverju það er notað

Iasibon inniheldur virka efnið íbandrónsýru, sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast bisfosfónöt.

Iasibon hefur verið ávísað þér ef þú ert með brjóstakrabbamein sem hefur dreift sér í bein (meinvörp í beinum).

- Það hjálpar til við að koma í veg fyrir beinbrot.
- Það hjálpar til við að koma í veg fyrir aðra beinkvilla sem gætu þarfnast skurðaðgerðar eða geislameðferðar.

Einnig er hægt að nota Iasibon ef kalsíum í blóði er hækkað af völdum æxlis.

Iasibon verkar með því að draga úr kalktapi úr beinum. Það kemur í veg fyrir að bein þín veikist.

2. Áður en byrjað er að nota Iasibon

Ekki má nota Iasibon:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir íbandrónsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins, (talin upp í kafla 6)
- ef kalsíum í blóði er eða hefur einhvern tímann verið lágt

Ekki nota þetta lyf ef eitthvert ofantalinna atriði á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú færð Iasibon.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið tilkynnt um aukaverkun sem nefnist beindrep í kjálka (skemmdir á kjálkabeini) hjá sjúklingum sem fá Iasibon við beinþynningu. Beindrep í kjálka getur einnig komið fram eftir að meðferð er hætt.

Mikilvægt er að reyna að koma í veg fyrir myndun beindreps í kjálka, þar sem það er sársaukafullur kvilli sem erfitt getur verið að meðhöndla. Gera ætti varúðarráðstafanir til að draga úr hættu á að beindrep myndist í kjálka.

Áður en meðferð er hafin skaltu láta lækninn/hjúkrunarfræðinginn (heilbrigðisstarfsmanninn) vita ef:

- þú átt við munn- eða tannvandamál að stríða, svo sem slæma tannheilsu, kvilla í tannholdi eða ef fyrirhugað er að draga úr þér tönn
- þú ferð ekki reglulega til tannlæknis eða ef langt er síðan þú hefur farið í tanneftirlit
- þú reykir (þar sem það getur aukið hættu á tannkvillum)
- þú hefur áður fengið meðferð með bisfosfónat-lyfjum (notuð til að meðhöndla eða koma í veg fyrir beinkvilla)
- þú tekur lyf sem nefnast barksterar (svo sem prednisólón eða dexametasón)
- þú ert með krabbamein

Læknirinn gæti beðið þig að fara í tannskoðun áður en meðferð með Iasibon er hafin.

Meðan á meðferð stendur skaltu stunda góða tannhirðu (þar með talin regluleg tannburstun) og fara reglulega í tanneftirlit. Ef þú ert með gervitennur þarf að ganga úr skugga um að þær passi vel. Ef þú ert í tannmeðferð eða átt að gangast undir tannaðgerð (t.d. tanndrátt) skaltu láta lækninn vita um tannmeðferðina og láta tannlækninn vita að þú sért í meðferð með Iasibon.

Hafðu tafarlaust samband við lækninn og tannlækninn ef þú finnur fyrir vandamálum í munni eða tönnum, svo sem tannlosi, verk eða þrota í munni, sárum sem gróa ekki eða útferð, þar sem þetta geta verið merki um beindrep í kjálka.

Einnig hefur verið greint frá afbrigðilegum brotum á löngum beinum, svo sem í framhandlegg (öln) og sköflungi (sköflungsbein) hjá sjúklingum sem fengu langtíma meðferð með íbandrónati. Þessi beinbrot verða eftir litla eða enga áverka og sumir sjúklingar finna fyrir verk á beinbrotsvæðinu áður en þeir fá beinbrot.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú færð Iasibon:

- ef þú ert með ofnæmi fyrir öðrum bisfosfónötum
- ef þú ert með há eða lág gildi D vítamíns, kalsíums eða einhverra annarra steinefna
- ef þú ert með nýrnvandamál
- ef þú ert með hjartasjúkdóma og læknirinn hefur ráðlagt þér að takmarka daglega vökvainntöku.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg, stundum lífshættuleg ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum sem hafa fengið íbandrónsýru í bláæð.

Ef þú færð eitt af eftirfarandi einkennum, svo sem mæði/öndunarerfiðleika, herping í hálsi, bólgna tungu, sundl, tilfinningu um meðvitundarleysi, roða eða þrota í andliti, útbrot á líkama, ógleði og uppköst skaltu hafa samstundis samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing (sjá kafla 4).

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglingum undir 18 ára aldri Iasibon.

Notkun annarra lyfja samhliða Iasibon

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Þetta er vegna þess að Iasibon getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Einnig geta önnur lyf haft áhrif á verkun Iasibon.

Láttu lækninn eða lyfjafræðing einkum vita ef þú færð sýklalyf með inndælingu úr flokki amínóglýkósíða, svo sem gentamícín. Þetta er vegna þess að bæði amínóglýkósíð og Iasibon geta lækkað kalsíumgildi í blóði þínu

Meðganga og brjóstgjöf

Þú átt ekki að fá Iasibon ef þú ert þunguð áætlað að verða þunguð eða með barn á bjósti. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Þú mátt aka og nota vélar því talið er að Iasibon hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni þína til að keyra og nota vélar. Ef þú vilt aka, nota vélar eða tæki, ræddu fyrst við lækninn.

Iasibon inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hettuglasi, það er að segja er nær natríum frítt.

3. HVERNIG NOTA Á IASIBON

Gjöf lyfsins

- Iasibon er yfirleitt gefið af lækni eða öðru heilbrigðisstarfsfólki sem hefur reynslu af krabbameinsmeðferðum
- lyfið er gefið sem innrennsli í æð

Á meðan á meðferð með Iasibon stendur getur verið að lækinn geri reglulegar mælingar á blóði þínu. Þetta er til þess að tryggja að þú sért að fá réttan skammt af lyfinu.

Hve mikið er gefið

Læknirinn mun reikna út hversu mikið Iasibon þú færð háð sjúkdómi þínum.

Ef þú ert með brjóstakrabbamein sem dreifst hefur í bein er ráðlagður skammtur 3 hettuglös (6 mg) á 3-4 vikna fresti, gefið sem innrennsli í æð á a.m.k. 15 mínútum.

Ef kalsíumgildi í blóði þínu eru hækkuð vegna æxlis er ráðlagt að gefa stakan skammt, 1 hettuglas (2 mg) eða 2 hettuglös (4 mg) eftir alvarleika sjúkdómsins. Gefa á lyfið sem innrennsli í æð á tveimur klukkustundum. Íhuga má að endurtaka skammtinn ef svörun er ekki nægileg eða sjúkdómurinn tekur sig upp að nýju.

Læknirinn getur aðlagð skammtinn eða lengd innrennslisins ef þú ert með nýrnasjúkdóma

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ræddu tafarlaust við hjúkrunarfræðing eða lækni ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana - þú gætir þurft á bráðri lækniaðstoð að halda:

Mjög sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1 000 einstaklingum):

- viðvarandi sársauki og bólga í auga
- nýr verkur, máttleysi eða óþægindi í læri, mjöðm eða nára. Þetta geta verið snemmbúnar vísbendingar um hugsanlegt óvenjulegt brot á lærleggnum

Koma örsjaldan fyrir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 000 einstaklingum):

- verkur eða sárindi í munni eða kjálka. Þú gætir verið með snemmbúin einkenni alvarlegs sjúkdóms í kjálka (beindrep í kjálka).
- kláði, þroti í andliti, vörum, tungu og hálsi, ásamt öndunarerfiðleikum. Þú gætir verið með alvarleg, hugsanlega lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 2).
- alvarlegar aukaverkanir í húð
- verk í eyra, útferð úr eyra og/eða sýkingu í eyra. Þetta gæti verið merki um beinskemmd í eyranu.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- astmakast

Aðrar mögulegar aukaverkanir

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- flensulík einkenni, þar með talin hiti, titringur og skjálfti, vanlíðan, þreyta, beinverkur og verkir í vöðvum og liðum). Einkennin hverfa yfirleitt innan nokkurra klukkustunda eða daga. Talaðu við hjúkrunarfræðing eða lækni ef einkenni verða alvarleg eða vara lengur en nokkra daga
- hækkaður líkamshiti
- magaverkur, meltingartruflanir, ógleði, uppköst, niðurgangur
- lág gildi kalsíums eða fosfats í blóði
- breytingar í rannsóknarniðurstöðum blóðrannsókna (nýru) svo sem hækkað Gamma GT eða hækkuð kreatínín gildi
- hjartsláttartruflun sem kallast greinarof (bundle branch block)
- beinverkir eða vöðvaverkir
- höfuðverkur, sundl, lasleiki
- þorsti, hálssærindi, bragðtruflanir
- þroti í fótleggjum eða fótum
- liðverkir, liðbólga eða aðrir kvillar í liðum
- vandamál tengd kalkkirtli
- mar
- sýkingar
- augnvandamál sem kallast drer (starblinda)
- húðkvillar
- tannkvillar

Sjaldgæfar (geta komið fram hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- titringur eða skjálfti
- lækkaður líkamshiti
- kvilli í æðum í heila (heilaæðakvilli) (heilablóðfall eða heilablæðing)
- hjarta- og æðakvillar (þ.m.t. hjartsláttarónot, hjartaáfali, háþrýstingur og æðahnútar)
- breytingar á blóðfrumum (blóðleysi)
- há gildi alkalísks fosfats í blóði
- vökvasöfnun og þroti (sogæðabjúgur)
- vökvi í lungum
- magakvillar svo sem maga- og þarmabólga eða magabólga
- gallsteinar
- erfiðleikar við þvagli, blöðrubólga
- mígreni
- taugaverkir, skemmdir á taugarótum
- heyrnarleysi
- aukið hljóðnæmi, bragðnæmi eða snertinæmi eða breytingar á lyktarskyni
- kyngingarörðugleikar
- sár í munni, þrútnar varir, þruska (sveppasýking) í munni
- kláði eða stingandi tilfinning kringum munn
- verkur í grindarholi, útferð, kláði eða verkur í leggöngum
- húðvöxtur (góðkynja æxli í húð)
- minnistap
- svefnvandamál, kvíði, tilfinningalegur óstöðugleiki eða geðsveiflur
- útbrot
- hárlos
- áverki eða verkur á stungustað
- þyngdartap
- nýrnablöðrur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V*](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Iasibon

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskju og merkimiða á eftir Fyrnist/EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Eftir þynningu er innrennslislausnin stöðug í 24 klukkustundir við 2-8°C (í kæli).
- Ekki skal nota lyfið ef þess verður vart að lausnin er ekki tær eða inniheldur agnir.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Iasibon inniheldur

- Virka efnið er íbandrónsýra. Eitt hettuglas með 6 ml af innrennslisþykknri, lausn inniheldur 6 mg íbandrónsýru (sem 6,75 mg íbandrónsýra einnatríum salt, einhýdrat)
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, ediksýra, hrein, natríumasetat þríhýdrat og vatn fyrir stungulyf

Lýsing á útliti Iasibon og pakkningastærðir

Iasibon er tær, litlaus lausn.

Iasibon 6 mg fæst í pakkningum sem innihalda 1, 5 eða 10 hettuglös (9 ml hettuglas úr gleri af tegund I).

Ekki er víst að allar pakkningar séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

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

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

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.
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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki.:

Til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum
Ráðlagður skammtur til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er 6 mg í bláæð gefin á 3-4 vikna fresti. Gefa á skammtinn sem innrennsli á a.m.k. 15 mínútum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi ($CL_{Cr} \geq 50$ og < 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi ($CL_{Cr} \geq 30$ og < 50 ml/mín.) eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi ($CL_{Cr} < 30$ ml/mín.) sem eru á forvarnarmeðferð við beinkvillum og eru með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum á að fylgja eftirfarandi skammtaleiðbeiningum:

Kreatínínhreinsun (ml/mín.)	Skammtur	Innrennslismagn ¹ og tími ²
≥ 50 $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml af innrennslisþykkn, lausn)	100 ml á 15 mínútum
≥ 30 $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml af innrennslisþykkn, lausn)	500 ml á 1 klst.
< 30	2 mg (2 ml af innrennslisþykkn, lausn)	500 ml á 1 klst.

¹ 0,9 % natríumklóríðlausn eða 5 % glúkósalausn

² Gefið á 3 til 4 vikna fresti

15 mínútna innrennslistími hefur ekki verið rannsakaður hjá krabbameinssjúklingum með kreatínín úthreinsun < 50 ml/mín

Skömmtnun: Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla

Venjulega er lasibon innrennslisþykkn, lausn gefið á sjúkrahófnunum. Læknir ákveður skammta með tilliti til eftirfarandi atriða.

Áður en meðferð með lasibon hefst á að vera búið að gefa sjúklingnum nægilegt magn af 9 mg/ml (0,9 %) natríumklóríðlausn. Tekið skal mið af því hve alvarleg blóðkalsíumhækkunin er og um hvaða gerð æxlis er að ræða. Hjá flestum sjúklingum með alvarlega blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi* ≥ 3 mmól/l eða ≥ 12 mg/dl) eru 4 mg hæfileg í einn skammt. Hjá sjúklingum með miðlungi mikla blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi < 3 mmól/l eða < 12 mg/dl) eru 2 mg nægilegur skammtur. Hæsti skammtur sem notaður hefur verið í klínískum rannsóknum er 6 mg, en þessi skammtur eykur áhrif lyfsins ekki frekar.

*Athugið þéttni albúmín leiðrétt kalsíum í sermi er reiknuð á eftirfarandi hátt:

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mmól/l)} = \text{kalsíum í sermi (mmól/l)} - [0,02 \times \text{albúmín (g/l)}] + 0,8$$

Eða

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mg/dl)} = \text{kalsíum í sermi (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albúmín (g/dl)}]$$

Til þess að breyta albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi úr mmól/l í mg/dl er margfaldað með 4.

Yfirleitt má koma hækkun kalsíumgildi í sermi í eðlilegt horf á 7 dögum. Miðgildi þess tíma sem leið þar til kom bakslag (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi varð aftur meira en 3 mmól/l) var 18-19 dagar fyrir 2 mg og 4 mg skammta. Miðgildi þess tíma sem leið þar til kom bakslag upp var 26 dagar fyrir 6 mg skammt.

Aðferð við gjöf eða íkomuleið

Iasibon innrennsliþykki, lausn, á að gefa sem innrennsli í bláæð.

Til þess að svo megi vera á að nota innihald hettuglasanna sem hér segir:

- Til varnar gegn beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum – setja í 100 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 100 ml af 5 % glúkósalausn og gefa það sem innrennsli á a.m.k. 15 mínútum. Sjá jafnframt kaflann um skammta hér að framan varðandi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi.
- Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla – setja í 500 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 500 ml af 5 % glúkósalausn og gefa sem innrennsli á 2 klukkusundum.

Athugið:

Til þess að komast hjá hugsanlegum ósamrýmanleika má einungis þynna Iasibon innrennsliþykki, lausn með ísótónískri natríumklóríðlausn eða 5 % dextrósalausn. Vökva með kalsíum má ekki blanda saman við Iasibon innrennsliþykki, lausn.

Þynntar lausnir skal einungis nota einu sinni. Einungis skal nota tæra lausn án agna.

Ráðlagt er að nota lyfið strax og það hefur verið þynnt (sjá kafla 5 í fylgiseðlinum "Hvernig geyma á Iasibon").

Gefa á Iasibon innrennsliþykki með innrennsli í bláæð.

Gæta skal þess að Iasibon innrennsliþykki, lausn sé ekki gefið í slagæð eða utan bláæðar, þar sem það getur valdið vefjaskemmdum.

Tíðni lyfjagjafa

Við meðferð á blóðkalsíumhækkun vegna æxla er Iasibon innrennsliþykki, lausn yfirleitt gefið sem innrennsli í eitt skipti.

Til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er Iasibon innrennsli endurtekið á 3-4 vikna fresti.

Meðferðarlengd

Takmarkaður fjöldi sjúklinga (50 sjúklingar) hefur fengið tvær innrennslismeðferðir við blóðkalsíumhækkun. Íhuga má að endurtaka meðferð ef blóðkalsíumhækkunin tekur sig upp eða ef áhrif eru ófullnægjandi.

Fyrir sjúklinga með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum á að gefa Iasibon innrennsli, lausn á 3-4 vikna fresti. Í klínískum rannsóknum hefur meðferð varað í allt að 96 vikur.

Ofskömmtn

Enn sem komið er, er engin reynsla af bráðri eitrun af völdum Iasibon innrennsliþykkis, lausnar.

Þar sem forklínískar rannsóknir með stóra skammta hafa leitt í ljós að bæði nýru og lifur eru þau líffæri sem verða helst fyrir eitursáhrifum, á að fylgjast með nýrna- og lifraráhrifum.

Komi fram klínískt mikilvæg blóðkalsíumlækkun (mjög lág blóðkalsíumgildi), skulu þau leiðrétt með því að gefa kalsíumglúkonat í bláæð.

Fylgiseðill: upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Iasibon 50 mg filmuhúðaðar töflur Íbandrónsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Iasibon og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að notast Iasibon
3. Hvernig nota á Iasibon
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Iasibon
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Iasibon og við hverju það er notað

Iasibon inniheldur virka efnið íbandrónsýru, sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast bisfosfónöt.

Iasibon hefur verið ávísað þér ef þú ert með brjóstakrabbamein sem hefur dreift sér í bein (meinvörp í beinum).

- Það hjálpar til við að koma í veg fyrir beinbrot
- Það hjálpar til við að koma í veg fyrir aðra beinkvilla sem gætu þarfnast skurðaðgerðar eða geislameðferðar

Einnig er hægt að nota Iasibon ef kalsíum í blóði er hækkað af völdum æxlis.

Iasibon verkar með því að draga úr kalktapi úr beinum. Það kemur í veg fyrir að bein þín veikist.

2. Áður en byrjað er að nota Iasibon

Ekki má taka Iasibon

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir íbandrónsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með vandamál í vélinda svo sem þrengsli eða kyngingarerfiðleika
- ef þú getur ekki staðið eða setið upprétt(ur) í að minnsta kosti 60 mínútur í einu
- ef kalsíum í blóði er eða hefur einhvern tímann verið lágt.

Ekki nota þetta lyf ef eitthvert ofantalinna atriði á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Iasibon.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið tilkynnt um aukaverkun sem nefnist beindrep í kjálka (skemmdir á kjálkabeini) hjá sjúklingum sem fá Iasibon við beinþynningu. Beindrep í kjálka getur einnig komið fram eftir að meðferð er hætt.

Mikilvægt er að reyna að koma í veg fyrir myndun beindreps í kjálka, þar sem það er sársaukafullur

kvilli sem erfitt getur verið að meðhöndla. Gera ætti varúðarráðstafanir til að draga úr hættu á að beindrep myndist í kjálka.

Áður en meðferð er hafin skaltu láta lækinn/hjúkrunarfræðinginn (heilbrigðisstarfsmanninn) vita ef:

- þú átt við munn- eða tannvandamál að stríða, svo sem slæma tannheilsu, kvilla í tannholdi eða ef fyrirhugað er að draga úr þér tönn
- þú ferð ekki reglulega til tannlæknis eða ef langt er síðan þú hefur farið í tanneftirlit
- þú reykir (þar sem það getur aukið hættu á tannkvillum)
- þú hefur áður fengið meðferð með bisfosfónat-lyfjum (notuð til að meðhöndla eða koma í veg fyrir beinkvilla)
- þú tekur lyf sem nefnast barksterar (svo sem prednisólón eða dexametasón)
- þú ert með krabbamein

Læknirinn gæti beðið þig að fara í tannskoðun áður en meðferð með Iasibon er hafin.

Meðan á meðferð stendur skaltu stunda góða tannhirðu (þar með talin regluleg tannburstun) og fara reglulega í tanneftirlit. Ef þú ert með gervitennur þarf að ganga úr skugga um að þær passi vel. Ef þú ert í tannmeðferð eða átt að gangast undir tannaðgerð (t.d. tanndrátt) skaltu láta lækinn vita um tannmeðferðina og láta tannlækinn vita að þú sért í meðferð með Iasibon.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn og tannlækinn ef þú finnur fyrir vandamálum í munni eða tönnum, svo sem tannlosi, verk eða þrota í munni, sárum sem gróa ekki eða útferð, þar sem þetta geta verið merki um beindrep í kjálka.

Einnig hefur verið greint frá afbrigðilegum brotum á löngum beinum, svo sem í framhandlegg (öln) og sköflungi (sköflungsbein) hjá sjúklingum sem fengu langtíma meðferð með íbandrónati. Þessi beinbrot verða eftir litla eða enga áverka og sumir sjúklingar finna fyrir verk á beinbrotsvæðinu áður en þeir fá beinbrot.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Iasibon er tekið:

- ef þú ert með ofnæmi fyrir öðrum bisfosfónötum
- ef þú ert með einhverja kyngingar- eða meltingarerfiðleika
- ef þú ert með há eða lág gildi D vítamíns eða einhverra annarra steinefna
- ef þú ert með nýrnvandamál

Fram geta komið erting, bólga eða sáramyndun í vélinda, oft ásamt miklum brjóstverk, miklum verk eftir að mat eða drykk er kyngt, mikilli ógleði eða uppköstum, einkum ef ekki er drukkið fullt vatnsglas og/eða ef þú leggst niður innan klukkustundar eftir töku Iasibon. Ef þessi einkenni koma fram hjá þér átt þú að hætta að taka Iasibon og láta lækinn vita tafarlaust (sjá kafla 3 og 4).

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglungum undir 18 ára aldri Iasibon.

Notkun annarra lyfja samhliða Iasibon

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Iasibon getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Einnig geta önnur lyf haft áhrif á verkun Iasibons.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing einkum vita ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- fæðubótarefni sem innihalda kalsíum, magnesíum, járn eða ál
- asetýlsalisýlsýru og bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar, svo sem íbúprófen eða naproxen. Þetta er vegna þess að bæði bólgueyðandi lyfin og Iasibon geta valdið ertingu í maga og þörmum
- sýklalyf með inndælingu úr flokki aminóglýkósíða, svo sem gentamícín. Þetta er vegna þess að bæði aminóglýkósíð og Iasibon geta lækkað kalsíumgildi í blóði þínu

Notkun lyfja sem draga úr magasýru, svo sem címetidín og ranitidín, getur aukið áhrif lasibons lítillaga.

Notkun lasibon með mat eða drykk

Ekki taka lasibon með mat eða drykkjum öðrum en vatni þar sem áhrif lyfsins minnka ef það er tekið með mat eða drykk (sjá kafla 3).

Takið lasibon að minnsta kosti 6 klukkustundum eftir að þú borðaðir síðast, drakkst eða tókst inn önnur lyf eða fæðubótarefni (t.d. vörur sem innihalda kalsíum (mjólk), ál, magnesíum og járn) nema vatn. Eftir að þú hefur tekið töfluna skaltu bíða í að minnsta kosti 30 mínútur. Þá getur þú fyrst fengið þér mat eða drukkið og tekið önnur lyf eða fæðubótarefni (sjá kafla 3).

Meðganga eða brjóstgjöf

Þú átt ekki að fá lasibon ef þú ert þunguð, áætlað að verða þunguð eða með barn á bjósti. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Þú mátt aka og nota vélar því talið er að lasibon hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni þína til að keyra og nota vélar. Ef þú vilt aka, eða nota vélar eða tæki, ræddu fyrst við læknum ..

Lasibon töflur innihalda sykruna laktósa

Ef lækinn hefur sagt þér að þú þolir ekki tiltekna sykrur eða getir ekki melt þær, talaðu við læknum áður en þú tekur lyfið.

3. Hvernig nota á lasibon

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Takið töfluna að minnsta kosti 6 klukkustundum eftir að þú borðaðir síðast, drakkst eða tókst inn önnur lyf eða fæðubótarefni nema vatn. Ekki ætti að drekka kalsíumríkt vatn. Ef mikið magn kalsíums í kranavatni er talið vera áhyggjuefni er ráðlagt að nota vatn á flöskum sem inniheldur lítið magn steinefna.

Á meðan á meðferð með lasibon stendur getur verið að lækinn geri reglulegar mælingar á blóði þínu. Þetta er til þess að tryggja að þú sért að fá réttan skammt af lyfinu.

Taka lyfsins

Það er mikilvægt að taka lasibon á réttum tíma og á réttan hátt. Þetta er vegna þess að það getur valdið ertingu, bólgu eða sárum í vélinda þínu.

Þú getur komið í veg fyrir að þetta gerist á eftirfarandi hátt:

- Taktu töfluna um leið og þú ferð á fætur, áður en þú borðar, drekkur eða tekur önnur lyf eða fæðubótarefni
- Taktu töfluna með fullu glasi af vatni eingöngu (um 200 ml). Ekki á að taka töflunamed neinum öðrum drykk en vatni
- Gleypu töfluna heila. Ekki á að tyggja töfluna, sjúga eða mylja. Ekki láta töfluna leysast upp í munninum
- Eftir að búð er að taka töfluna á að bíða í a.m.k. 30 mínútur. Þá er óhætt að byrja að neyta matar og drykkjar og taka önnur lyf og fæðubótarefni
- Vertu í uppréttri stöðu (sitjandi eða standandi) meðan taflan er tekin og næsta klukkutímann (í 60 mínútur). Ef þú gerir það ekki getur eitthvað af lyfinu leikið aftur inn í vélindað

Hve mikið á að taka

Venjulegur skammtur af lasibon er ein tafla á dag. Ef þú hefur miðlungi alvarleg nýrnavandamál gæti lækinn minnkað skammtinn í eina töflu annan hvern dag. Ef þú hefur alvarleg nýrnavandamál gæti lækinn minnkað skammtinn í eina töflu á viku.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um Ef of margar töflur hafa verið teknar, skaltu hafa tafarlaust samband við lækni eða leita á sjúkrahús.

Drekktu fullt glas af mjólk áður en þú leggur af stað. Ekki framkalla uppköst. Ekki leggjast fyrir.

Ef gleymist að taka Iasibon

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú tekur eina töflu á dag skaltu sleppa skammtinum. Haltu síðan áfram þar sem frá var horfið næsta dag. Ef þú tekur eina töflu annan hvern dag eða eina töflu á viku skaltu spyrja lækni þinn eða lyfjafræðing ráða.

Ef hætt er að taka Iasibon

Haltu áfram að taka Iasibon eins lengi og lækningin gefur fyrirbætur um. Þetta er vegna þess að lyfið hefur ekki tilætluð áhrif nema það sé tekið allan tímann. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að taka Iasibon og ræddu tafarlaust við lækni ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana – þú gætir þurft á bráðri lækniaðstoð að halda:

Algengar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- lasleiki, brjóstsviði og óþægindi við kyngingu (bólga í vélinda)

Sjaldgæfar (geta haft áhrif á færri en 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- alvarlegir kviðverkir. Þetta gæti verið merki um blæðandi sár í efsta hluta þarmanna (skeifugörn) eða magabólgu

Mjög sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1 000 einstaklingum):

- viðvarandi sársauki og bólga í auga.
- nýr verkur, máttleysi eða óþægindi í læri, mjöðm eða nára. Þetta geta verið snemmbúnaðar vísbendingar um hugsanlegt óvenjulegt brot á lærleggnum.

Koma örsjaldan fyrir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 000 einstaklingum):

- verkur eða sárindi í munni eða kjálka. Þú gætir verið með snemmbúnað einkenni alvarlegs sjúkdóms í kjálka (beindrep í kjálka).
- kláði, þroti í andliti, vörum, tungu og hálsi ásamt öndunarerfiðleikum. Þú gætir verið með alvarleg, hugsanlega lífshættuleg ofnæmisviðbrögð.
- alvarlegar aukaverkanir í húð
- verk í eyra, útferð úr eyra og/eða sýkingu í eyra. Þetta gæti verið merki um beinskemmd í eyranu.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- astmakast

Aðrar mögulegar aukaverkanir

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- kviðverkur, meltingartruflanir
- lasleiki, brjóstsviði og óþægindi við kyngingu (bólga í vélinda)
- blóðkalsíumlækkun
- lasleiki

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- brjóstverkur
- kláði eða stingandi tilfinning í húð (náladofi)
- inflúensulík einkenni, almenn vanlíðan eða verkir
- munnþurrkur, skrítið bragð í munni eða kyngingarerfðleikar
- blóðleysi
- há gildi þvagefnis eða kalkkirtilshormóns í blóði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V*](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Iasibon

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá
- Ekki skal nota Iasibon eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnupakkningu og öskju á eftir Fyrnist/EXP. Fyrningardagsetningin er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Iasibon inniheldur

- Virka innihaldsefnið er íbandrónsýra. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af íbandrónsýru (sem natríum einhýdrat)

Önnur innihaldsefni eru:

- töflukjarni: póvídón, örkristallaður sellulósi, krosópóvídón, forhleypt maíssterkja, glýseról díbehenat, vatnsfrí kísilkvoða
- töfluhúð: títantvíoxíð (E 171), laktósa einhýdrat, hýprómellósi (E 464), makrógól 4 000

Lýsing á útliti Iasibon og pakkningastærðir

Filmuhúðuðu töflurnar eru hvítar, kringlóttar tvíkúptar töflur í Pólýamíd/ál/PVC - álþynnum. Þær eru fáanlegar í pökkum sem innihalda 3, 6, 9, 28 eða 84 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðendur

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

og

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://serlyfjaskra.is>.