

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ibandronic Acid Accord 2 mg konsentrat til infusjonsvæske
Ibandronic Acid Accord 6 mg konsentrat til infusjonsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Et hetteglass med 2 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 2 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).
Klar, fargeløs oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ibandronsyre er indisert til voksne for

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Pasienter som behandles med ibandronsyre skal få pakningsvedlegget og pasientpåminnelseskortet.

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

Dosering

Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser

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

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

Behandling ved tumorindusert hyperkalsemi

Før behandling med ibandronsyre skal pasienten rehydreres adekvat med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Det må tas hensyn til graden av hyperkalsemi og tumortype. Pasienter med osteolytiske benmetastaser vil vanligvis ha behov for lavere doser enn pasienter med humoral hyperkalsemi. For de fleste pasienter med alvorlig hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium*

≥ 3 mmol/l eller ≥ 12 mg/dl) er det tilstrekkelig med en engangsdose på 4 mg. For pasienter med moderat hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium < 3 mmol/l eller < 12 mg/dl) er 2 mg en effektiv dose. Høyeste dose brukt i kliniske utprøvinger var 6 mg, men denne dosen gir ingen ytterligere effekt.

* Merk at albuminkorrigert serumkalsiumkonsentrasjoner beregnes som følger:

$$\begin{array}{l} \text{Albuminkorrigert} \\ \text{serumkalsium} \\ \text{(mmol/l)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{serumkalsium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + \\ 0,8 \end{array}$$

Eller

$$\begin{array}{l} \text{Albuminkorrigert} \\ \text{serumkalsium} \\ \text{(mg/dl)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{serumkalsium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}] \end{array}$$

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

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

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

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

Spesielle pasientgrupper

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Kreatininclearance (ml/min)	Dose	Infusjonsvolum ¹ og tid ²
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	100 ml over 15 minutter
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	500 ml over 1 time
< 30	2 mg (2 ml av konsentrat til infusjonsvæske)	500 ml over 1 time

¹ 0,9 % natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning

² Administrering hver 3. til 4. uke

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

Eldre populasjon (> 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

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

Administrasjonsmåte

Til intravenøs administrasjon.

Innholdet i hetteglasset skal brukes slik:

- Forebygging av skjelettforandringer – fortynnet med 100 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 100 ml 5 % glukoseoppløsning og infundert over minst 15 minutter. Se også punktet ovenfor for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.
- Behandling av tumorindusert hyperkalsemi – fortynnet med 500 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 500 ml 5 % glukoseoppløsning og infundert over 2 timer

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

Ibandronsyre konsentrat til infusjonsvæske skal gis som intravenøs infusjon.

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med forstyrrelser i ben- og mineralmetabolismen

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

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

Anafylaktisk reaksjon/sjokk

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

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

Osteonekrose i kjeven

Osteonekrose i kjeven (ONJ) er rapportert svært sjelden etter markedsføring hos pasienter som får ibandronsyre for onkologiske indikasjoner (se pkt. 4.8).

Starten av behandling eller et nytt behandlingsregime bør forsinkes hos pasienter med manglende tilheling av åpne bløtvevslesjoner i munnen.

En dentalundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell vurdering av fordeler/risikoer, er anbefalt før behandling med ibandronsyre hos pasienter med medvirkende risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer skal overveies når man evaluerer en pasients risiko for å utvikle ONJ:

- Styrken av legemidlet som hemmer benresorpsjon (høyere risiko ved svært potente sammensetninger), administrasjonsvei (høyere risiko ved parenteral administrasjon) og kumulativ dose av benresorpsjonsbehandling
- Kreft, komorbide tilstander (f.eks. anemi, koagulopati, infeksjon), røyking

- Samtidige behandlinger: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogenesehemmere, strålebehandling av hode og hals.
- Dårlig munnhygiene, periodental sykdom, tannimplantater som sitter dårlig, invasive dentale inngrep, f.eks. tannuttrekking.

Alle pasienter skal oppfordres til å ivareta god oral hygiene, gjennomgå rutinemessige dentalundersøkelser, og umiddelbart rapportere orale symptomer, for eksempel dental mobilitet, smerter eller opphovning, eller manglende tilheling av sår eller utflod, under behandling med ibandronsyre. Under behandling skal invasive dentale prosedyrer kun utføres etter nøye overveielser, og bør unngås i forbindelse med administrasjon av ibandronsyre.

Behandlingsplanen for pasienter som utvikler ONJ skal utarbeides under nært samarbeid mellom den behandelende legen og en tannlege eller oralkirurg med ekspertise innen ONJ. Midlertidig seponering av ibandronsyrebehandling skal overveies til tilstanden er korrigert, og medvirkende risikofaktorer skal forbedres hvis det er mulig.

Osteonekrose i den ytre øregangen

Osteonekrose i den ytre øregangen er rapportert med bisfosfonater, primært i forbindelse med langtidsbehandling. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i den ytre øregangen, inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer, for eksempel infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i den ytre øregangen skal overveies hos pasienter på bisfosfonater som har øresymptomer, inkludert kroniske øreinfeksjoner.

Atypiske frakturer i lårbeinet

Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturene kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene inntraff etter lite eller ingen forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i lår eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbeinsbrudd. Frakturene er ofte bilaterale; derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbeinsskaftet. Det er blitt rapportert at disse frakturene heles dårlig.

Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbeinet er tilrådelig i påvente av vurdering av pasienten, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Pasienter med nedsatt hjertefunksjon

Overhydrering bør unngås hos pasienter med risiko for hjertesvikt.

Pasienter med kjent overfølsomhet overfor andre bisfosfonater

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

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. hetteglass, dvs. 'så godt som natriumfritt'.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

Bivirkningstabell

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

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

Tabell 1 Bivirkninger rapportert ved intravenøs administrering av ibandronsyre

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

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Faryngitt	Lungeødem, stridor			
Gastro-intestinale sykdommer		Diarè, oppkast, dyspepsi, gastrointestinal smerte, tannsykdom	Gastroenteritt, gastritt, munnsår, dysfagi, leppebetennelse			
Sykdommer i lever og galleveier			Gallestenslidelse			
Hud- og underhudssykdommer		Hudreaksjon, ekkymose	Utslett, alopesi			Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitt†
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Osteoartritt, myalgi, artralgi, leddreaksjoner, bensmerter		Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet †	Osteonekrose i kjeven†** Osteonekrose i den ytre øregangen (bivirkning i bisfosfonatklassen)†	
Sykdommer i nyre og urinveier			Urinretensjon, renal cyste			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Bekkensmerter			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Feber, influensaliknende sykdom**, perifert ødem, asteni, tørste	Hypotermi			
Undersøkelser		Gamma-GT-økning, kreatinøkning	Økning av alkalisk fosfatase i blod, vekttap			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Skade, smerte på injeksjonsstedet			

**Se mer informasjon under

†Identifisert ved erfaring etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypokalsemi

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

Influensaliknende sykdom

Influensaliknende syndrom bestående av feber, frysninger, verkende smerte i ben og/eller muskler har forekommet. I de fleste tilfeller er det ikke behov for spesiell behandling og symptomene avtar etter noen timer/dager.

Osteonekrose i kjeven

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

Okular betennelse

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

Anafylaktisk reaksjon/sjokk

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

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

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

Kliniske studier for behandling av tumorindusert hyperkalsemi

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

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

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

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

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

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

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

Primære endepunkter for effekt

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

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

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

Tabell 2 Effekresultater (pasienter med brystkreft med skjelettmetastaser)

	Alle skjelettrelaterte hendelser (SREs)		
	Placebo n=158	Ibandronsyre 6 mg n=154	p-verdi
SMPR (per pasientår)	1,48	1,19	p=0,004
Antall hendelser (per pasient)	3,64	2,65	p=0,025
SRE relativ risiko	-	0,60	p=0,003

Sekundære endepunkter for effekt

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

Tabell 3 Sekundære effektresultater (pasienter med brystkreft med skjelettmetastaser)

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

* Gjennomsnittlig endring fra utgangspunkt til siste vurdering.

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

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

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

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Distribusjon

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

Metabolisme

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

Eliminasjon

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

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

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

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Kjønn

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

Rase

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Eksponering for ibandronsyre hos pasienter med varierende grad av nyresvikt er relatert til kreatininclearance (CL_{cr}). Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (gjennomsnittlig estimert CL_{cr}=21,2 ml/min) økte dosejustert gjennomsnittlig AUC₀₋₂₄ med 110 % sammenlignet med friske forsøkspersoner. Etter en enkeltdose på 6 mg administrert intravenøst (15 minutters infusjon) i den klinisk-farmakologiske studien WP18551, økte gjennomsnittlig AUC₀₋₂₄ med henholdsvis 14 % og 86 % hos pasienter med mild (gjennomsnittlig estimert CL_{cr}=68,1 ml/min) og moderat (gjennomsnittlig estimert CL_{cr}=41,2 ml/min) nyresvikt sammenlignet med friske forsøkspersoner (gjennomsnittlig estimert CL_{cr}=120 ml/min). Gjennomsnittlig C_{max} var ikke økt hos pasienter med mild nyresvikt men økte med 12 % hos pasienter med moderat nyresvikt. Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} ≥ 50 og < 80 ml/min). For pasienter med moderat (CL_{cr} ≥ 30 og < 50 ml/min) eller alvorlig (CL_{cr} < 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon som får forebyggende behandling mot skjelethendelser ved brystkreft og skjelettmetastaser, anbefales dosejustering (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)

Det finnes ingen farmakokinetiske data for ibandronsyre hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Leveren har ingen signifikant betydning for clearance av ibandronsyre, som ikke metaboliseres, men elimineres ved renal utskillelse og opptak i benvev. Det er derfor ikke nødvendig å justere dosen hos

pasienter med nedsatt leverfunksjon. Da proteinbinding for ibandronsyre er ca. 87 % ved terapeutiske konsentrasjoner er det lite sannsynlig at hypoproteinemi ved alvorlig leversykdom fører til klinisk signifikant økning av fri plasmakonsentrasjon.

Eldre (se pkt. 4.2)

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

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Mutagenitet/Karsinogenitet

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

Reproduktiv toksisitet

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Natriumacetattrihydrat
Eddiksyre, konsentrert
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

Ibandronic Acid Accord konsentrat til infusjonsvæske må ikke blandes med væsker som inneholder kalsium.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter fortykning:

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet etter fortykning i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 5 % glukoseløsning er påvist i 36 timer ved 25 °C og 2-8 °C.

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter fortykning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

6 ml hetteglass (type I) med etylen-tetrafluoretylen gummipropp og aluminiumsforseglinger med lavendelfarget hette. Leveres i pakninger som inneholder 1 hetteglass med 2 ml konsentrat.

6 ml hetteglass (type I) med etylen-tetrafluoretylen gummipropp og aluminiumsforseglinger med rosa hette. Leveres i pakninger som inneholder 1, 5 eller 10 hetteglass med 6 ml konsentrat.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/798/001

EU/1/12/798/002

EU/1/12/798/003

EU/1/12/798/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse : 19 november 2012

Dato for siste fornyelse: 18. september 2017

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ibandronic Acid Accord 3 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ferdigfylt sprøyte med 3 ml oppløsning inneholder 3 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat). Hver ml med oppløsning inneholder 1 mg ibandronsyre.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).
Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner med økt risiko for frakturer (se pkt. 5.1). Reduksjon av risiko for vertebrale frakturer er dokumentert; effekt på lårhalsfrakturer er ikke fastslått.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Pasienter som behandles med ibandronsyre skal få pakningsvedlegget og pasientpåminnelseskortet.

Dosering

Anbefalt dose ibandronsyre er 3 mg, administrert som en intravenøs injeksjon over 15-30 sekunder, hver tredje måned.

Pasientene må få tilskudd av kalsium og vitamin D (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5).

Dersom en dose glemmes, skal injeksjonen administreres så snart som mulig. Etter det skal injeksjonene igjen planlegges hver tredje måned fra og med datoen for denne siste injeksjonen.

Den optimale varigheten av bisfosfonatbehandling ved osteoporose er ikke fastslått. Behovet for fortsatt behandling bør revurderes jevnlig, basert på individuell nytte-/risikovurdering for ibandronsyre, spesielt etter bruk i 5 år eller mer.

Spesielle pasientgrupper

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Injeksjon med ibandronsyre anbefales ikke til pasienter med serumkreatinin over 200 µmol/l (2,3 mg/dl) eller med kreatininclearance (målt eller estimert) under 30 ml/min, på grunn av begrenset klinisk dokumentasjon fra studier der slike pasienter er inkludert (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon, der serumkreatinin er 200 µmol/l (2,3 mg/dl) eller under, eller der kreatininclearance (målt eller estimert) er 30 ml/min eller høyere.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er påkrevet (se pkt. 5.2).

Eldre (> 65 år)

Ingen dosejustering er påkrevet (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ingen relevant bruk av ibandronsyre hos barn under 18 år, og ibandronsyre er ikke undersøkt hos denne populasjonen (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte:

Til intravenøs bruk over 15-30 sekunder, hver tredje måned.

Den intravenøse administrasjonen må overholdes nøyaktig (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller ovenfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Hypokalsemi

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Feil administrasjon

Forsiktighet må utvises slik at Ibandronic Acid Accord ikke administreres intra-arterielt eller paravenøst, da dette kan medføre vevsskade.

Hypokalsemi

Ibandronsyre, som andre bisfosfonater administrert intravenøst, kan medføre en forbigående senkning av serumkalsiumverdien.

Eksisterende hypokalsemi må korrigeres før behandlingsstart med ibandronsyre-injeksjon. Andre forstyrrelser av ben- og mineralmetabolismen bør også være under effektiv behandling før behandlingsstart med ibandronsyre-injeksjon.

Alle pasienter må få tilstrekkelig tilskudd av kalsium og vitamin D.

Anafylaktisk reaksjon/sjokk

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med andre sykdommer eller pasienter som tar andre legemidler som har potensiell uønsket innvirkning på nyrene, bør undersøkes regelmessig under behandlingen i henhold til etablert klinisk praksis.

Ibandronsyre anbefales ikke til pasienter med serumkreatinin over 200 µmol/l (2,3 mg/dl) eller med kreatininclearance under 30 ml/min, på grunn av begrenset klinisk erfaring (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt hjertefunksjon

Overhydrering bør unngås hos pasienter med risiko for hjertesvikt.

Osteonekrose i kjeven

Osteonekrose i kjeven (ONJ) er rapportert svært sjelden etter markedsføring hos pasienter som får ibandronsyre for onkologiske indikasjoner (se pkt. 4.8).

Starten av behandling eller et nytt behandlingsregime bør forsinkes hos pasienter med manglende tilheling av åpne bløtvevslesjoner i munnen.

En dentalundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell vurdering av fordeler/risikoer, er anbefalt før behandling med ibandronsyre hos pasienter med medvirkende risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer skal overveies når man evaluerer en pasients risiko for å utvikle ONJ:

- Styrken av legemidlet som hemmer benresorpsjon (høyere risiko ved svært potente sammensetninger), administrasjonsvei (høyere risiko ved parenteral administrasjon) og kumulativ dose av benresorpsjonsbehandling
- Kreft, komorbide tilstander (f.eks. anemi, koagulopati, infeksjon), røyking
- Samtidige behandlinger: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogenesehemmere, strålebehandling av hode og hals.
- Dårlig munnhygiene, periodental sykdom, tannimplantater som sitter dårlig, invasive dentale inngrep, f.eks. tannuttrekking.

Alle pasienter skal oppfordres til å ivareta god oral hygiene, gjennomgå rutinemessige dentalundersøkelser, og umiddelbart rapportere orale symptomer, for eksempel dental mobilitet, smerter eller opphovning, eller manglende tilheling av sår eller utflod, under behandling med ibandronsyre. Under behandling skal invasive dentale prosedyrer kun utføres etter nøye overveielser, og bør unngås i forbindelse med administrasjon av ibandronsyre.

Behandlingsplanen for pasienter som utvikler ONJ skal utarbeides under nært samarbeid mellom den behandelende legen og en tannlege eller oralkirurg med ekspertise innen ONJ. Midlertidig seponering av ibandronsyrebehandling skal overveies til tilstanden er korrigert, og medvirkende risikofaktorer skal forbedres hvis det er mulig.

Osteonekrose i den ytre øregangen

Osteonekrose i den ytre øregangen er rapportert med bisfosfonater, primært i forbindelse med langtidsbehandling. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i den ytre øregangen, inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer, for eksempel infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i den ytre øregangen skal overveies hos pasienter på bisfosfonater som har øresymptomer, inkludert kroniske øreinfeksjoner.

Atypiske frakturer i lårbeinet

Atypiske subtrochantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturene kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene inntraff etter lite eller intet forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i lår eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbeinsbrudd. Frakturene er ofte bilaterale; derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbeinsskaffet. Det er blitt rapportert at disse frakturene heles dårlig.

Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbeinet er tilrådelig i påvente av vurdering av pasienten, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

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

Hjelpestoff med kjent effektIbandronsyre til injeksjon er så godt som natriumfritt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ibandronsyre er kun til bruk hos postmenopausale kvinner og skal ikke brukes av fertile kvinner. Det finnes ingen adekvate data angående bruk av ibandronsyre hos gravide kvinner. Dyrestudier på rotte har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Ibandronsyre skal ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om ibandronsyre utskilles i morsmelk. Studier på diegivende rotter har vist lave nivåer av ibandronsyre i melken etter intravenøs administrasjon. Ibandronsyre skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

De hyppigst rapporterte bivirkningene er artralgi og influensalignende symptomer. Disse symptomene var typisk forbundet med den første dosen, generelt kortvarige, av mild eller moderat intensitet og forsvant vanligvis ved fortsatt behandling uten behov for hjelpetiltak (se avsnittet «Influensalignende sykdom»).

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser en komplett liste over kjente bivirkninger. Sikkerheten ved oral behandling med ibandronsyre 2,5 mg daglig ble undersøkt hos 1251 pasienter behandlet i 4 placebo-kontrollerte

kliniske studier, der et stort flertall av pasientene kom fra den pivotale tre-årige frakturstudien (MF4411).

I den pivotale to-årige studien med postmenopausale kvinner med osteoporose (BM 16550) var den generelle sikkerheten tilsvarende for ibandronsyre i intravenøs injeksjon 3 mg hver tredje måned og oral ibandronsyre 2,5 mg daglig. Andelen pasienter som opplevde bivirkninger var 26,0 % og 28,6 % for ibandronsyre 3 mg injeksjon hver tredje måned etter henholdsvis ett og to år. De fleste tilfellene førte ikke til seponering av behandlingen.

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

Tabell 1: Bivirkninger hos postmenopausale kvinner som får ibandronsyre 3 mg injeksjon hver tredje måned eller ibandronsyre 2,5 mg daglig i fase III studiene BM16550 og MF4411, og erfaring etter markedsføring.

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet		Astma-eksaserbasjon	Hypersensitivitets-reaksjoner	Anafylaktisk reaksjon/sjokk*†
Metabolisme og ernæringsforstyrrelser		Hypokalsemi†		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine			
Øyesykdommer			Øye betennelse*†	
Karsykdommer		Flebitt/tromboflebitt		
Gastrointestinale sykdommer	Gastritt, dyspepsi, diaré, abdominal smerte, kvalme, forstoppelse			
Hud- og underhudssykdommer	Utslett		Angioødem, oppsvulmet ansikt/ødem, urtikaria	Stevens-Johnsons syndrom †, erythema multiforme†, bulløs dermatitt †
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi, myalgi, muskel- og skjelettsmerter, ryggsmarter	Bensmerter	Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet†	Osteonekrose i kjeven*† Osteonekrose i den ytre øregangen (bivirkning i bifosfonatklassen) †
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Influensalignende sykdom*, utmattelse	Reaksjoner på injeksjonsstedet, asteni		

*Se mer informasjon under

†Identifisert ved erfaring etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Influensalignende sykdom

Influensalignende sykdom inkluderer hendelser rapportert som akutfase-reaksjoner, eller symptomer som myalgi, artralgi, feber, kuldegysninger, utmattelse, kvalme, appetittløshet eller bensmerter.

Osteonekrose i kjeven

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

Øyebetennelse

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

Anafylaktisk reaksjon/sjokk

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk informasjon om behandling ved overdosering av ibandronsyre til injeksjon.

Erfaring med lignende preparater har vist at intravenøs overdosering kan medføre hypokalsemi, hypofosfatemi og hypomagnesemi. Klinisk relevant reduksjon i serumnivå av kalsium, fosfor og magnesium skal korrigeres med intravenøs administrasjon av henholdsvis kalsiumglykonat, kalium- eller natriumfosfat og magnesiumsulfat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av bensykdommer, bisfosfonater, ATC-kode: M05BA06

Virkningsmekanisme

Ibandronsyre er et høypotent nitrogenholdig bisfosfonat, med selektiv effekt på benvev. Aktiviteten av osteoklastene hemmes spesifikt, uten direkte å påvirke bendannelsen. Dannelsen av osteoklaster påvirkes ikke. Ibandronsyre gir en progressiv nettoøkning av benmassen og en redusert forekomst av frakturer ved å redusere det postmenopausalt økende bentapet tilbake til premenopausalt nivå.

Farmakodynamisk effekt

Den farmakodynamiske effekten av ibandronsyre er hemming av benresorpsjonen. Det er vist *in vivo* at ibandronsyre hindrer nedbrytning av benvev eksperimentelt induisert ved opphør av gonadefunksjonen, av retinoider, tumorer eller tumorekstrakter. Hemming av endogen benresorpsjon er påvist hos unge (hurtigvoksende) rotter, noe som fører til en økning i normal benmasse sammenlignet med ubehandlede dyr.

Dyrestudier bekrefter at ibandronsyre er en høypotent hemmer av osteoklastaktiviteten. Hos rotter i vekst, ble det ikke påvist redusert mineralisering, selv ikke med doser 5000 ganger høyere enn dosen som brukes ved osteoporosebehandling.

Både daglig og intermitterende (med forlengede dosefrie intervaller) administrasjon til rotter, hunder og aper over lang tid ga ny bendannelse av normal kvalitet og opprettholdt eller økt mekanisk styrke, selv ved dosering på toksisk nivå. I en klinisk studie (MF 4411) der ibandronsyre viste anti-fraktur

effekt, ble effekt hos mennesker bekreftet ved både daglig og intermitterende administrasjon med et dosefritt intervall på 9-10 uker.

I dyremodeller induserte ibandronsyre biokjemiske endringer som indikerer doseavhengig hemming av benresorpsjon, inkludert suppresjon av biokjemiske markører i urin for degradering av kollagen i ben (som deoksyipyridinolin og kryss-koblede N-telopeptider av type I-kollagen (NTX)).

Både daglig, intermitterende (med et dosefritt intervall på 9-10 uker per kvartal) orale doser, så vel som intravenøse doser av ibandronsyre hos postmenopausale kvinner, frambragte biokjemiske endringer som indikerer doseavhengig hemming av benresorpsjonen.

Intravenøs injeksjon med ibandronsyre reduserte nivået av serum C-telopeptid i alfa-kjeden av type I-kollagen (CTX) innen 3-7 dager etter behandlingsstart og reduserte osteokalsin nivået i løpet av 3 måneder.

Ved seponering av behandlingen ses en reversering av benresorpsjonsraten assosiert med postmenopausal osteoporose til patologisk nivå slik det var før behandling.

Histologisk analyse av benbiopsier etter to og tre års behandling av postmenopausale kvinner med doser av oral ibandronsyre 2,5 mg daglig og intermitterende intravenøse doser på opptil 1 mg hver 3. måned, viste normal benkvalitet og ingen indikasjon på mineraliseringsdefekt. Etter to års behandling med ibandronsyre 3 mg injeksjon ble det som forventet også vist en reduksjon av benomsetning, en normal benkvalitet og ingen mineraliseringsdefekter.

Klinisk effekt

Uavhengige risikofaktorer, for eksempel lav BMD, alder, tidligere frakturer, frakturer i familien, høy benomsetning og lav kroppsmasseindeks, bør tas i betraktning for å kunne identifisere kvinner med økt risiko for osteoporotiske frakturer.

Ibandronsyre 3 mg injeksjon hver 3. måned

Benmineraltetthet (BMD – Bone mineral density)

Ibandronsyre 3 mg intravenøs injeksjon, administrert hver 3. måned, ble vist å være minst like effektiv som oral ibandronsyre 2,5 mg daglig, i en to-årig randomisert, dobbeltblind, non-interferior multisenter-studie (BM 16550) med postmenopausale kvinner (1386 kvinner i alderen 55-80 år) med osteoporose (lumbal ryggstøyle BMD T-score under – 2,5 SD ved oppstart av behandlingen). Dette ble vist i både den primære analysen etter ett år og den bekreftende analysen med to-årige endepunktsdata (tabell 2).

Den primære analysen av data fra studie BM16550 etter ett år og den bekreftende analysen etter 2 år, viste at doseringsregimet med 3 mg injeksjon hver 3. måned var minst like effektivt som doseringsregimet med 2,5 mg oralt daglig, med hensyn til gjennomsnittlig økning av BMD for ryggstøyle, hoften generelt, lårhalsen og trokanter (tabell 2).

Tabell 2: Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, i BMD for lumbal ryggstøyle, hele hoften, lårhalsen og trokanter, etter ett år (primær analyse) og etter to års behandling (per protokoll populasjon) i studie BM 16550.

	Ett-års data i studie BM 16550		To-års data i studie BM 16550	
Gjennomsnittlig endring i forhold til utgangspunktet % [95 % KI]	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=377)	Ibandronsyre 3 mg injeksjon hver 3. måned (N=365)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=334)	Ibandronsyre 3 mg injeksjon hver 3. måned (N=334)
Lumbal ryggstøyle L2-L4 BMD	3,8 [3.4, 4.2]	4,8 [4.5, 5.2]	4,8 [4.3, 5.4]	6,3 [5.7, 6.8]
BMD for hele hoften	1,8 [1.5, 2.1]	2,4 [2.0, 2.7]	2,2 [1.8, 2.6]	3,1 [2.6, 3.6]
BMD for lårhalsen	1,6 [1.2, 2.0]	2,3 [1.9, 2.7]	2,2 [1.8, 2.7]	2,8 [2.3, 3.3]
Trokanter BMD	3,0 [2.6, 3.4]	3,8 [3.2, 4.4]	3,5 [3.0, 4.0]	4,9 [4.1, 5.7]

Videre ble ibandronsyre 3 mg injeksjon hver 3. måned vist å være mer effektiv enn oral ibandronsyre 2,5 mg daglig, med hensyn til økning i lumbal ryggstøyle BMD i en prospektiv planlagt analyse etter ett år, $p < 0,001$, og etter to år, $p < 0,001$.

92,1 % av pasientene som fikk 3 mg injeksjon hver 3. måned fikk en økning eller opprettholdt sin BMD for lumbal ryggstøyle etter 1 års behandling (dvs. var respondere), sammenlignet med 84,9 % av pasientene som fikk 2,5 mg oralt daglig ($p=0,002$). Etter 2 års behandling, hadde 92,8 % av pasientene som fikk injeksjoner med 3 mg og 84,7 % av pasientene som fikk 2,5 mg oral behandling, en økt eller opprettholdt lumbal ryggstøyle BMD ($p=0,001$).

Når det gjelder BMD for hoften generelt, var 82,3 % av pasientene som fikk 3 mg injeksjon hver 3. måned respondere etter ett år, sammenlignet med 75,1 % av pasientene som fikk 2,5 mg oralt daglig ($p=0,02$). Etter 2 års behandling, hadde 85,6 % av pasientene som fikk injeksjoner med 3 mg og 77,0 % av pasientene som fikk 2,5 mg oral behandling, en økt eller opprettholdt BMD for hele hoften ($p=0,004$).

Andelen pasienter som hadde økt eller opprettholdt sin BMD etter ett år for både ryggstøyle og hoften generelt, var 76,2 % for gruppen som fikk 3 mg injeksjon hver 3. måned og 67,2 % for gruppen som fikk 2,5 mg oralt daglig ($p=0,007$). Etter to år ble dette kriteriet nådd av 80,1 % og 68,8 % av pasientene som fikk henholdsvis 3 mg injeksjon hver 3. måned og 2,5 mg daglig ($p=0,001$).

Biokjemiske markører av benomsætningen ("bone turn-over")

Klinisk relevant reduksjon av serum CTX-nivå ble observert ved alle målepunkter. Etter 12 måneder var median relativ endring fra utgangspunkt – 58,6 % for regimet med 3 mg intravenøs injeksjon hver 3. måned og – 62,6 % for regimet med 2,5 mg oralt daglig. I tillegg ble 64,8 % av pasientene som fikk 3 mg injisert hver 3. måned definert som respondere (definert som en reduksjon på ≥ 50 % fra utgangspunktet), sammenlignet med 64,9 % av pasientene som fikk 2,5 mg oralt daglig. Reduksjon av serum CTX var opprettholdt etter 2 år, med mer enn halvparten av pasientene definert som respondere i begge behandlingsgruppene.

Basert på resultatene av studie BM 16550 er ibandronsyre 3 mg intravenøs injeksjon administrert hver 3. måned ventet å være minst like effektiv til forebygging av frakturer som ibandronsyre oralt regime med 2,5 mg daglig.

Ibandronsyre 2,5 mg daglig tablett

I den initiale tre-årige randomiserte, dobbelblinde, placebokontrollerte frakturstudien (MF 4411) ble det vist en statistisk signifikant og klinisk relevant reduksjon i forekomst av nye morfometriske vertebrale frakturer sett ved radiografi og kliniske vertebrale frakturer (tabell 3). I denne studien ble

ibandronsyre undersøkt med orale doser på 2,5 mg daglig og 20 mg intermitterende som et forsøksregime. Ibandronsyre ble tatt 60 minutter før dagens første inntak av mat eller drikke (fasteperiode etter dosering). Studien omfattet kvinner i alderen 55 til 80 år, som hadde vært postmenopausale i minst 5 år, som hadde en BMD i lumbal ryggstøyle på - 2 til - 5 standardavvik (SD) under premenopausalt nivå ("T-score") i minst en ryggvirvel [L1-L4], og som hadde én til fire eksisterende vertebrale frakturer. Alle pasientene fikk 500 mg kalsium og 400 IE vitamin D daglig. Effekten ble evaluert hos 2928 pasienter. Ibandronsyre 2,5 mg administrert daglig viste en statistisk signifikant og klinisk relevant reduksjon i insidensen av nye vertebrale frakturer. Dette regimet reduserte forekomsten av nye radiografiske vertebrale frakturer med 62 % (p=0,0001) over de tre årene studien varte. En relativ risikoreduksjon på 61 % ble observert etter 2 år (p=0,0006). Ingen statistisk signifikant forskjell ble oppnådd etter 1 års behandling (p=0,056). Anti-fraktureffekten var konstant i løpet av studien. Det var ingen indikasjon på redusert effekt over tid.

Insidens av klinisk vertebrale frakturer var også signifikant redusert med 49 % etter 3 år (p=0,011). Den kraftige effekten på vertebrale frakturer ble videre vist som en statistisk signifikant reduksjon av høydetap sammenlignet med placebo (p< 0,0001).

Tabell 3: Resultater fra 3-årig frakturstudie MF 4411 (% , 95 % KI)

	Placebo (N=974)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=977)
Reduksjon i relativ risiko for nye morfometriske vertebrale frakturer		62 % (40,9, 75,1)
Insidens av nye morfometriske vertebrale frakturer	9,56 % (7,5, 11,7)	4,68 % (3,2, 6,2)
Reduksjon i relativ risiko for kliniske vertebrale frakturer		49 % (14,03, 69,49)
Insidens av kliniske vertebrale frakturer	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, av lumbal ryggstøylebenmassetetthet (BMD) etter 3 år	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)
Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, av BMD for hele hoften ("total hip") etter 3 år	-0,69 % (-1,0, -0,4)	3,36 % (3,0, 3,7)

Effekten av behandling med ibandronsyre ble videre undersøkt i en analyse av en undergruppe pasienter som ved utgangspunktet hadde en lumbal ryggstøyle BMD T-score under - 2,5 (tabell 4). Reduksjon av risiko for vertebrale frakturer var svært bra sammenfallende med hva som var observert i den generelle populasjonen.

Tabell 4: Resultater fra 3-årig frakturstudie MF 4411 (% , 95 % KI) for pasienter med lumbal ryggstøyle BMD T-score under - 2,5 ved start

	Placebo (N=587)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=575)
Reduksjon i relativ risiko for nye morfometriske vertebrale frakturer		59 % (34,5, 74,3)
Insidens av nye morfometriske vertebrale frakturer	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)
Reduksjon i relativ risiko for kliniske vertebrale frakturer		50 % (9,49, 71,91)
Insidens av kliniske vertebrale frakturer	6,97 % (4,67, 9,27)	3,57 % (1,89, 5,24)

	Placebo (N=587)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=575)
Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, av lumbal ryggstøylebenmassetetthet (BMD) etter 3 år	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)
Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, av BMD for hele hoften ("total hip") etter 3 år	-0,70 % (-1,1, -0,2)	3,59 % (3,1, 4,1)

I studie MF4411 ble det for pasientpopulasjonen generelt ikke observert reduksjon i non-vertebrale frakturer. Imidlertid syntes daglig inntak av ibandronsyre å være effektivt hos en undergruppe pasienter med høy risiko (lårhals BMD T-score < -3.0), der reduksjon av risiko for non-vertebrale frakturer var 69 %.

Daglig oral behandling med ibandronsyre 2,5 mg tabletter resulterte i en progressiv økning i BMD i ryggvirvel og andre steder i skjelettet.

Etter 3 år var økningen i lumbal ryggstøyle BMD 5,3 % sammenlignet med placebo og 6,5 % sammenlignet med utgangspunktet. Økningene i hofteområdet, sammenlignet med utgangspunktet, var 2,8 % for lårhalsen, 3,4 % for hele hoften og 5,5 % for trokanter.

Biokjemiske markører for benomsætningen (som CTX i urin og serumosteokalsin) viste en forventet suppresjon til premenopausale nivåer, hvor maksimal suppresjon ble nådd i løpet av en periode på 3-6 måneder ved bruk av ibandronsyre 2,5 mg daglig.

En klinisk relevant reduksjon på 50 % for biokjemiske markører for benresorpsjon ble påvist så tidlig som en måned etter behandlingsstart med ibandronsyre 2,5 mg.

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

Ibandronsyre er ikke undersøkt hos barn og derfor finnes det ikke effekt- og sikkerhetsdata for denne pasientgruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den primære farmakologiske effekt av ibandronsyre i benvev er, som vist i ulike studier med dyr og mennesker, ikke direkte relatert til plasmakonsentrasjon.

Plasmakonsentrasjonen av ibandronsyre øker proporsjonalt med dosen etter intravenøs administrasjon av 0,5 mg til 6 mg.

Absorpsjon

Ikke relevant

Distribusjon

Etter initial systemisk eksponering bindes ibandronsyre raskt til benvev, eller utskilles via urin. Tilsynelatende distribusjonsvolum hos mennesker er minst 90 l og mengden av dosen som når benmassen er beregnet til å være 40-50 % av dosen som når systemisk sirkulasjon. Proteinbinding i humant plasma er ca. 85 % - 87 % (fastsatt *in vitro* ved terapeutiske ibandronsyrekonsentrasjoner), og derfor er det et lavt potensiale for interaksjoner med andre legemidler ved fortregning.

Metabolisme

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

Eliminasjon

Ibandronsyre fjernes fra sirkulasjonen via opptak i benvev (beregnet til å være 40-50 % hos postmenopausale kvinner), og resten utskilles uendret via nyrene.

Variasjonen i observerte halveringstider er stor, terminal halveringstid ligger vanligvis i området 10-72 timer. Da de kalkulererte verdier hovedsakelig er en funksjon av studievarighet, anvendt dose og målemetodens sensitivitet, er den reelle terminale halveringstiden sannsynligvis betydelig lenger, i likhet med andre bisfosfonater. Tidlige plasmanivåer faller raskt og når 10 % av toppverdiene innen 3 og 8 timer etter henholdsvis intravenøs eller oral administrasjon.

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

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

Farmakokinetikk i spesielle kliniske situasjoner

Kjønn

Farmakokinetikk for ibandronsyre er lik for menn og kvinner.

Rase

Det er ikke påvist klinisk relevante forskjeller mellom asiater og kaukasiere med hensyn til farmakokinetikken for ibandronsyre. Det finnes begrensede data for pasienter med afrikansk opprinnelse.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Renal clearance for ibandronsyre hos pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, er liniært relatert til kreatininclearance (CL_{Cr}).

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{Cr} lik eller høyere enn 30 ml/min).

Pasienter med alvorlig nyresvikt (CL_{Cr} under 30 ml/min) som daglig fikk 10 mg ibandronsyre oralt i 21 dager, hadde 2-3 ganger høyere plasmakonsentrasjoner i forhold til pasienter med normal nyrefunksjon, og total clearance av ibandronsyre var 44 ml/min. Etter intravenøs administrasjon av 0,5 mg ibandronsyre, var henholdsvis total, renal, og ikke-renal clearance nedsatt med 67 %, 77 % og 50 % hos pasienter med alvorlig nyresvikt, men det var ingen reduksjon i toleransen i forbindelse med økt eksponering. På grunn av begrenset klinisk erfaring, anbefales ikke ibandronsyre til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4). Farmakokinetikken for ibandronsyre hos pasienter med terminal nyresykdom er kun undersøkt hos et lite antall pasienter behandlet med hemodialyse. Farmakokinetikken for ibandronsyre for pasienter som ikke er i hemodialyse, er derfor ikke kjent. På grunn av begrensede tilgjengelige data skal ibandronsyre ikke brukes av alle pasienter med terminal nyresykdom.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)

Det finnes ingen farmakokinetiske data for bruk av ibandronsyre hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Leveren har ingen signifikant betydning for clearance av ibandronsyre, som ikke metaboliseres men elimineres ved renal utskillelse og opptak i benvev. Det er derfor ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Eldre (se pkt. 4.2)

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

Pediatrik populasjon (se pkt 4.2 og pkt. 5.1)

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksiske effekter, f.eks. tegn på nyreskade, er kun sett hos hunder ved eksponering så mye høyere enn maksimal eksponering hos mennesker at det indikerer liten relevans ved klinisk bruk.

Mutagenitet/ Karsinogenitet:

Det er ikke observert noen indikasjoner på karsinogent potensiale. Genotoksisitetstester viste ingen tegn på genetisk aktivitet av ibandronsyre.

Reproduksjonstoksisitet:

Det er ikke utført spesifikke studier for doseringsregimet hver 3. måned. I studier med daglig intravenøst doseringsregime, ble det ikke vist direkte fosterskadelig eller teratogen effekt av ibandronsyre hos rotter og kaniner. Redusert kroppsvekt ble vist for første generasjon avkom hos rotter. I reproduksjonsstudier med rotter behandlet oralt, besto fertilitetspåvirkningen av økt preimplantasjonstap ved doser på 1 mg/kg/dag og høyere. I reproduksjonsstudier med rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre spermteiling ved doser på 0,3 og 1 mg/kg/dag, og reduserte fertiliteten hos hanndyr ved 1 mg/kg/dag og hos hunndyr ved 1,2 mg/kg/dag. Andre bivirkninger av ibandronsyre i reproduksjonstoksisitetsstudier med rotte, var som observert for bisfosfonater som gruppe. Disse inkluderer redusert antall implantasjoner, interferens med naturlig fødsel (dystocia), og en økning av viscerale variasjoner (renal pelvis ureter-syndrom).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Iseddik
Natriumacetattrihydrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ibandronsyre injeksjonsvæske må ikke blandes med kalsiumholdige oppløsninger eller andre legemidler til intravenøs administrasjon.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylte sprøyter laget av fargeløst glass, med grå gummipropper og sprøytespisschette. Sprøytene inneholder 3 ml injeksjonsvæske.

Pakninger med 1 ferdigfylt sprøyte og 1 kanyle, eller 4 ferdigfylte sprøyter og 4 kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Hvis legemidlet administreres via en eksisterende intravenøs infusjonsslange, må infusjonsvæsken kun være enten isotont saltvann eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning. Dette gjelder også for oppløsninger brukt til skylling av venflon eller annet utstyr.

Eventuell ubrukt injeksjonsvæske, sprøyte og kanyler skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Utslipp av legemidler i miljøet bør begrenses.

Følgende punkter bør nøye overholdes med hensyn til bruk og destruksjon av sprøyter og annet spisst medisinsk utstyr:

- Kanyler og sprøyter skal aldri brukes om igjen.
- Alle brukte kanyler og sprøyter legges i en egnet beholder (stikk-sikker destruksjonsbeholder).
- Oppbevar beholderen utilgjengelig for barn.
- Det bør unngås å kaste brukte beholdere i husholdningsavfallet.
- Full beholder destrueres i henhold til lokale bestemmelser eller som anvist av helsepersonell.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/798/005
EU/1/12/798/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse : 19 november 2012
Dato for siste fornyelse: 18. september 2017

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Ibandronic acid Accord 2 mg og 6 mg konsentrat til infusjonsvæske (for onkologi-indikasjoner):
Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

Ibandronic acid Accord 3 mg injeksjonsvæske, oppløsning (for osteoporose indikasjoner):
Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal påse at et pasientpåminneskort angående osteonekrose i kjeven implementeres.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ibandronic Acid Accord 2 mg konsentrat til infusjonsvæske
ibandronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 2 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske
1 hetteglass (2 mg/2 ml)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Les pakningsvedlegget for holdbarhetsdato etter fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/798/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. UNIK IDENTIFIKATOR – TODIMENSJONAL STREKKODE

2D strekkode med unik identifikator inkludert.

18. UNIK IDENTIFIKATOR – LESBAR FOR MENNESKER

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

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

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ibandronic Acid Accord 2 mg sterilt konsentrat
ibandronsyre
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 mg/2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ibandronic Acid Accord 6 mg konsentrat til infusjonsvæske
ibandronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 6 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske

1 hetteglass (6 mg/6 ml)

5 hetteglass (6 mg/6 ml)

10 hetteglass (6 mg/6 ml)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:
Les pakningsvedlegget for holdbarhet etter fortynning

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. UNIK IDENTIFIKATOR – TODIMENSJONAL STREKKODE

2D strekkode med unik identifikator inkludert.

18. UNIK IDENTIFIKATOR – LESBAR FOR MENNESKER

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

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

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ibandronic Acid Accord 6 mg sterilt konsentrat
ibandronsyre
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6 mg/6 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ibandronic Acid Accord 3 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøye
ibandronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En ferdigfylt sprøyte med 3 ml oppløsning inneholder 3 mg ibandronsyre (som natriummonohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte + 1 kanyle
4 ferdigfylte sprøyter + 4 kanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Kun til intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/798/005 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/12/798/006 4 ferdigfylte sprøyter:

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

[Fritatt for krav om blindeskrift]

17. UNIK IDENTIFIKATOR – TODIMENSJONAL STREKKODE

2D strekkode med unik identifikator inkludert.

18. UNIK IDENTIFIKATOR – LESBAR FOR MENNESKER

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

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

Ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ibandronic Acid Accord 3 mg injeksjonsvæske, oppløsning
ibandronsyre
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Ibandronic Acid Accord 2 mg konsentrat til infusjonsvæske Ibandronic Acid Accord 6 mg konsentrat til infusjonsvæske ibandronsyre

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Ibandronic Acid Accord er, og hva det brukes mot

Ibandronic Acid Accord inneholder virkestoffet ibandronsyre. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater.

Ibandronic Acid Accord brukes til voksne og foreskrives til deg dersom du har brystkreft med spredning i benmassen (kalt "skjelettmetastaser").

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

Ibandronic Acid Accord kan også foreskrives hvis du har forhøyet kalsiumnivå i blodet på grunn av en svulst.

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

2. Hva du må vite før du får Ibandronic Acid Accord

Bruk ikke Ibandronic Acid Accord:

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

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

Advarsler og forsiktighetsregler

En bivirkning kalt osteonekrose i kjeven (ONJ) (benskade i kjeven) er rapportert sjelden etter markedsføring hos pasienter som får ibandronsyre mot osteoporose. ONJ kan også forekomme etter avslutning av behandlingen.

Det er viktig å prøve å forebygge utvikling av ONJ, siden det er en smertefull tilstand som kan være vanskelig å behandle. Du bør ta enkelte forholdsregler for å redusere risikoen for å utvikle osteonekrose i kjeven.

Før du får behandling, må du fortelle legen/sykepleieren (helsepersonell) hvis:

- du har problemer med munnhulen eller tennene, for eksempel dårlig tannhelse, tannkjøtt sykdom eller en planlagt tannuttrekking
- du ikke får rutinemessig tannpleie eller det er lenge siden du har vært hos tannlegen
- du er en røyker (siden dette kan øke risikoen for tannproblemer)
- du tidligere har blitt behandlet med et bisfosfonat (brukt for å behandle eller forebygge bensykdommer)
- du tar legemidler kalt kortikosteroider (for eksempel prednisolon eller deksametason)
- du har kreft

Legen kan be deg om å gjennomgå en tannundersøkelse før du starter behandling med ibandronsyre.

Mens du behandles, skal du ivareta god hygiene i munnhulen (deriblant regelmessig tannbørsting) og få jevnlig kontroll hos tannlegen. Hvis du bruker tannproteser, må du passe på at disse passer skikkelig. Hvis du behandles av tannlege eller skal gjennomgå tannkirurgi (f.eks. tannuttrekking), må du underrette legen om tannlegebehandlingen og fortelle tannlegen at du behandles med ibandronsyre.

Kontakt lege og tannlege umiddelbart hvis du opplever problemer med munnen eller tennene, for eksempel løse tenner, smerter eller opphovning, manglende tilheling av sår eller utflod, siden dette kan være tegn på osteonekrose i kjeven

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Ibandronic Acid Accord:

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

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

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

Barn og ungdom

Ibandronic Acid Accord skal ikke brukes til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Ibandronic Acid Accord

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er fordi Ibandronic Acid Accord kan påvirke måten andre legemidler virker på. Noen andre legemidler kan også påvirke måten Ibandronic Acid Accord virker på.

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

Graviditet og amming

Du skal ikke ha Ibandronic Acid Accord hvis du er gravid, planlegger å bli gravid eller hvis du ammer.

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

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan kjøre og bruke maskiner da det er forventet at Ibandronic Acid Accord ikke har noen påvirkning på evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Snakk med legen din først hvis du vil kjøre, bruke maskiner eller verktøy.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, dvs. så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du får Ibandronic Acid Accord

Å få dette legemidlet

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

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

Hvor mye som gis

Legen din vil bestemme hvor mye Ibandronic Acid Accord du skal ha avhengig av din sykdom. Hvis du har brystkreft med spedning i benmassen, så er anbefalt dose 6 mg hver 3.-4. uke, gitt som en infusjon i venen over minst 15 minutter.

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

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

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

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

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

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelig data)

- astmaanfall

Andre mulige bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

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

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

- skjelving eller hutring
- for lav kroppstemperatur (hypotermi)
- en tilstand som påvirker blodårene i hjernen, kalt cerebrovaskulær sykdom (slag eller hjerneblødning)
- hjerte- og sirkulasjonsproblemer (inkludert besvimelse, hjerteinfarkt, hypertensjon (høyt blodtrykk) og åreknuter)
- forandringer i blodlegemene (anemi)
- høyt nivå av alkalinfosfatase i blodet
- væskeopphopning og hevelse (lymfeødem)
- væske i lungene
- mageproblemer som gastroenteritt eller gastritt
- gallestein
- vannlatningsproblemer (urin), cystitt (blærebetennelse)
- migrene
- nervesmerter, skadet nerverot
- døvhets
- økt følsomhet for lyd, smak eller berøring eller luktforandringer
- svelgeproblemer
- munnsår, hovne lepper (cheilit), oral trøske
- kløende eller nummen hud rundt munnen
- bekkenmerter, utflod, kløe eller smerte i skjeden
- en hudvekst kalt godartet hudneoplasma
- hukommelsestap
- søvnproblemer, angstfølelse, følelsesmessig ustabilitet, eller humørsvingninger
- hudutslett
- hårtap
- skade eller smerte på injeksjonsstedet
- vekttap
- nyrecyste (væskefylt pose i nyrene)

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Ibandronic Acid Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter “Utløpsdato” eller “EXP”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Etter fortykning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet etter fortykning i 0,9 % natriumklorid eller 5 % glukoseløsning er påvist i 36 timer ved 25 °C og 2 til 8 °C.

Fra et mikrobiologisk ståsted skal infusjonsvæsken brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene og -betingelsene ved bruk brukerens ansvar, og er normalt høyst 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortykning har funnet sted i kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen er uklar eller inneholder partikler.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ibandronic Acid Accord

- Virkestoff er ibandronsyre
Ibandronic Acid Accord 2 mg konsentrat til infusjonsvæske
Ett hetteglass med 2 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 2 mg ibandronsyre (som 2,25 mg ibandronatnatriummonohydrat).
Ibandronic Acid Accord 6 mg konsentrat til infusjonssvæske
Ett hetteglass med 6 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 6 mg ibandronsyre (som 6,75 mg ibandronatnatriummonohydrat).
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, natriumacetattri-hydrat, konsentrert eddiksyre og vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Ibandronic Acid Accord ser ut og innholdet i pakningen

Ibandronic Acid Accord er et konsentrat til infusjonsvæske (sterilt konsentrat). Fargeløs, klar oppløsning.

Den leveres i hetteglass (type I) med gummipropp og aluminiumsforseglinger med ‘flip-off’ hette.

Ibandronic Acid Accord 2 mg konsentrat til infusjonsvæske

Hvert hetteglass inneholder 2 ml konsentrat. Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

Ibandronic Acid Accord 6 mg konsentrat til infusjonsvæske

Hvert hetteglass inneholder 6 ml konsentrat. Leveres i pakninger som inneholder 1, 5 eller 10 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

Tilvirker

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Følgende informasjon er kun for helsepersonell:

Dosering: Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser

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

Pasienter med redusert nyrefunksjon

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

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

¹ 0,9 % natriumkloridoppløsning eller 5 % glukoseoppløsning

² Administrering hver 3. til 4. uke

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

Dosering: Behandling av tumorindusert hyperkalsemi

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

Før behandling med Ibandronic Acid Accord skal pasienten rehydreres adekvat med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Det må tas hensyn til graden av hyperkalsemi og krefttype. For de fleste pasienter med alvorlig hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium* \geq 3 mmol/l eller \geq 12 mg/dl) er det tilstrekkelig med en engangsdose på 4 mg. For pasienter med moderat hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium $<$ 3 mmol/l eller $<$ 12 mg/dl) er 2 mg en effektiv dose. Høyeste dose brukt i kliniske utprøvinger var 6 mg, men denne dosen gir ingen ytterligere effekt.

* Merk at albuminkorrigert serumkalsiumkonsentrasjoner beregnes som følger:

$$\text{Albuminkorrigert serumkalsium (mmol/l)} = \text{serumkalsium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumin (g/l)}] + 0,8$$

Eller

$$\text{Albuminkorrigert serumkalsium (mg/dl)} = \text{serumkalsium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

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

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

Bruksmåte og administrasjonsvei

Ibandronic Acid Accord konsentrat til infusjonsvæske skal gis som en intravenøs infusjon.

For dette formålet skal innholdet i hetteglassene brukes slik:

- Forebygging av skjeletthendelser hos pasienter med brystkreft og benmetastaser - blandes i 100 ml isoton natriumkloridoppløsning eller 100 ml 5 % glukoseoppløsning, og gis som infusjon over minst 15 minutter. Se også doseringsavsnittet over for pasienter med redusert nyrefunksjon.

Bemerk:

For å unngå potensielle uforlikelighetsreaksjoner bør Ibandronic Acid Accord konsentrat til infusjonsvæske kun fortynnes med isoton natriumkloridoppløsning eller glukoseoppløsning 50 mg/ml. Ibandronic Acid Accord konsentrat til infusjonsvæske må ikke blandes med væsker som inneholder kalsium.

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

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

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

Administreringshyppighet

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

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

Behandlingens varighet

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

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

Dersom du gis for mye av Ibandronic Acid Accord

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

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Ibandronic Acid Accord 3 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte ibandronsyre

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ibandronic Acid Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Ibandronic Acid Accord
3. Hvordan du får Ibandronic Acid Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ibandronic Acid Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ibandronic Acid Accord er og hva det brukes mot

Ibandronic Acid Accord tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater. Legemidlet inneholder virkestoffet ibandronsyre.

Ibandronic Acid Accord kan reversere bentap ved å stoppe ytterligere bentap og øke benmassen hos de fleste kvinner som bruker det, selv om de ikke kan se eller føle en forskjell. Ibandronic Acid Accord kan medvirke til å redusere risiko for benbrudd (frakturer). Denne reduksjonen i benbrudd er påvist for ryggraden, men ikke for hoften.

Ibandronic Acid Accord er forskrevet til deg for behandling av benskjørhet (osteoporose) etter overgangsalderen fordi du har en økt risiko for brudd. Benskjørhet er svinn og skjørhet i benvevet, noe som er vanlig hos kvinner etter overgangsalderen. I overgangsalderen slutter kvinnens eggstokker å produsere det kvinnelige hormonet østrogen, som hjelper til å opprettholde et friskt skjelett. Jo tidligere en kvinne når overgangsalderen, desto større er risikoen for brudd ved benskjørhet.

Andre faktorer som kan øke risikoen for brudd er:

- ikke tilstrekkelig med kalsium og vitamin D i kosten
- sigarettøyking, eller for mye alkohol
- ikke tilstrekkelig spasing eller annen mosjon
- andre familiemedlemmer med benskjørhet

En sunn livsstil vil også hjelpe deg til å få mer utbytte av behandlingen din. Dette inkluderer:

- å spise en avbalansert kost, rik på kalsium og vitamin D
- gå turer eller foreta annen mosjon
- ikke røyke, og ikke drikke for mye alkohol.

2. Hva du må vite før du får Ibandronic Acid Accord

Bruk ikke Ibandronic Acid Accord

- **hvis du har, eller tidligere har hatt lavt innhold av kalsium i blodet.** Ta kontakt med legen din.

- dersom du er allergisk overfor ibandronsyre eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

En bivirkning kalt osteonekrose i kjeven (ONJ) (benskade i kjeven) er rapportert sjelden etter markedsføring hos pasienter som får ibandronsyre mot osteoporose. ONJ kan også forekomme etter avslutning av behandlingen.

Det er viktig å prøve å forebygge utvikling av ONJ, siden det er en smertefull tilstand som kan være vanskelig å behandle. Du bør ta enkelte forholdsregler for å redusere risikoen for å utvikle osteonekrose i kjeven.

Før du får behandling, må du fortelle legen/sykepleieren (helsepersonell) hvis:

- du har problemer med munnhulen eller tennene, for eksempel dårlig tannhelse, tannkjøtt sykdom eller en planlagt tannuttrekking
- du ikke får rutinemessig tannpleie eller det er lenge siden du har vært hos tannlegen
- du er en røyker (siden dette kan øke risikoen for tannproblemer)
- du tidligere har blitt behandlet med et bisfosfonat (brukt for å behandle eller forebygge bensykdommer)
- du tar legemidler kalt kortikosteroider (for eksempel prednisolon eller deksametason)
- du har kreft

Legen kan be deg om å gjennomgå en tannundersøkelse før du starter behandling med ibandronsyre.

Mens du behandles, skal du ivareta god hygiene i munnhulen (deriblant regelmessig tannbørsting) og få jevnlig kontroll hos tannlegen. Hvis du bruker tannproteser, må du passe på at disse passer skikkelig. Hvis du behandles av tannlege eller skal gjennomgå tannkirurgi (f.eks. tannuttrekking), må du underrette legen om tannlegebehandlingen og fortelle tannlegen at du behandles med ibandronsyre.

Kontakt lege og tannlege umiddelbart hvis du opplever problemer med munnen eller tennene, for eksempel løse tenner, smerter eller opphovning, manglende tilheling av sår eller utflod, siden dette kan være tegn på osteonekrose i kjeven.

Noen pasienter må vise spesiell forsiktighet ved bruk av Ibandronic Acid Accord. Fortell det til legen din før du får Ibandronic Acid Accord:

- Dersom du har eller har hatt problemer med nyrene, nyresvikt eller har hatt behov for dialyse,
- eller dersom du har en annen sykdom som kan virke inn på nyrene dine.
- Dersom du har forstyrrelser i mineralstoffskiftet (slik som vitamin D-mangel).
- Du bør ta tilskudd av kalsium og vitamin D når du får Ibandronic Acid Accord. Dersom du ikke kan gjøre det, må du informere legen din.
- Hvis du har hjerteproblemer og legen har anbefalt deg å begrense ditt daglige væskeinntak.

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

Dersom du opplever et av følgende symptomer, som kortpustethet/pusteproblemer, følelse av trangt svelg, hoven tunge, svimmelhet, følelse av å besvime, rødhet eller hovenhet i ansiktet, utslett på kroppen, kvalme og oppkast, skal du øyeblikkelig varsle lege eller sykepleier (se avsnitt 4).

Barn og ungdom

Ibandronic Acid Accord skal ikke brukes av barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Ibandronic Acid Accord

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Ibandronic Acid Accord skal kun brukes av kvinner etter overgangsalderen (postmenopausale kvinner) og må ikke brukes av kvinner som fortsatt kan få barn.

Bruk ikke Ibandronic Acid Accord hvis du er gravid eller ammer.

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

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan kjøre og bruke maskiner da det er forventet at Ibandronic Acid Accord ikke har noen påvirkning eller har ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Ibandronic Acid Accord inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose (3 ml), dvs. det er 'så godt som natriumfritt'.

3. Hvordan du får Ibandronic Acid Accord

Anbefalt dose med Ibandronic Acid Accord intravenøs injeksjon er 3 mg (1 ferdigfylt sprøyte) én gang hver tredje måned.

Injeksjonen skal gis intravenøst, direkte inn i blodåren av en lege eller av kvalifisert/trenet helsepersonell. Du skal ikke administrere injeksjonen selv.

Injeksjonsvæsken må kun administreres i en blodåre, og ingen andre steder på kroppen.

Fortsett å få Ibandronic Acid Accord

For å få størst mulig nytte av behandlingen er det viktig at du fortsetter å få injeksjoner hver tredje måned, så lenge legen din forskriver det til deg.

Ibandronic Acid Accord kan behandle benskjørhet bare så lenge du fortsetter behandlingen, selv om du ikke ser eller føler noen forskjell. Etter 5 års bruk med Ibandronic Acid Accord, vennligst rådfør deg med legen din om du skal fortsette å bruke Ibandronic Acid Accord.

Du skal også ta tilskudd av kalsium og vitamin D, som anbefalt av legen din.

Dersom du tar for mye av Ibandronic Acid Accord

Du kan få lave nivåer av kalsium, fosfor eller magnesium i blodet. Legen din kan gjøre noe for å rette opp slike forandringer, og kan gi deg en injeksjon som inneholder disse mineralene.

Dersom du har glemt å ta Ibandronic Acid Accord

Du bør få i stand en avtale slik at du får den neste injeksjonen så raskt som mulig. Deretter skal du fortsette med injeksjonene hver tredje måned, fra den datoen du aller senest fikk en injeksjon.

Hvis du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet, kontakt lege eller apotek eller sykepleier.

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

- kløe, opphovning av ansikt, lepper, tunge eller hals, med pusteproblemer
- smerte og betennelse i øyet (hvis langvarig)

- ny smerte, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken. Du kan ha tidlige tegn på et mulig uv anlig brudd i lårbenet

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

- smerte eller sår i munn eller kjeve. Du kan ha tidlige tegn på alvorlige problemer i kjeven (nekrose (dødt benvev) i kjevebenet)
- Rådfør deg med lege hvis du har øresmerter, utflod fra øret og/eller en øreinfeksjon. Dette kan være tegn på benskade i øret.
- alvorlig, potensiell livstruende allergisk reaksjon (se avsnitt 2)
- alvorlig hudreaksjon

Andre mulige bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- hodepine
- mavesmerter (som gastroenteritt) eller fordøyelsesproblemer, kvalme, diaré (løs avføring) eller forstoppelse
- smerte i muskler, ledd eller rygg
- tretthet og utmattelse
- influensalignende symptomer, inkludert feber, skjelving og hutring, følelse av ubehag, utmattelse, skjelettsmerter og verking i muskler og ledd. Snakk med sykepleier eller lege hvis noe av dette blir plagsomt eller varer i mer enn et par dager
- utslett

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- betennelse i en vene (blodåre)
- smerte eller skade på injeksjonsstedet
- bensmerter
- svakhetsfølelse
- astmaanfall
- symptomer på lavt kalsiumnivå i blodet (hypokalsemi) inkludert muskelkramper eller spasmer og/eller prikkende følelse i fingrene eller rundt munnen.

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

- elveblest (utslett)

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Ibandronic Acid Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og på sprøyten, etter "Utløpsdato" eller "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Personen som administrerer injeksjonen, bør kaste eventuell ubrukt injeksjonsvæske og legge den brukte sprøyten og kanylen i en egnet beholder for avfall.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ibandronic Acid Accord

- En ferdigfylt sprøyte med 3 ml oppløsning inneholder 3 mg ibandronsyre (som natrium-monohydrat).
Hver ml oppløsning inneholder 1 mg ibandronsyre.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, eddiksyre, natriumacetattrihydrat og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Ibandronic Acid Accord ser ut og innholdet i pakningen

Ibandronic Acid Accord 3 mg injeksjonsvæske i ferdigfylte sprøyter er en klar, fargeløs oppløsning. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 3 ml oppløsning. Ibandronic Acid Accord finnes i pakninger med 1 ferdigfylt sprøyte og 1 kanyle, eller 4 ferdigfylte sprøyter og 4 kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Vennligst se preparatomtalen for ytterligere informasjon.

Administrasjon av Ibandronic Acid Accord 3 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Ibandronic Acid Accord 3 mg injeksjonsvæske i ferdigfylt sprøyte skal injiseres intravenøst over en periode på 15-30 sekunder.

Oppløsningen er irriterende, derfor er det viktig at den intravenøse administrasjonen må utføres nøyaktig. Dersom du av vanvare injiserer i vevet rundt venen, kan pasienten oppleve lokal irritasjon, smerte og betennelse på injeksjonsstedet.

Ibandronic Acid Accord 3 mg injeksjonsvæske i ferdigfylt sprøyte **må ikke** blandes med kalsiumholdige oppløsninger (slik som Ringer-Laktat oppløsning, kalsium heparin) eller andre legemidler til intravenøs administrasjon. Når Ibandronic Acid Accord administreres via en eksisterende intravenøs infusjonsslange, må infusjonsvæsken kun være enten isotonisk saltvann eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning.

Uteglemt dose

Dersom en dose er glemt, skal injeksjonen administreres så snart som mulig. Deretter skal injeksjonene beregnes hver 3. måned, fra datoen for den siste injeksjonen.

Overdosering

Det finnes ingen spesifikk informasjon om behandling ved overdosering av Ibandronic Acid Accord.

Erfaring med lignende preparater har vist at intravenøs overdosering kan føre til hypokalsemi, hypofosfatemi og hypomagnesemi, noe som kan forårsake paraestesi. I alvorlige tilfeller kan det være nødvendig med intravenøs infusjon av egnede doser med kalsiumglykonat, kalium- eller natriumfosfat, og magnesiumsulfat.

Generell veiledning

Ibandronic Acid Accord 3 mg injeksjonsvæske i ferdigfylt sprøyte, som andre bisfosfonater administrert intravenøst, kan medføre en forbigående reduksjon av serumkalsiumverdiene.

Hypokalsemi og andre forstyrrelser av ben- og mineralmetabolismen bør undersøkes og være under effektiv behandling før oppstart med Ibandronic Acid Accord injeksjonsbehandling. Tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D er viktig for alle pasienter. Alle pasienter må få tilskudd av kalsium og vitamin D.

Pasienter med andre sykdommer eller som tar andre legemidler som har en potensiell uønsket innvirkning på nyrene, bør undersøkes regelmessig under behandlingen i henhold til klinisk praksis.

Eventuell ubrukt injeksjonsvæske, sprøyte og kanyler bør destrueres i henhold til lokale krav.