

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Iasibon 1 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ampull med 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 1 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Klar, färglös lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Iasibon är indicerat till vuxna för:

- Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, skelettkomplikationer som kräver strålning eller kirurgi) hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser
- Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi med eller utan metastaser.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Iasibon bör endast initieras av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser ("metastasorsakade skelettskador")

Den rekommenderade dosen för förebyggande av skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser är 6 mg injicerat intravenöst var 3:e till 4:e vecka. Dosen ska ges som en infusion under åtminstone 15 minuter.

En kortare infusionstid (dvs. 15 minuter) ska bara användas till patienter med normal njurfunktion eller milt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data för användning av en kortare infusionstid hos patienter med kreatininclearance mindre än 50 ml/min. Förskrivare bör studera avsnittet *Patienter med nedsatt njurfunktion* (se avsnitt 4.2) för att få doserings- och administreringsrekommendationer för denna patientgrupp.

Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi

Före behandling med Iasibon skall patienten rehydreras adekvat med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. Hyperkalcemins svårighetsgrad såväl som tumörtyp skall tas i beaktande. Patienter med osteolytiska benmetastaser kräver i allmänhet lägre doser än patienter med humoral hyperkalcemi. Hos de flesta patienter med allvarlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium* ≥ 3 mmol/l eller ≥ 12 mg/dl) är en engångsdos på 4 mg tillräcklig. Hos patienter med måttlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium < 3 mmol/l eller < 12 mg/dl) är 2 mg en

effektiv dos. Den högsta dosen som användes i kliniska prövningar var 6 mg men denna dos ger inga ytterligare fördelar vad gäller effekt.

* Notera att koncentrationerna av albuminkorrigerat serumkalcium beräknas enligt följande:

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

eller

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

För att konvertera albuminkorrigerat serumkalcium i mmol/l till mg/dl multiplicera med 4.

Vanligtvis kan en förhöjd serumkalciumnivå sänkas till normal nivå inom 7 dagar. Mediantiden till återfall (förnyad ökning av serumalbuminkorrigerat serumkalcium mer än 3 mmol/l) var 18-19 dagar med doser på 2 mg och 4 mg. Mediantiden till återfall var 26 dagar med en dos på 6 mg.

Ett begränsat antal patienter (50 patienter) har fått en andra infusion för hyperkalcemi. Upprepad behandling kan övervägas vid recidiverande hyperkalcemi eller vid otillräcklig effekt.

Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning ska administreras som en intravenös infusion under 2 timmar.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med mild njurfunktionsnedsättning (CL_{kr} ≥ 50 och < 80 ml/min) behövs ingen dosanpassning. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (CL_{kr} ≥ 30 och < 50 ml/min) eller grav njurfunktionsnedsättning (CL_{kr} < 30 ml/min) bör följande doseringsrekommendationer följas vid förebyggande behandling av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser (se avsnitt 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dos	Infusionsvolym ¹ och tid ²
≥ 50 CL _{kr} < 80	6 mg (6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	100 ml på 15 minuter
≥ 30 CL _{kr} < 50	4 mg (4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme
< 30	2 mg (2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme

¹ 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning

² Administrering var 3:e till 4:e vecka

En infusionstid på 15 minuter har inte studerats hos cancerpatienter med CL_{kr} < 50 ml/min.

Äldre personer(> 65 år)

Ingen dosjustering krävs. (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Iasibon hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1 och avsnitt 5.2).

Administreringssätt

För intravenös administrering.

Innehållet i injektionsflaskan ska användas enligt följande:

- Förebyggande av skelettrelaterade händelser – löses i 100 ml isoton natriumkloridlösning eller 100 ml 5 % glukoslösning och infunderas under minst 15 minuter. Se även doseringsavsnittet ovan för patienter med nedsatt njurfunktion.
- Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi – löses i 500 ml isoton natriumkloridlösning eller 500 ml 5 % glukoslösning och infunderas under 2 timmar.

Endast för engångsbruk. Endast klar lösning utan partiklar ska användas.

Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning ska ges som intravenös infusion.

Försiktighet måste iakttas så att Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning inte administreras via intraarteriell eller extravasal administrering eftersom detta kan leda till vävnadsskador.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Hypokalcemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med störningar av skelett- och mineralmetabolismen

Hypokalcemi och andra störningar av skelett- och mineralmetabolismen bör behandlas effektivt innan behandling av metastasorsakade skelettskador med Iasibon påbörjas.

Det är viktigt att alla patienter har ett tillräckligt intag av kalcium och vitamin D. Patienter bör få tillägg av kalcium och/eller D-vitamin om kostintaget är otillräckligt.

Anafylaktisk reaktion/chock

Fall av anafylaktisk reaktion/chock, inkluderande fatala händelser, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

Adekvat medicinskt stöd och övervakningsmetoder ska finnas till hands vid administrering av Iasibon intravenös injektion. Om anafylaktiska reaktioner eller andra allvarliga överkänslighetsreaktioner/allergiska reaktioner inträffar ska injektionen omedelbart avbrytas och lämplig behandling sättas in.

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken (ONJ) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsintroduktionen hos patienter som fått ibandronat för onkologiska indikationer (se avsnitt 4.8)

Start av behandling eller ny behandlingsomgång bör senareläggas hos patienter med oläkta öppna mjukdelslesioner i munnen.

En tandundersökning med förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med Iasibon påbörjas hos patienter med samtidiga riskfaktorer.

Följande riskfaktorer bör beaktas vid bedömning av patientens risk att utveckla ONJ:

- Potensen av läkemedlet som hämmar benresorptionen (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk vid parenteral administrering) och kumulativ dos av benresorptionsbehandling
- Cancer, komorbida tillstånd (t.ex. anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling av huvud och hals
- Dålig munhygien, parodontal sjukdom, dåligt passande tandprotes, tidigare tandsjukdomar, invasiva tandingrepp t.ex. tandextraktioner.

Alla patienter bör uppmuntras att hålla god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och omedelbart rapportera eventuella orala symtom såsom tandlossning, smärta eller svullnad, eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med Iasibon. Under behandling bör invasiva tandingrepp endast utföras efter noggrant övervägande och undvikas i nära anslutning till administrering av Iasibon.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör utarbetas i nära samarbete mellan den behandlande läkaren och en tandläkare eller käkkirurg med expertis om ONJ. Tillfälligt behandlingsuppehåll med Iasibon bör övervägas till dess att tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer om möjligt har begränsats.

Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats.

Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur (se avsnitt 4.8).

Andra atypiska rörbensfrakturer

Andra atypiska rörbensfrakturer som t.ex. på armbågsbenet (ulna) eller skenbenet (tibia) har också rapporterats hos patienter som behandlats under lång tid. Liksom för atypiska femurfrakturer inträffar dessa frakturer efter minimalt eller inget trauma, och vissa patienter upplever smärta före fullbordad fraktur. Vid fraktur på armbågsbenet kan det vara förenat med upprepad belastning i samband med långvarig användning av gånghjälpmedel (se avsnitt 4.8).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Kliniska studier har inte gett några belägg för att långtidsbehandling med Iasibon försämrar njurfunktionen. Dock rekommenderas att njurfunktion, serumkalций, fosfat och magnesiumnivåer kontrolleras hos patienter som behandlas med Iasibon. (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Då kliniska data saknas kan dosrekommendationer ej ges för patienter med allvarlig leverinsufficiens. (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt hjärtfunktion

Övervätskning bör undvikas hos patienter med risk för hjärtsvikt.

Patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater.

Hjälpämnen med känd effekt

Iasibon innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ampull, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabola interaktioner anses inte troliga då ibandronatsyra inte hämmar de huvudsakliga humana P450 isoenzymerna i levern och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor (se avsnitt 5.2). Ibandronatsyra elimineras enbart genom renal utsöndring och genomgår ingen biotransformering.

Försiktighet tillrådes när bisfosfonater ges tillsammans med aminoglykosider, då båda substanserna kan ge långvarig sänkning av serumkalciumnivåerna. Man bör också vara uppmärksam på eventuell samtidig förekomst av hypomagnesemi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckligt med data avseende behandling av gravida kvinnor med ibandronatsyra. Studier på råttor har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. Iasibon ska därför inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om ibandronatsyra passerar över i bröstmjolk. Studier på lakterande råttor har visat på låga nivåer av ibandronatsyra i mjölken efter intravenös administrering. Iasibon ska inte användas vid amning.

Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av ibandronatsyra på människa. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten. I studier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten vid höga dagliga doser (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mot bakgrund av den farmakodynamiska och farmakokinetiska profilen och rapporterade biverkningar, förväntas att Iasibon har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste rapporterade biverkningarna är anafylaktisk reaktion/chock, atypiska femurfrakturer, osteonekros i käken och okulär inflammation (se under ”Beskrivning av utvalda biverkningar” och avsnitt 4.4).

Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi är oftast associerad med en förhöjning av kroppstemperaturen. En sänkning av serumkalciumnivån under normal nivå (hyperkalcemi) rapporteras mer sällan. I de flesta fall krävs ingen specifik behandling och symtomen avtar efter några timmar/dagar. Vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och benmetastaser associerades behandlingen oftast med asteni följt av förhöjd kroppstemperatur och huvudvärk.

Biverkningar i tabellform

I tabell 1 visas biverkningar från den pivotala fas III-prövningen (behandling av tumörinducerad hyperkalcemi: 311 patienter behandlade med ibandronatsyra 2 mg eller 4 mg; förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och benmetastaser: 152 patienter behandlade med ibandronatsyra 6 mg), och från erfarenheter efter godkännandet för försäljning.

Biverkningarna visas enligt MedDRAs klassificering av organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($>1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar rapporterade vid intravenös administrering av ibandronatsyra

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Infektion	Cystit, vaginit, oral candida-infektion			
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade		Benign hudneoplasm			
Blodet och lymfsystemet		Anemi, blod dyskrasi			
Immunsystemet				Överkänslighet†, bronkospasm†, angioödem†, anafylaktisk reaktion/chock†**	Astma-exacerbation
Endokrina systemet	Parathyroidea störning				
Metabolism och nutrition	Hypokalcemi**	Hypofosfatemi			
Psykiska störningar		Sömnrubbningar, oro, känslomässig instabilitet			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel, dysgeusi (smakrubbning)	Cerebrovaskulär sjukdom, nervrotskada, amnesi, migrän, neuralgi, hypertoni, hyperestesi, parestesi runt munnen, onormal luktformnimmelse			
Ögon	Katarakt		Okulära inflammationer†**		
Öron och balansorgan		Dövhet			

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Grenblock	Myokardiell ischemi, kardiovaskulär sjukdom, palpitationer			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Faryngit	Lungödem, väsande andningsljud (stridor)			
Magtarmkanalen	Diarré, kräkningar, dyspepsi, gastrointestinal smärta, tandpåverkan	Gastroenterit, gastrit, munsår, dysfagi, keilit			
Lever och gallvägar		Gallsten (kolelitis)			
Hud och subkutan vävnad	Hudpåverkan, ekkymos	Utslag, alopeci		Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bullös dermatit†	

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artros, myalgia, artralgi, ledbesvär, skelettsmärta		Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer†	Osteonekros i käken†**, Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning) †	Andra atypiska rörbensfrakturer än femurfrakturer
Njurar och urinvägar		Urinretention, renal cysta			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Smärta i bäckenet			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia, influensaliknande sjukdom**, perifert ödem, asteni, överdriven törst	Hypotermi			
Undersökningar	Förhöjt gamma-GT, förhöjt kreatinin	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, viktnedgång			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Skada, smärta vid injektionsstället			

**Se ytterligare information nedan.

†Identifierad efter godkännandet för försäljning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypokalcemi

Reducerad utsöndring av kalcium via njurarna kan åtföljas av en minskning av serumfosfatnivåerna, som inte föranleder terapeutiska åtgärder. Serumkalciumnivån kan sjunka till hypokalcemiska värden.

Influensaliknande sjukdom

Ett influensaliknande syndrom med feber, frossbrytningar, skelett-och/eller muskelvärksliknande smärta har inträffat. Vanligtvis krävdes ingen särskild behandling och symtomen avtog efter några timmar/dagar.

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har rapporterats, i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption såsom ibandronatsyra (se avsnitt 4.4). Fall av ONJ har rapporterats efter marknadsintroduktionen av ibandronatsyra. avsnitt

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer

Fastän patofysiologin är osäker, tyder belägg från epidemiologiska studier på en ökad risk för atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer vid långtidsbehandling med bisfosfonater mot postmenopausal osteoporos, i synnerhet vid användning i mer än tre till fem år. Den absoluta risken för atypiska subtrokantära och diafysära rörbensfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning) förblir väldigt låg.

Okulära inflammationer

Okulära inflammationer så som uveit, episklerit och sklerit har rapporterats vid användning av ibandronatsyra. I några fall upphörde dessa händelser först efter att behandlingen med ibandronatsyra hade satts ut.

Anafylaktisk reaktion/chock

Fall av anafylaktisk reaktion/chock, inkluderande fatala händelser, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

För närvarande finns ingen erfarenhet av akut förgiftning med lasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning. Eftersom både njurar och lever befanns vara målorgan i prekliniska toxicitetsstudier med höga doser, bör njur- och leverfunktion övervakas. Kliniskt relevant hypokalcemi bör korrigeras genom intravenös administrering av kalciumglukonat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA06

Ibandronatsyra tillhör gruppen bisfosfonatföreningar vilka verkar specifikt på ben. Grunden för deras selektiva verkan i benvävnad ligger i bisfosfonaternas höga affinitet för benmineral. Bisfosfonater verkar genom att inhibera osteoklasternas aktivitet, men den exakta mekanismen är fortfarande oklar.

In vivo förhindrar ibandronatsyra experimentellt inducerad nedbrytning av benvävnad, vilken orsakats av upphörd gonadfunktion, retinoider, tumörer eller tumörextrakt. Inhibering av endogen benresorption har även dokumenterats genom kinetikstudier med ⁴⁵Ca och genom frisättning av radioaktivt märkt tetracyklin som först inkorporerats i skelettet.

Vid doser avsevärt högre än de farmakologiskt effektiva doserna hade ibandronatsyra ingen effekt på benmineralisering.

Benresorption vid malign sjukdom karakteriseras av överdriven benresorption som inte balanseras av tillräcklig nybildning av ben. Ibandronatsyra inhiberar selektivt osteoklastisk aktivitet, vilket minskar benresorptionen och därigenom minskar skelettkomplikationer orsakade av den maligna sjukdomen.

Kliniska studier vid behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi

Kliniska studier på hyperkalcemi vid malignitet har visat att ibandronatsyras inhibitoriska effekt på tumörinducerad osteolys, och i synnerhet på tumörinducerad hyperkalcemi, karakteriseras av en minskning av serumkalcium och kalciumutsöndring i urinen.

I det dosområde som rekommenderas vid behandling har följande svarsfrekvenser, med respektive konfidensintervall, visats i kliniska prövningar i patienter med initialt albuminkorrigerat serumkalcium $\geq 3,0$ mmol/l efter adekvat rehydrering.

Dos av ibandronatsyra	% av patienter som svarar	90 % konfidensintervall
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Mediantiden för att uppnå normokalcemi hos dessa patienter med dessa doser var 4 till 7 dagar. Mediantiden till recidiv (förnyad höjning av albuminkorrigerat serumkalcium över 3 mmol/l) var 18 till 26 dagar.

Kliniska studier vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser ("metastasorsakade skelettskador")

Kliniska studier på patienter med bröstcancer och skelettmetastaser har påvisat en dosberoende inhibitorisk effekt på osteolys av skelettet, uttryckt med benresorptionsmarkörer, och en dosberoende effekt på skelettrelaterade händelser.

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser med ibandronatsyra 6 mg givet intravenöst undersöktes i en randomiserad, placebokontrollerad fas III-studie som pågick under 96 veckor. Kvinnliga patienter med bröstcancer och radiologiskt bekräftad skelettmetastaser randomiserades till behandling med placebo (158 patienter) eller 6 mg ibandronatsyra (154 patienter). Resultaten från studien sammanfattas nedan.

Primära effektmått

Det primära effektmåttet (endpoint) i studien var antal perioder med skelettrelaterade händelser (skeletal morbidity period rate, SMPR). Detta var ett sammansatt effektmått bestående av följande skelettrelaterade händelser (SREs) som delkomponenter:

- strålbehandling av skelett för behandling av frakturer/hotande frakturer
- kirurgiska ingrepp i skelett för behandling av frakturer
- vertebrala frakturer
- icke-vertebrala frakturer

Analysen av SMPR justerades med avseende på tid, och en eller flera händelser som uppträdde under en enstaka 12-veckorsperiod bedömdes kunna ha ett möjligt samband. För analysens skull räknades därför multipla händelser bara en gång. Resultaten från studien påvisade en signifikant fördel för intravenöst ibandronatsyra 6 mg jämfört med placebo med avseende på minskningen av antal SRE mått med tidsjusterad SMPR ($p = 0,004$). Antalet SRE reducerades också signifikant med ibandronatsyra 6 mg och risken för en SRE reducerades med 40 % jämfört med placebo (relativ risk 0,6, $p = 0,003$). Effekresultaten summeras i Tabell 2.

Table 2 Effekresultat (Bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)

	Alla skelettrelaterade händelser (SREs)		
	Placebo n = 158	Ibandronatsyra 6 mg n = 154	p- värde

SMPR (per värde)	1,48	1,19	p = 0,004
Antal händelser (per patient)	3,64	2,65	p = 0,025
Relativ risk för SRE	-	0,60	p = 0,003

Sekundära effektmått

Jämfört med placebo gav intravenöst ibandronatsyra 6 mg en statistiskt signifikant förbättring avseende skelettsmärta. Smärtreduktionen låg konstant under baslinjen genom hela studien och åtföljdes av en signifikant minskad analgetikaanvändning. Jämfört med patienter som fått placebo hade ibandronatsyrabehandlade patienter en signifikant mindre försämring av livskvaliteten. En sammanfattning av resultaten av de sekundära effektmått presenteras i tabell 3.

Tabell 3 Resultat av sekundära effektmått (bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)

	Placebo n = 158	Ibandronatsyra 6 mg n = 154	p- värde
Skelettsmärta *	0,21	-0,28	p < 0,001
Analgetikaanvändning *	0,90	0,51	p = 0,083
Livskvalitet *	-45,4	-10,3	p = 0,004

* Förändring i genomsnitt från baslinjen till sista utvärdering.

Hos patienter behandlade med ibandronatsyra sågs en markant sänkning av urinmarkörer för benresorption (pyridinolin och deoxypyridinolin) och sänkningen var statistiskt signifikant jämfört med placebo.

I en studie med 130 patienter med metastaserad bröstcancer jämfördes säkerheten för ibandronatsyra infunderat under 1 timme eller 15 minuter. Ingen skillnad observerades för indikatorerna på njurfunktion. Den totala biverkningsprofilen för ibandronatsyra efter infusion på 15 minuter var överensstämmande med den kända säkerhetsprofilen för längre infusionstider och inga nya säkerhetsproblem identifierades som kunde relateras till användning av en infusionstid på 15 minuter.

En infusionstid på 15 minuter har inte studerats hos cancerpatienter med ett kreatininclearance < 50 ml/min.

Pediatriska populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2)

Säkerhet och effekt av Iasibon hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter en 2 timmar lång infusion av 2, 4 och 6 mg ibandronatsyra är de farmakokinetiska parametrarna proportionella mot dosen.

Distribution

Efter initial systemexponering binder ibandronatsyra snabbt till benvävnad eller utsöndras via urinen. Hos människa är den skenbara terminala distributionsvolumen minst 90 l och av den cirkulerande dosen uppskattas ungefär 40-50 % nå benvävnaden. Proteinbindningen i human plasma är ungefär 87 % vid terapeutiska koncentrationer, och följaktligen är interaktioner med andra läkemedel på

grund av bortträngning osannolik.

Biotransformering

Det finns inga belägg för att ibandronatsyra metaboliseras hos djur eller människa.

Elimination

De observerade halveringstiderna varierar beroende på dos och analysens känslighet, men generellt verkar den skenbara terminala halveringstiden vara mellan 10 och 60 timmar. Plasmanivåerna minskar dock snabbt och når 10 % av den maximala nivån inom 3 och 8 timmar efter intravenös respektive oral administrering. När ibandronatsyra administrerades intravenöst en gång var 4:e vecka under 48 veckor till patienter med metastasorsakade skelettskador observerades ingen systemisk ackumulering.

Ibandronatsyra har ett lågt totalt clearance med medelvärden på 84-160 ml/min. Renalt clearance (omkring 60 ml/min hos friska postmenopausala kvinnor) står för 50-60 % av totalt clearance och är relaterat till kreatininclearance. Skillnaden mellan skenbart totalt clearance och njurclearance anses återspegla benupptaget.

Utsöndringsvägarna av njurelimination verkar inte inkludera några kända syra- eller bastransportsystem som involverar utsöndringen av andra aktiva substanser. Dessutom inhiberar ibandronatsyra inte de huvudsakliga humana P450 isoenzymerna i levern och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor.

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Kön

Ibandronatsyrans biotillgänglighet och farmakokinetik är likartad hos män och kvinnor.

Ras

Det finns inget belägg för någon kliniskt relevant interetnisk skillnad mellan ibandronatsyrans disposition hos asiater och kaukasier. Det finns endast mycket få tillgängliga data på patienter med afrikanskt ursprung.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Exponering av ibandronatsyra hos patienter med varierande grader av nedsatt njurfunktion är relaterat till kreatininclearance (CL_{kr}). Hos personer med grav njurfunktionsnedsättning (medelvärde för uppskattat CL_{kr} = 21,2 ml/min) ökade medelvärdet för dosjusterat AUC_{0-24 tim} med 110 % jämfört med friska försökspersoner. Efter en intravenöst administrerad dos på 6 mg (15 minuters infusion) i den kliniska farmakologistudien WP18551, ökade medelvärdet för AUC₀₋₂₄ med 14 % respektive 86 % hos försökspersoner med mild (uppskattat medelvärde för CL_{kr} = 68,1 ml/min) respektive måttligt (uppskattat medelvärde för CL_{kr} = 41,2 ml/min) nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga (uppskattat medelvärde för CL_{kr} = 120 ml/min). Medelvärdet för C_{max} ökade inte hos patienter med mild nedsatt njurfunktion och ökade med 12 % hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. För patienter med mild njurfunktionsnedsättning (CL_{kr} ≥ 50 och < 80 ml/min) behövs ingen dosanpassning. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (CL_{kr} ≥ 30 och < 50 ml/min) eller grav njurfunktionsnedsättning (CL_{kr} < 30 ml/min) rekommenderas dosanpassning vid förebyggande behandling av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

Det finns inga farmakokinetiska uppgifter för ibandronatsyra hos patienter med nedsatt leverfunktion. Levern spelar ingen signifikant roll vid clearance av ibandronatsyra, eftersom syran inte metaboliseras utan avlägsnas genom utsöndring via njurarna och genom benupptag. Därför är dosjustering inte nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom proteinbindningen av ibandronatsyra är ungefär 87 % vid terapeutiska koncentrationer, är det dessutom osannolikt att hypoproteinemi vid svår leversjukdom leder till kliniskt signifikanta ökningar av fri plasmakoncentration.

Äldre personer (se avsnitt 4.2)

I en multivariatanalys fann man att ålder inte var en oberoende faktor för de studerade farmakokinetiska parametrarna. Eftersom njurfunktionen försämras med åldern, är det endast denna faktor som måste beaktas (se avsnittet om nedsatt njurfunktion).

Pediatriska populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.1)

Det finns inga tillgängliga uppgifter avseende användningen av Iasibon på patienter under 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i prekliniska studier sågs endast vid exponeringar avsevärt högre än maximal klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Liksom för andra bisfosfonater har man funnit att njuren är det primära målorganet för systemisk toxicitet.

Mutagenicitet/karcinogenicitet:

Inga tecken på karcinogena effekter har observerats. Genotoxicitetstester gav inga belägg för någon genetisk aktivitet hos ibandronatsyra.

Reproduktionstoxicitet:

Det fanns inga tecken på någon direkt fostertoxicitet eller teratogen effekt av ibandronatsyra hos intravenöst behandlade råttor och kaniner. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering bestod effekterna på fertiliteten av ökade preimplantationsförluster vid dosnivåer på 1 mg/kg/dag och högre. I reproduktionsstudier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra antalet spermier vid doser på 0,3 och 1 mg/kg/dag och minskade fertiliteten hos hannar vid 1 mg/kg/dag och hos honor vid 1,2 mg/kg/dag. De biverkningar som sågs i reproduktionstoxikologiska studier på råttor, var de som förväntades med denna läkemedelsgrupp (bisfosfonater). Dessa inkluderar ett minskat antal implantationsställen, försvårad naturlig förlossning (dystoki), en ökning i visceral variationer (uretärt njurbäckensyndrom) och tandmissbildningar på F1-avkomman hos råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Ättiksyra, koncentrerad
Natriumacetattrihydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

För att undvika eventuella oförenligheter ska Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning, endast spädas med isoton natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning.

Iasibon ska inte blandas med kalciuminnehållande lösningar.

6.3 Hållbarhet

5 år

Efter spädning: 24 timmar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar innan spädning.
Efter spädning: Förvaras vid 2 °C-8 °C (i kylskåp).

Av mikrobiologiska skäl bör färdigblandad produkt användas omedelbart. Om så inte sker är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8 °C, om inte blandningen skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Iasibon 1 mg tillhandahålls som förpackningar med 1 ampull (2 ml typ I-glasampull).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.
Utsläpp av läkemedel i miljön ska minimeras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/659/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 21 januari 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 30 september 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Iasibon 2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ampull med 2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 2 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Klar, färglös lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Iasibon är indicerat till vuxna för:

- Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, skelettkomplikationer som kräver strålning eller kirurgi) hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser
- Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi med eller utan metastaser.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Iasibon bör endast initieras av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser ("metastasorsakade skelettskador")

Den rekommenderade dosen för förebyggande av skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser är 6 mg injicerat intravenöst var 3:e till 4:e vecka. Dosen ska ges som en infusion under åtminstone 15 minuter.

En kortare infusionstid (dvs. 15 minuter) ska bara användas till patienter med normal njurfunktion eller mild nedsatt njurfunktion. Det finns inga data för användning av en kortare infusionstid hos patienter med kreatininclearance mindre än 50 ml/min. Förskrivare bör studera avsnittet *Patienter med nedsatt njurfunktion* (se avsnitt 4.2) för att få doserings- och administreringsrekommendationer för denna patientgrupp.

Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi

Före behandling med Iasibon skall patienten rehydreras adekvat med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. Hyperkalcemins svårighetsgrad såväl som tumörtyp skall tas i beaktande. Patienter med osteolytiska benmetastaser kräver i allmänhet lägre doser än patienter med humoral hyperkalcemi. Hos de flesta patienter med allvarlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium* ≥ 3 mmol/l eller ≥ 12 mg/dl) är en engångsdos på 4 mg tillräcklig. Hos patienter med måttlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium < 3 mmol/l eller < 12 mg/dl) är 2 mg en

effektiv dos. Den högsta dosen som användes i kliniska prövningar var 6 mg men denna dos ger inga ytterligare fördelar vad gäller effekt.

* Notera att koncentrationerna av albuminkorrigerat serumkalcium beräknas enligt följande:

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

eller

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

För att konvertera albuminkorrigerat serumkalcium i mmol/l till mg/dl multiplicera med 4.

Vanligtvis kan en förhöjd serumkalciumnivå sänkas till normal nivå inom 7 dagar. Mediantiden till återfall (förnyad ökning av serumalbuminkorrigerat serumkalcium mer än 3 mmol/l) var 18-19 dagar med doser på 2 mg och 4 mg. Mediantiden till återfall var 26 dagar med en dos på 6 mg.

Ett begränsat antal patienter (50 patienter) har fått en andra infusion för hyperkalcemi. Upprepad behandling kan övervägas vid recidiverande hyperkalcemi eller vid otillräcklig effekt.

Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning ska administreras som en intravenös infusion under 2 timmar.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med mild njurfunktionsnedsättning ($\text{CL}_{\text{kr}} \geq 50$ och < 80 ml/min) behövs ingen dosanpassning. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning ($\text{CL}_{\text{kr}} \geq 30$ och < 50 ml/min) eller grav njurfunktionsnedsättning ($\text{CL}_{\text{kr}} < 30$ ml/min) bör följande doseringsrekommendationer följas vid förebyggande behandling av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser (se avsnitt 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dos	Infusionsvolym ¹ och tid ²
$\geq 50 \text{ CL}_{\text{kr}} < 80$	6 mg (6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	100 ml på 15 minuter
$\geq 30 \text{ CL}_{\text{kr}} < 50$	4 mg (4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme
< 30	2 mg (2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme

¹ 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning

² Administrering var 3:e till 4:e vecka

En infusionstid på 15 minuter har inte studerats hos cancerpatienter med $\text{CL}_{\text{kr}} < 50$ ml/min.

Äldre personer (> 65 år)

Ingen dosjustering krävs. (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Iasibon hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1 och avsnitt 5.2).

Administreringssätt

För intravenös administrering.

Innehållet i injektionsflaskan ska användas enligt följande:

- Förebyggande av skelettrelaterade händelser – löses i 100 ml isoton natriumkloridlösning eller 100 ml 5 % glukoslösning och infunderas under minst 15 minuter. Se även doseringsavsnittet ovan för patienter med nedsatt njurfunktion.
- Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi – löses i 500 ml isoton natriumkloridlösning eller 500 ml 5 % glukoslösning och infunderas under 2 timmar.

Endast för engångsbruk. Endast klar lösning utan partiklar ska användas.

Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning ska ges som intravenös infusion.

Försiktighet måste iakttas så att Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning inte administreras via intraarteriell eller extravasal administrering eftersom detta kan leda till vävnadsskador.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hypokalcemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med störningar av skelett- och mineralmetabolismen

Hypokalcemi och andra störningar av skelett- och mineralmetabolismen bör behandlas effektivt innan behandling av metastasorsakade skelettskador med Iasibon påbörjas.

Det är viktigt att alla patienter har ett tillräckligt intag av kalcium och vitamin D. Patienter bör få tillägg av kalcium och/eller D-vitamin om kostintaget är otillräckligt.

Anafylaktisk reaktion/chock

Fall av anafylaktisk reaktion/chock, inkluderande fatala händelser, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

Adekvat medicinskt stöd och övervakningsmetoder ska finnas till hands vid administrering av Iasibon intravenös injektion. Om anafylaktiska reaktioner eller andra allvarliga överkänslighetsreaktioner/allergiska reaktioner inträffar ska injektionen omedelbart avbrytas och lämplig behandling sättas in.

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken (ONJ) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsintroduktionen hos patienter som fått ibandronat för onkologiska indikationer (se avsnitt 4.8).

Start av behandling eller ny behandlingsomgång bör senareläggas hos patienter med oläkta öppna mjukdelslesioner i munnen.

En tandundersökning med förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med Iasibon onat påbörjas hos patienter med samtida riskfaktorer.

Följande riskfaktorer bör beaktas vid bedömning av patientens risk att utveckla ONJ:

- Potensen av läkemedlet som hämmar benresorptionen (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk vid parenteral administrering) och kumulativ dos av benresorptionsbehandling
- Cancer, komorbida tillstånd (t.ex. anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling av huvud och hals
- Dålig munhygien, parodontal sjukdom, dåligt passande tandprotes, tidigare tandsjukdomar, invasiva tandingrepp t.ex. tandextraktioner.

Alla patienter bör uppmuntras att hålla god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och omedelbart rapportera eventuella orala symtom såsom tandlossning, smärta eller svullnad, eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med Iasibon. Under behandling bör invasiva tandingrepp endast utföras efter noggrant övervägande och undvikas i nära anslutning till administrering av Iasibon.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör utarbetas i nära samarbete mellan den behandlande läkaren och en tandläkare eller käkkirurg med expertis om ONJ. Tillfälligt behandlingsuppehåll med Iasibon bör övervägas till dess att tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer om möjligt har begränsats.

Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats.

Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur (se avsnitt 4.8).

Andra atypiska rörbensfrakturer

Andra atypiska rörbensfrakturer som t.ex. på armbågsbenet (ulna) eller skenbenet (tibia) har också rapporterats hos patienter som behandlats under lång tid. Liksom för atypiska femurfrakturer inträffar dessa frakturer efter minimalt eller inget trauma, och vissa patienter upplever smärta förefullbordad fraktur. Vid fraktur på armbågsbenet kan det vara förenat med upprepade belastning i samband med långvarig användning av gånghjälpmedel (se avsnitt 4.8).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Kliniska studier har inte gett några belägg för att långtidsbehandling med Iasibon försämrar njurfunktionen. Dock rekommenderas att njurfunktion, serumkalций, fosfat och magnesiumnivåer kontrolleras hos patienter som behandlas med Iasibon. (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Då kliniska data saknas kan dosrekommendationer ej ges för patienter med allvarlig leverinsufficiens. (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt hjärtfunktion

Övervätskning bör undvikas hos patienter med risk för hjärtsvikt.

Patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater.

Hjälpämnen med känd effekt

Iasibon innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ampull, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabola interaktioner anses inte troliga då ibandronatsyra inte hämmar de huvudsakliga humana P450 isoenzymerna i levern och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor (se avsnitt 5.2). Ibandronatsyra elimineras enbart genom renal utsöndring och genomgår ingen biotransformering. Försiktighet tillrådes när bisfosfonater ges tillsammans med aminoglykosider, då båda substanserna kan ge långvarig sänkning av serumkalciumnivåerna. Man bör också vara uppmärksam på eventuell samtidig förekomst av hypomagnesemi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckligt med data avseende behandling av gravida kvinnor med ibandronatsyra. Studier på råttor har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. Iasibon ska därför inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om ibandronatsyra passerar över i bröstmjolk. Studier på lakterande råttor har visat på låga nivåer av ibandronatsyra i mjölken efter intravenös administrering. Iasibon ska inte användas vid amning.

Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av ibandronatsyra på människa. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten. I studier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten vid höga dagliga doser (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mot bakgrund av den farmakodynamiska och farmakokinetiska profilen och rapporterade biverkningar, förväntas att Iasibon har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste rapporterade biverkningarna är anafylaktisk reaktion/chock, atypiska femurfrakturer, osteonekros i käken och okulär inflammation (se under ”Beskrivning av utvalda biverkningar” och avsnitt 4.4).

Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi är oftast associerad med en förhöjning av kroppstemperaturen. En sänkning av serumkalciumnivå under normal nivå (hyperkalcemi) rapporteras mer sällan. I de flesta fall krävs ingen specifik behandling och symtomen avtar efter några timmar/dagar.

Vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och benmetastaser associerades behandlingen oftast med asteni följt av förhöjd kroppstemperatur och huvudvärk.

Biverkningar i tabellform

I tabell 1 visas biverkningar från den pivotala fas III-prövningen (behandling av tumörinducerad hyperkalcemi: 311 patienter behandlade med ibandronatsyra 2 mg eller 4 mg; förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och benmetastaser: 152 patienter behandlade med ibandronatsyra 6 mg), och från erfarenheter efter godkännandet för försäljning.

Biverkningarna visas enligt MedDRAs klassificering av organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($> 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar rapporterade vid intravenös administrering av ibandronatsyra

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Infektion	Cystit, vaginit, oral candida-infektion			
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade		Benign hudneoplasm			
Blodet och lymfsystemet		Anemi, bloddyskrasi			
Immunsystemet				Överkänslighet†, bronkospasm†, angioödem†, anafylaktisk reaktion/chock†**	Astma-exacerbation
Endokrina systemet	Parathyroidea-störning				
Metabolism och nutrition	Hypo-kalcemi**	Hypofosfatemi			
Psykiska störningar		Sömnrubbningar, oro, känslomässig instabilitet			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel, dysgeusi (smakrubbning)	Cerebro-vaskulär sjukdom, nervrots-skada, amnesi, migrän, neuralgi, hypertoni, hyperestesi, parestesi runt munnen, onormal luktförnimmelse			
Ögon	Katarakt		Okulära inflammationer†**		
Öron och balansorgan		Dövhet			

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Grenblock	Myokardiell ischemi, kardiovaskulär sjukdom, palpitationer			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Faryngit	Lungödem, väsande andningsljud (stridor)			
Magtarmkanalen	Diarré, kräkningar, dyspepsi, gastrointestinal smärta, tandpåverkan	Gastroenterit, gastrit, munsår, dysfagi, keilit			
Lever och gallvägar		Gallsten (kolelitis)			
Hud och subkutan vävnad	Hudpåverkan, ekkymos	Utslag, alopeci		Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bullös dermatit†	

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artros, myalgia, artralgi, ledbesvär, skelettsmärta		Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer†	Osteonekros i käken†**, Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning) †	Andra atypiska rörbensfrakturer än femurfrakturer
Njurar och urinvägar		Urinretention, renal cysta			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Smärta i bäckenet			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia, influensaliknande sjukdom**, perifert ödem, asteni, överdriven törst	Hypotermi			
Undersökningar	Förhöjt gamma-GT, förhöjt kreatinin	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, viktnedgång			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Skada, smärta vid injektionsstället			

**Se ytterligare information nedan.

†Identifierad efter godkännandet för försäljning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypokalcemi

Reducerad utsöndring av kalcium via njurarna kan åtföljas av en minskning av serumfosfatnivåerna, som inte föranleder terapeutiska åtgärder. Serumkalciumnivån kan sjunka till hypokalcemiska värden.

Influensaliknande sjukdom

Ett influensaliknande syndrom med feber, frossbrytningar, skelett-och/eller muskelvärksliknande smärta har inträffat. Vanligtvis krävdes ingen särskild behandling och symtomen avtog efter några timmar/dagar.

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har rapporterats, i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption såsom ibandronatsyra (se avsnitt 4.4). Fall av ONJ har rapporterats efter marknadsintroduktionen av ibandronatsyra. avsnitt

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer

Fastän patofysiologin är osäker, tyder belägg från epidemiologiska studier på en ökad risk för atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer vid långtidsbehandling med bisfosfonater mot postmenopausal osteoporos, i synnerhet vid användning i mer än tre till fem år. Den absoluta risken för atypiska subtrokantära och diafysära rörbensfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning) förblir väldigt låg.

Okulära inflammationer

Okulära inflammationer så som uveit, episklerit och sklerit har rapporterats vid användning av ibandronatsyra. I några fall upphörde dessa händelser först efter att behandlingen med ibandronatsyra hade satts ut.

Anafylaktisk reaktion/chock

Fall av anafylaktisk reaktion/chock, inkluderande fatala händelser, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

För närvarande finns ingen erfarenhet av akut förgiftning med lasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning. Eftersom både njurar och lever befanns vara målorgan i prekliniska toxicitetsstudier med höga doser, bör njur- och leverfunktion övervakas. Kliniskt relevant hypokalcemi bör korrigeras genom intravenös administrering av kalciumglukonat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA06

Ibandronatsyra tillhör gruppen bisfosfonatföreningar vilka verkar specifikt på ben. Grunden för deras selektiva verkan i benvävnad ligger i bisfosfonaternas höga affinitet för benmineral. Bisfosfonater verkar genom att inhibera osteoklasternas aktivitet, men den exakta mekanismen är fortfarande oklar.

In vivo förhindrar ibandronatsyra experimentellt inducerad nedbrytning av benvävnad, vilken orsakats av upphörd gonadfunktion, retinoider, tumörer eller tumörextrakt. Inhibering av endogen benresorption har även dokumenterats genom kinetikstudier med ⁴⁵Ca och genom frisättning av radioaktivt märkt tetracyklin som först inkorporerats i skelettet.

Vid doser avsevärt högre än de farmakologiskt effektiva doserna hade ibandronatsyra ingen effekt på benmineralisering.

Benresorption vid malign sjukdom karakteriseras av överdriven benresorption som inte balanseras av tillräcklig nybildning av ben. Ibandronatsyra inhiberar selektivt osteoklastisk aktivitet, vilket minskar benresorptionen och därigenom minskar skelettkomplikationer orsakade av den maligna sjukdomen.

Kliniska studier vid behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi

Kliniska studier på hyperkalcemi vid malignitet har visat att ibandronatsyras inhibitoriska effekt på tumörinducerad osteolys, och i synnerhet på tumörinducerad hyperkalcemi, karakteriseras av en minskning av serumkalcium och kalciumutsöndring i urinen.

I det dosområde som rekommenderas vid behandling har följande svarsfrekvenser, med respektive konfidensintervall, visats i kliniska prövningar i patienter med initialt albuminkorrigerat serumkalcium $\geq 3,0$ mmol/l efter adekvat rehydrering.

Dos av ibandronatsyra	% av patienter som svarar	90 % konfidensintervall
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Mediantiden för att uppnå normokalcemi hos dessa patienter med dessa doser var 4 till 7 dagar. Mediantiden till recidiv (förnyad höjning av albuminkorrigerat serumkalcium över 3 mmol/l) var 18 till 26 dagar.

Kliniska studier vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser ("metastasorsakade skelettskador")

Kliniska studier på patienter med bröstcancer och skelettmetastaser har påvisat en dosberoende inhibitorisk effekt på osteolys av skelettet, uttryckt med benresorptionsmarkörer, och en dosberoende effekt på skelettrelaterade händelser.

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser med ibandronatsyra 6 mg givet intravenöst undersöktes i en randomiserad, placebokontrollerad fas III-studie som pågick under 96 veckor. Kvinnliga patienter med bröstcancer och radiologiskt bekräftad skelettmetastaser randomiserades till behandling med placebo (158 patienter) eller 6 mg ibandronatsyra (154 patienter). Resultaten från studien sammanfattas nedan.

Primära effektmått

Det primära effektmåttet (endpoint) i studien var antal perioder med skelettrelaterade händelser (skeletal morbidity period rate, SMPR). Detta var ett sammansatt effektmått bestående av följande skelettrelaterade händelser (SREs) som delkomponenter:

- strålbehandling av skelett för behandling av frakturer/hotande frakturer
- kirurgiska ingrepp i skelett för behandling av frakturer
- vertebrala frakturer
- icke-vertebrala frakturer

Analysen av SMPR justerades med avseende på tid, och en eller flera händelser som uppträdde under en enstaka 12-veckorsperiod bedömdes kunna ha ett möjligt samband. För analysens skull räknades därför multipla händelser bara en gång. Resultaten från studien påvisade en signifikant fördel för intravenöst ibandronatsyra 6 mg jämfört med placebo med avseende på minskningen av antal SRE mätt med tidsjusterad SMPR ($p = 0,004$). Antalet SRE reducerades också signifikant med ibandronatsyra 6 mg och risken för en SRE reducerades med 40 % jämfört med placebo (relativ risk 0,6, $p = 0,003$). Effektnresultaten summeras i Tabell 2.

Table 2 Effektnresultat (Bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)

	Alla skelettrelaterade händelser (SREs)		
	Placebo n = 158	Ibandronatsyra 6 mg n = 154	p- värde

SMPR (per värde)	1,48	1,19	p = 0,004
Antal händelser (per patient)	3,64	2,65	p = 0,025
Relativ risk för SRE	-	0,60	p = 0,003

Sekundära effektmått

Jämfört med placebo gav intravenöst ibandronatsyra 6 mg en statistiskt signifikant förbättring avseende skelettsmärta. Smärtreduktionen låg konstant under baslinjen genom hela studien och åtföljdes av en signifikant minskad analgetikaanvändning. Jämfört med patienter som fått placebo hade ibandronatsyrabehandlade patienter en signifikant mindre försämring av livskvaliteten. En sammanfattning av resultaten av de sekundära effektmått presenteras i tabell 3.

Tabell 3 Resultat av sekundära effektmått (bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)

	Placebo n = 158	Ibandronatsyra 6 mg n = 154	p- värde
Skelettsmärta *	0,21	-0,28	p < 0,001
Analgetikaanvändning *	0,90	0,51	p = 0,083
Livskvalitet *	-45,4	-10,3	p = 0,004

* Förändring i genomsnitt från baslinjen till sista utvärdering.

Hos patienter behandlade med ibandronatsyra sågs en markant sänkning av urinmarkörer för benresorption (pyridinolin och deoxypyridinolin) och sänkningen var statistiskt signifikant jämfört med placebo.

I en studie med 130 patienter med metastaserad bröstcancer jämfördes säkerheten för ibandronatsyra infunderat under 1 timme eller 15 minuter. Ingen skillnad observerades för indikatorerna på njurfunktion. Den totala biverkningsprofilen för ibandronatsyra efter infusion på 15 minuter var överensstämmande med den kända säkerhetsprofilen för längre infusionstider och inga nya säkerhetsproblem identifierades som kunde relateras till användning av en infusionstid på 15 minuter.

En infusionstid på 15 minuter har inte studerats hos cancerpatienter med ett kreatininclearance <50 ml/min.

Pediatrika populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2)

Säkerhet och effekt av Iasibon hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter en 2 timmar lång infusion av 2, 4 och 6 mg ibandronatsyra är de farmakokinetiska parametrarna proportionella mot dosen.

Distribution

Efter initial systemexponering binder ibandronatsyra snabbt till benvävnad eller utsöndras via urinen. Hos människa är den skenbara terminala distributionsvolumen minst 90 l och av den cirkulerande dosen uppskattas ungefär 40-50 % nå benvävnaden. Proteinbindningen i human plasma är ungefär 87 % vid terapeutiska koncentrationer, och följaktligen är interaktioner med andra läkemedel på grund av bortträngning osannolik.

Biotransformering

Det finns inga belägg för att ibandronatsyra metaboliseras hos djur eller människa.

Elimination

De observerade halveringstiderna varierar beroende på dos och analysens känslighet, men generellt verkar den skenbara terminala halveringstiden vara mellan 10 och 60 timmar. Plasmanivåerna minskar dock snabbt och når 10 % av den maximala nivån inom 3 och 8 timmar efter intravenös respektive oral administrering. När ibandronatsyra administrerades intravenöst en gång var 4:e vecka under 48 veckor till patienter med metastasorsakade skelettskador observerades ingen systemisk ackumulering.

Ibandronatsyra har ett lågt totalt clearance med medelvärden på 84-160 ml/min. Renalt clearance (omkring 60 ml/min hos friska postmenopausala kvinnor) står för 50-60 % av totalt clearance och är relaterat till kreatininclearance. Skillnaden mellan skenbart totalt clearance och njurclearance anses återspegla benupptaget.

Utsöndringsvägarna av njurelimination verkar inte inkludera några kända syra- eller bastransportsystem som involverar utsöndringen av andra aktiva substanser. Dessutom inhiberar ibandronatsyra inte de huvudsakliga humana P450 isoenzymerna i levern och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor.

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Kön

Ibandronatsyrans biotillgänglighet och farmakokinetik är likartad hos män och kvinnor.

Ras

Det finns inget belägg för någon kliniskt relevant interetnisk skillnad mellan ibandronatsyrans disposition hos asiater och kaukasier. Det finns endast mycket få tillgängliga data på patienter med afrikanskt ursprung.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Exponering av ibandronatsyra hos patienter med varierande grader av nedsatt njurfunktion är relaterat till kreatininclearance (CL_{kr}). Hos personer med grav njurfunktionsnedsättning (medelvärde för uppskattat CL_{kr} = 21,2 ml/min) ökade medelvärdet för dosjusterat AUC_{0-24 tim} med 110 % jämfört med friska försökspersoner. Efter en intravenöst administrerad dos på 6 mg (15 minuters infusion) i den kliniska farmakologistudien WP18551, ökade medelvärdet för AUC₀₋₂₄ med 14 % respektive 86 % hos försökspersoner med mild (uppskattat medelvärde för CL_{kr} = 68,1 ml/min) respektive måttligt (uppskattat medelvärde för CL_{kr} = 41,2 ml/min) nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga (uppskattat medelvärde för CL_{kr} = 120 ml/min). Medelvärdet för C_{max} ökade inte hos patienter med mild nedsatt njurfunktion och ökade med 12 % hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. För patienter med mild njurfunktionsnedsättning (CL_{kr} ≥ 50 och < 80 ml/min) behövs ingen dosanpassning. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (CL_{kr} ≥ 30 och < 50 ml/min) eller grav njurfunktionsnedsättning (CL_{kr} < 30 ml/min) rekommenderas dosanpassning vid förebyggande behandling av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

Det finns inga farmakokinetiska uppgifter för ibandronatsyra hos patienter med nedsatt leverfunktion. Levern spelar ingen signifikant roll vid clearance av ibandronatsyra, eftersom syran inte metaboliseras utan avlägsnas genom utsöndring via njurarna och genom benupptag. Därför är dosjustering inte nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom proteinbindningen av ibandronatsyra är ungefär 87 % vid terapeutiska koncentrationer, är det dessutom osannolikt att hypoproteinemi vid svår leversjukdom leder till kliniskt signifikanta öknings av fri plasmakoncentration.

Äldre personer (se avsnitt 4.2)

I en multivariatanalys fann man att ålder inte var en oberoende faktor för de studerade farmakokinetiska parametrarna. Eftersom njurfunktionen försämras med åldern, är det endast denna faktor som måste beaktas (se avsnittet om nedsatt njurfunktion).

Pediatrisk populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.1)

Det finns inga tillgängliga uppgifter avseende användningen av Iasibon på patienter under 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i prekliniska studier sågs endast vid exponeringar avsevärt högre än maximal klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Liksom för andra bisfosfonater har man funnit att njuren är det primära målgorganet för systemisk toxicitet.

Mutagenicitet/karcinogenicitet:

Inga tecken på karcinogena effekter har observerats. Genotoxicitetstester gav inga belägg för någon genetisk aktivitet hos ibandronatsyra.

Reproduktionstoxicitet:

Det fanns inga tecken på någon direkt fostertoxicitet eller teratogen effekt av ibandronatsyra hos intravenöst behandlade råttor och kaniner. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering bestod effekterna på fertiliteten av ökade preimplantationsförluster vid dosnivåer på 1 mg/kg/dag och högre. I reproduktionsstudier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra antalet spermier vid doser på 0,3 och 1 mg/kg/dag och minskade fertiliteten hos hannar vid 1 mg/kg/dag och hos honor vid 1,2 mg/kg/dag. De biverkningar som sågs i reproduktionstoxikologiska studier på råttor, var de som förväntades med denna läkemedelsgrupp (bisfosfonater). Dessa inkluderar ett minskat antal implantationsställen, försvårad naturlig förlossning (dystoki), en ökning i visceral variationer (uretärt njurbäckensyndrom) och tandmissbildningar på F1-avkomman hos råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Ättiksyra, koncentrerad
Natriumacetattrihydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

För att undvika eventuella oförenligheter ska Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning, endast spädas med isoton natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning.

Iasibon ska inte blandas med kalciuminnehållande lösningar.

6.3 Hållbarhet

5 år

Efter spädning: 24 timmar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar innan spädning.

Efter spädning: Förvaras vid 2 °C-8 °C (i kylskåp).

. Av mikrobiologiska skäl bör färdigblandad produkt användas omedelbart. Om så inte sker är

förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8 °C, om inte blandningen skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Iasibon 2 mg tillhandahålls som förpackningar med 1 ampull (4 ml typ I-glasampull).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.
Utsläpp av läkemedel i miljön ska minimeras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/659/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 21 januari 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 30 september 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Iasibon 6 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med 6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 6 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Iasibon är indicerat till vuxna för:

- Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, skelettkomplikationer som kräver strålning eller kirurgi) hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser
- Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi med eller utan metastaser.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Iasibon bör endast initieras av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser ("metastasorsakade skelettskador")

Den rekommenderade dosen för förebyggande av skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser är 6 mg injicerat intravenöst var 3:e till 4:e vecka. Dosen ska ges som en infusion under åtminstone 15 minuter.

En kortare infusionstid (dvs. 15 minuter) ska bara användas till patienter med normal njurfunktion eller milt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data för användning av en kortare infusionstid hos patienter med kreatininclearance mindre än 50 ml/min. Förskrivare bör studera avsnittet *Patienter med nedsatt njurfunktion* (se avsnitt 4.2) för att få doserings- och administreringsrekommendationer för denna patientgrupp.

Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi

Före behandling med Iasibon skall patienten rehydreras adekvat med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. Hyperkalcemins svårighetsgrad såväl som tumörtyp skall tas i beaktande. Patienter med osteolytiska benmetastaser kräver i allmänhet lägre doser än patienter med humoral hyperkalcemi. Hos de flesta patienter med allvarlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium* ≥ 3 mmol/l eller ≥ 12 mg/dl) är en engångsdos på 4 mg tillräcklig. Hos patienter med måttlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium < 3 mmol/l eller < 12 mg/dl) är 2 mg en

effektiv dos. Den högsta dosen som användes i kliniska prövningar var 6 mg men denna dos ger inga ytterligare fördelar vad gäller effekt.

* Notera att koncentrationerna av albuminkorrigerat serumkalcium beräknas enligt följande:

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

eller

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

För att konvertera albuminkorrigerat serumkalcium i mmol/l till mg/dl multiplicera med 4.

Vanligtvis kan en förhöjd serumkalciumnivå sänkas till normal nivå inom 7 dagar. Mediantiden till återfall (förnyad ökning av serumalbuminkorrigerat serumkalcium mer än 3 mmol/l) var 18-19 dagar med doser på 2 mg och 4 mg. Mediantiden till återfall var 26 dagar med en dos på 6 mg.

Ett begränsat antal patienter (50 patienter) har fått en andra infusion för hyperkalcemi. Upprepad behandling kan övervägas vid recidiverande hyperkalcemi eller vid otillräcklig effekt.

Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning ska administreras som en intravenös infusion under 2 timmar.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med mild njurfunktionsnedsättning (CL_{kr} ≥ 50 och < 80 ml/min) behövs ingen dosanpassning. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (CL_{kr} ≥ 30 och < 50 ml/min) eller grav njurfunktionsnedsättning (CL_{kr} < 30 ml/min) bör följande doseringsrekommendationer följas vid förebyggande behandling av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser (se avsnitt 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dos	Infusionsvolym ¹ och tid ²
≥ 50 CL _{kr} < 80	6 mg (6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	100 ml på 15 minuter
≥ 30 CL _{kr} < 50	4 mg (4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme
< 30	2 mg (2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme

¹ 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning

² Administrering var 3:e till 4:e vecka

En infusionstid på 15 minuter har inte studerats hos cancerpatienter med CL_{kr} < 50 ml/min.

Äldre personer (> 65 år)

Ingen dosjustering krävs. (se avsnitt 5.2).

Pediatriska populationen

Säkerhet och effekt av Iasibon hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1 och avsnitt 5.2)..

Administreringssätt

För intravenös administrering.

Innehållet i injektionsflaskan ska användas enligt följande:

- Förebyggande av skelettrelaterade händelser – löses i 100 ml isoton natriumkloridlösning eller 100 ml 5 % glukoslösning och infunderas under minst 15 minuter. Se även doseringsavsnittet ovan för patienter med nedsatt njurfunktion.
- Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi – löses i 500 ml isoton natriumkloridlösning eller 500 ml 5 % glukoslösning och infunderas under 2 timmar.

Endast för engångsbruk. Endast klar lösning utan partiklar ska användas.

Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning ska ges som intravenös infusion.

Försiktighet måste iaktas så att Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning inte administreras via intraarteriell eller extravasal administrering eftersom detta kan leda till vävnadsskador.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hypokalcemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med störningar av skelett- och mineralmetabolismen

Hypokalcemi och andra störningar av skelett- och mineralmetabolismen bör behandlas effektivt innan behandling av metastasorsakade skelettskador med Iasibon påbörjas.

Det är viktigt att alla patienter har ett tillräckligt intag av kalcium och vitamin D. Patienter bör få tillägg av kalcium och/eller D-vitamin om kostintaget är otillräckligt.

Anafylaktisk reaktion/chock

Fall av anafylaktisk reaktion/chock, inkluderande fatala händelser, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

Adekvat medicinskt stöd och övervakningsmetoder ska finnas till hands vid administrering av Iasibon intravenös injektion. Om anafylaktiska reaktioner eller andra allvarliga överkänslighetsreaktioner/allergiska reaktioner inträffar ska injektionen omedelbart avbrytas och lämplig behandling sättas in.

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken (ONJ) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsintroduktionen hos patienter som fått ibandronat för onkologiska indikationer (se avsnitt 4.8)

Start av behandling eller ny behandlingsomgång bör senareläggas hos patienter med oläkta öppna mjukdellesioner i munnen.

En tandundersökning med förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med Iasibon påbörjas hos patienter med samtidiga riskfaktorer.

Följande riskfaktorer bör beaktas vid bedömning av patientens risk att utveckla ONJ:

- Potensen av läkemedlet som hämmar benresorptionen (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk vid parenteral administrering) och kumulativ dos av benresorptionsbehandling
- Cancer, komorbida tillstånd (t.ex. anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling av huvud och hals
- Dålig munhygien, parodontal sjukdom, dåligt passande tandprotes, tidigare tandsjukdomar, invasiva tandingrepp t.ex. tandextraktioner.

Alla patienter bör uppmuntras att hålla god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och

omedelbart rapportera eventuella orala symtom såsom tandlossning, smärta eller svullnad, eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med Iasibon. Under behandling bör invasiva tandingrepp endast utföras efter noggrant övervägande och undvikas i nära anslutning till administrering av Iasibon.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör utarbetas i nära samarbete mellan den behandlande läkaren och en tandläkare eller käkkirurg med expertis om ONJ. Tillfälligt behandlingsuppehåll med Iasibon bör övervägas till dess att tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer om möjligt har begränsats.

Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats.

Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur (se avsnitt 4.8).

Andra atypiska rörbensfrakturer

Atypiska rörbensfrakturer som t.ex. på armbågsbenet (ulna) eller skenbenet (tibia) har också rapporterats hos patienter som behandlats under lång tid. Liksom för atypiska femurfrakturer inträffar dessa frakturer efter minimalt eller inget trauma, och vissa patienter upplever smärta före fullbordad fraktur. Vid fraktur på armbågsbenet kan det vara förenat med upprepad belastning i samband med långvarig användning av gånghjälpmedel (se avsnitt 4.8).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Kliniska studier har inte gett några belägg för att långtidsbehandling med Iasibon försämrar njurfunktionen. Dock rekommenderas att njurfunktion, serumkalций, fosfat och magnesiumnivåer kontrolleras hos patienter som behandlas med Iasibon. (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Då kliniska data saknas kan dosrekommendationer ej ges för patienter med allvarlig leverinsufficiens. (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt hjärtfunktion

Övervätskning bör undvikas hos patienter med risk för hjärtsvikt.

Patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater.

Hjälpämnen med känd effekt

Iasibon innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ampull, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabola interaktioner anses inte troliga då ibandronatsyra inte hämmar de huvudsakliga humana P450 isoenzymerna i levern och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor (se avsnitt 5.2). Ibandronatsyra elimineras enbart genom renal utsöndring och genomgår ingen biotransformering

Försiktighet tillrådes när bisfosfonater ges tillsammans med aminoglykosider, då båda substanserna kan ge långvarig sänkning av serumkalciumnivåerna. Man bör också vara uppmärksam på eventuell samtidig förekomst av hypomagnesemi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckligt med data avseende behandling av gravida kvinnor med ibandronatsyra. Studier på råttor har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. Iasibon ska därför inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om ibandronatsyra passerar över i bröstmjolk. Studier på lakterande råttor har visat på låga nivåer av ibandronatsyra i mjölken efter intravenös administrering. Iasibon ska inte användas vid amning.

Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av ibandronatsyra hos människa. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten. I studier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten vid höga dagliga doser (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mot bakgrund av den farmakodynamiska och farmakokinetiska profilen och rapporterade biverkningar, förväntas att Iasibon har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste rapporterade biverkningarna är anafylaktisk reaktion/chock, atypiska femurfrakturer, osteonekros i käken och okulär inflammation (se under ”Beskrivning av utvalda biverkningar” och avsnitt 4.4).

Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi är oftast associerad med en förhöjning av kroppstemperaturen. En sänkning av serumkalciumnivå under normal nivå (hyperkalcemi) rapporteras mer sällan. I de flesta fall krävs ingen specifik behandling och symtomen avtar efter några timmar/dagar.

Vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och benmetastaser associerades behandlingen oftast med asteni följt av förhöjd kroppstemperatur och huvudvärk.

Biverkningar i tabellform

I tabell 1 visas biverkningar från den pivotala fas III-prövningen (behandling av tumörinducerad hyperkalcemi: 311 patienter behandlade med ibandronatsyra 2 mg eller 4 mg; förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och benmetastaser: 152 patienter behandlade med ibandronatsyra 6 mg), och från erfarenheter efter godkännandet för försäljning.

Biverkningarna visas enligt MedDRAs klassificering av organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga (>1/10), vanliga (≥

1/100 till < 1/10), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000) ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar rapporterade vid intravenös administrering av ibandronatsyra

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Infektion	Cystit, vaginit, oral candida-infektion			
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade		Benign hudneoplasm			
Blodet och lymfsystemet		Anemi, bloddyskrasi			
Immunsystemet				Överkänslighet†, bronkospasm†, angioödem†, anafylaktisk reaktion/chock†**	Astma-exacerbation
Endokrina systemet	Parathyroidea-störning				
Metabolism och nutrition	Hypo-kalcemi**	Hypofosfatemi			
Psykiska störningar		Sömnrubbingar, oro, känslomässig instabilitet			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel, dysgeusi (smakrubbing)	Cerebrovaskulär sjukdom, nervrots-skada, amnesi, migrän, neuralgi, hypertoni, hyperestesi, parestesi runt munnen, onormal luktförnimmelse			
Ögon	Katarakt		Okulära inflammationer†**		
Öron och balansorgan		Dövhet			
Hjärtat	Grenblock	Myokardiell ischemi, kardiovaskulär sjukdom, palpitationer			

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Faryngit	Lungödem, väsande andningsljud (stridor)			
Magtarmkanalen	Diarré, kräkningar, dyspepsi, gastrointestinal smärta, tandpåverkan	Gastroenterit, gastrit, munsår, dysfagi, keilit			
Lever och gallvägar		Gallsten (kolelitis)			
Hud och subkutan vävnad	Hudpåverkan, ekkymos	Utslag, alopeci		Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bullös dermatit†	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artros, myalgi, artralgi, ledbesvär, skelettsmärta		Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer†	Osteonekros i käken†**, Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning) †	Andra atypiska rörbensfrakturer än femurfrakturer
Njurar och urinvägar		Urinretention, renal cysta			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Smärta i bäckenet			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia, influensaliknande sjukdom**, perifert ödem, asteni, överdriven törst	Hypotermi			
Undersökningar	Förhöjt gamma-GT, förhöjt kreatinin	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, viktnedgång			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Skada, smärta vid injektionsstället			

**Se ytterligare information nedan.

†Identifierad efter godkännandet för försäljning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypokalcemi

Reducerad utsöndring av kalcium via njurarna kan åtföljas av en minskning av serumfosfatnivåerna, som inte föranleder terapeutiska åtgärder. Serumkalciumnivån kan sjunka till hypokalcemiska värden.

Influensaliknande sjukdom

Ett influensaliknande syndrom med feber, frossbrytningar, skelett-och/eller muskelvärksliknande smärta har inträffat. Vanligtvis krävdes ingen särskild behandling och symtomen avtog efter några timmar/dagar.

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har rapporterats, i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption såsom ibandronatsyra (se avsnitt 4.4). Fall av ONJ har rapporterats efter marknadsintroduktionen av ibandronatsyra. avsnitt

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer

Fastän patofysiologin är osäker, tyder belegg från epidemiologiska studier på en ökad risk för atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer vid långtidsbehandling med bisfosfonater mot postmenopausal osteoporos, i synnerhet vid användning i mer än tre till fem år. Den absoluta risken för atypiska subtrokantära och diafysära rörbensfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning) förblir väldigt låg.

Okulära inflammationer

Okulära inflammationer så som uveit, episklerit och sklerit har rapporterats vid användning av ibandronatsyra. I några fall upphörde dessa händelser först efter att behandlingen med ibandronatsyra hade satts ut.

Anafylaktisk reaktion/chock

Fall av anafylaktisk reaktion/chock, inkluderande fatala händelser, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

För närvarande finns ingen erfarenhet av akut förgiftning med lasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning. Eftersom både njurar och lever befanns vara målorgan i prekliniska toxicitetsstudier med höga doser, bör njur- och leverfunktion övervakas. Kliniskt relevant hypokalcemi bör korrigeras genom intravenös administrering av kalciumglukonat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA06

Ibandronatsyra tillhör gruppen bisfosfonatföreningar vilka verkar specifikt på ben. Grunden för deras selektiva verkan i benvävnad ligger i bisfosfonaternas höga affinitet för benmineral. Bisfosfonater verkar genom att inhibera osteoklasternas aktivitet, men den exakta mekanismen är fortfarande oklar.

In vivo förhindrar ibandronatsyra experimentellt inducerad nedbrytning av benvävnad, vilken orsakats av upphörd gonadfunktion, retinoider, tumörer eller tumörextrakt. Inhibering av endogen benresorption har även dokumenterats genom kinetikstudier med ⁴⁵Ca och genom frisättning av radioaktivt märkt tetracyklin som först inkorporerats i skelettet.

Vid doser avsevärt högre än de farmakologiskt effektiva doserna hade ibandronatsyra ingen effekt på benmineralisering.

Benresorption vid malign sjukdom karakteriseras av överdriven benresorption som inte balanseras av tillräcklig nybildning av ben. Ibandronatsyra inhiberar selektivt osteoklastisk aktivitet, vilket minskar benresorptionen och därigenom minskar skelettkomplikationer orsakade av den maligna sjukdomen.

Kliniska studier vid behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi

Kliniska studier på hyperkalcemi vid malignitet har visat att ibandronatsyras inhibitoriska effekt på tumörinducerad osteolys, och i synnerhet på tumörinducerad hyperkalcemi, karakteriseras av en minskning av serumkalcium och kalciumutsöndring i urinen.

I det dosområde som rekommenderas vid behandling har följande svarsfrekvenser, med respektive konfidensintervall, visats i kliniska prövningar i patienter med initialt albuminkorrigerat serumkalcium $\geq 3,0$ mmol/l efter adekvat rehydrering.

Dos av ibandronatsyra	% av patienter som svarar	90 % konfidensintervall
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Mediantiden för att uppnå normokalcemi hos dessa patienter med dessa doser var 4 till 7 dagar. Mediantiden till recidiv (förnyad höjning av albuminkorrigerat serumkalcium över 3 mmol/l) var 18 till 26 dagar.

Kliniska studier vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser ("metastasorsakade skelettskador")

Kliniska studier på patienter med bröstcancer och skelettmetastaser har påvisat en dosberoende inhibitorisk effekt på osteolys av skelettet, uttryckt med benresorptionsmarkörer, och en dosberoende effekt på skelettrelaterade händelser.

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser med ibandronatsyra 6 mg givet intravenöst undersöktes i en randomiserad, placebokontrollerad fas III-studie som pågick under 96 veckor. Kvinnliga patienter med bröstcancer och radiologiskt bekräftad skelettmetastaser randomiserades till behandling med placebo (158 patienter) eller 6 mg ibandronatsyra (154 patienter). Resultaten från studien sammanfattas nedan.

Primära effektmått

Det primära effektmåttet (endpoint) i studien var antal perioder med skelettrelaterade händelser (skeletal morbidity period rate, SMPR). Detta var ett sammansatt effektmått bestående av följande skelettrelaterade händelser (SREs) som delkomponenter:

- strålbehandling av skelett för behandling av frakturer/hotande frakturer
- kirurgiska ingrepp i skelett för behandling av frakturer
- vertebrala frakturer
- icke-vertebrala frakturer

Analysen av SMPR justerades med avseende på tid, och en eller flera händelser som uppträdde under en enstaka 12-veckorsperiod bedömdes kunna ha ett möjligt samband. För analysens skull räknades

därför multipla händelser bara en gång. Resultaten från studien påvisade en signifikant fördel för intravenöst ibandronatsyra 6 mg jämfört med placebo med avseende på minskningen av antal SRE mätt med tidsjusterad SMPR ($p = 0,004$). Antalet SRE reducerades också signifikant med ibandronatsyra 6 mg och risken för en SRE reducerades med 40 % jämfört med placebo (relativ risk 0,6, $p = 0,003$). Effektergebnaten summeras i Tabell 2.

Table 2 Effektergebnat (Bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)

	Alla skelettrelaterade händelser (SREs)		
	Placebo n = 158	Ibandronatsyra 6 mg n = 154	p- värde
SMPR (per värde)	1,48	1,19	$p = 0,004$
Antal händelser (per patient)	3,64	2,65	$p = 0,025$
Relativ risk för SRE	-	0,60	$p = 0,003$

Sekundära effektmått

Jämfört med placebo gav intravenöst ibandronatsyra 6 mg en statistiskt signifikant förbättring avseende skelettsmärtor. Smärtreduktionen låg konstant under baslinjen genom hela studien och åtföljdes av en signifikant minskad analgetikaanvändning. Jämfört med patienter som fått placebo hade ibandronatsyrabehandlade patienter en signifikant mindre försämring av livskvaliteten. En sammanfattning av resultaten av de sekundära effektmåten presenteras i tabell 3.

Tabell 3 Resultat av sekundära effektmått (bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)

	Placebo n = 158	Ibandronatsyra 6 mg n = 154	p- värde
Skelettsmärtor *	0,21	-0,28	$p < 0,001$
Analgetikaanvändning *	0,90	0,51	$p = 0,083$
Livskvalitet *	-45,4	-10,3	$p = 0,004$

* Förändring i genomsnitt från baslinjen till sista utvärdering.

Hos patienter behandlade med ibandronatsyra sågs en markant sänkning av urinmarkörer för benresorption (pyridinolin och deoxypyridinolin) och sänkningen var statistiskt signifikant jämfört med placebo.

I en studie med 130 patienter med metastaserad bröstcancer jämfördes säkerheten för ibandronatsyra infunderat under 1 timme eller 15 minuter. Ingen skillnad observerades för indikatorerna på njurfunktion. Den totala biverkningsprofilen för ibandronatsyra efter infusion på 15 minuter var överensstämmande med den kända säkerhetsprofilen för längre infusionstider och inga nya säkerhetsproblem identifierades som kunde relateras till användning av en infusionstid på 15 minuter.

En infusionstid på 15 minuter har inte studerats hos cancerpatienter med ett kreatininclearance < 50 ml/min.

Pediatriska populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2)

Säkerhet och effekt av Iasibon hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter en 2 timmar lång infusion av 2, 4 och 6 mg ibandronatsyra är de farmakokinetiska parametrarna proportionella mot dosen.

Distribution

Efter initial systemexponering binder ibandronatsyra snabbt till benvävnad eller utsöndras via urinen. Hos människa är den skenbara terminala distributionsvolumen minst 90 l och av den cirkulerande dosen uppskattas ungefär 40-50 % nå benvävnaden. Proteinbindningen i human plasma är ungefär 87 % vid terapeutiska koncentrationer, och följaktligen är interaktioner med andra läkemedel på grund av bortträngning osannolik.

Biotransformering

Det finns inga belägg för att ibandronatsyra metaboliseras hos djur eller människa.

Elimination

De observerade halveringstiderna varierar beroende på dos och analysens känslighet, men generellt verkar den skenbara terminala halveringstiden vara mellan 10 och 60 timmar. Plasmanivåerna minskar dock snabbt och når 10 % av den maximala nivån inom 3 och 8 timmar efter intravenös respektive oral administrering. När ibandronatsyra administrerades intravenöst en gång var 4:e vecka under 48 veckor till patienter med metastasorsakade skelettskador observerades ingen systemisk ackumulering.

Ibandronatsyra har ett lågt totalt clearance med medelvärden på 84-160 ml/min. Renalt clearance (omkring 60 ml/min hos friska postmenopausala kvinnor) står för 50-60 % av totalt clearance och är relaterat till kreatininclearance. Skillnaden mellan skenbart totalt clearance och njurclearance anses återspegla benupptaget.

Utsöndringsvägarna av njurelimination verkar inte inkludera några kända syra- eller bastransportsystem som involverar utsöndringen av andra aktiva substanser. Dessutom inhiberar ibandronatsyra inte de huvudsakliga humana P450 isoenzymerna i levern och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor.

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Kön

Ibandronatsyrans biotillgänglighet och farmakokinetik är likartad hos män och kvinnor.

Ras

Det finns inget belägg för någon kliniskt relevant interetnisk skillnad mellan ibandronatsyrans disposition hos asiater och kaukasier. Det finns endast mycket få tillgängliga data på patienter med afrikanskt ursprung.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Exponering av ibandronatsyra hos patienter med varierande grader av nedsatt njurfunktion är relaterat till kreatininclearance (CL_{kr}). Hos personer med grav njurfunktionsnedsättning (medelvärde för uppskattat CL_{kr} = 21,2 ml/min) ökade medelvärdet för dosjusterat AUC_{0-24 tim} med 110 % jämfört med friska försökspersoner. Efter en intravenöst administrerad dos på 6 mg (15 minuters infusion) i den kliniska farmakologistudien WP18551, ökade medelvärdet för AUC₀₋₂₄ med 14 % respektive 86 % hos försökspersoner med mildt (uppskattat medelvärde för CL_{kr} = 68,1 ml/min) respektive måttligt (uppskattat medelvärde för CL_{kr} = 41,2 ml/min) nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga (uppskattat medelvärde för CL_{kr} = 120 ml/min). Medelvärdet för C_{max} ökade inte hos patienter med mildt nedsatt njurfunktion och ökade med 12 % hos patienter med måttligt

nedsatt njurfunktion. För patienter med mild njurfunktionsnedsättning ($CL_{kr} \geq 50$ och < 80 ml/min) behövs ingen dosanpassning. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning ($CL_{kr} \geq 30$ och < 50 ml/min) eller grav njurfunktionsnedsättning ($CL_{kr} < 30$ ml/min) rekommenderas dosanpassning vid förebyggande behandling av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

Det finns inga farmakokinetiska uppgifter för ibandronatsyra hos patienter med nedsatt leverfunktion. Levern spelar ingen signifikant roll vid clearance av ibandronatsyra, eftersom syran inte metaboliseras utan avlägsnas genom utsöndring via njurarna och genom benupptag. Därför är dosjustering inte nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom proteinbindningen av ibandronatsyra är ungefär 87 % vid terapeutiska koncentrationer, är det dessutom osannolikt att hypoproteinemi vid svår leversjukdom leder till kliniskt signifikanta öknings av fri plasmakoncentration.

Äldre personer (se avsnitt 4.2)

I en multivariatanalys fann man att ålder inte var en oberoende faktor för de studerade farmakokinetiska parametrarna. Eftersom njurfunktionen försämras med åldern, är det endast denna faktor som måste beaktas (se avsnittet om nedsatt njurfunktion).

Pediatrisk populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.1)

Det finns inga tillgängliga uppgifter avseende användningen av Iasibon på patienter under 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i prekliniska studier sågs endast vid exponeringar avsevärt högre än maximal klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Liksom för andra bisfosfonater har man funnit att njuren är det primära målorganet för systemisk toxicitet.

Mutagenicitet/karcinogenicitet:

Inga tecken på karcinogena effekter har observerats. Genotoxicitetstester gav inga belägg för någon genetisk aktivitet hos ibandronatsyra.

Reproduktionstoxicitet:

Det fanns inga tecken på någon direkt fostertoxicitet eller teratogen effekt av ibandronatsyra hos intravenöst behandlade råttor och kaniner. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering bestod effekterna på fertiliteten av ökade preimplantationsförluster vid dosnivåer på 1 mg/kg/dag och högre. I reproduktionsstudier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra antalet spermier vid doser på 0,3 och 1 mg/kg/dag och minskade fertiliteten hos hannar vid 1 mg/kg/dag och hos honor vid 1,2 mg/kg/dag. De biverkningar som sågs i reproduktionstoxikologiska studier på råttor, var de som förväntades med denna läkemedelsgrupp (bisfosfonater). Dessa inkluderar ett minskat antal implantationsställen, försvårad naturlig förlossning (dystoki), en ökning i visceral variationer (uretärt njurbäckensyndrom) och tandmissbildningar på F1-avkomman hos råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Ättiksyra, koncentrerad
Natriumacetattrihydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

För att undvika eventuella oförenligheter ska Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning, endast spädas med isoton natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning.

Iasibon ska inte blandas med kalciuminnehållande lösningar.

6.3 Hållbarhet

5 år

Efter spädning: 24 timmar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar innan spädning.

Efter spädning: Förvaras vid 2°C - 8°C (i kylskåp).

Av mikrobiologiska skäl bör färdigblandad produkt användas omedelbart. Om så inte sker är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8°C, om inte blandningen skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Iasibon 6 mg tillhandahålls som förpackningar med 1, 5 och 10 injektionsflaskor (9 ml typ I-glas injektionsflaska med en gummipropp av bromobutyl).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Utsläpp av läkemedel i miljön ska minimeras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/659/005

EU/1/10/659/006

EU/1/10/659/007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 21 januari 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 30 september 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Iasibon 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

Innehåller 0.86 mg laktos (som laktosmonohydrat) .

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

Vita runda bikonvexa tabletter

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Iasibon är indicerat till vuxna vid förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, skelettkomplikationer som kräver strålning eller kirurgi) hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Iasibon bör endast initieras av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Rekommenderad dos är en 50 mg filmdragerad tablett per dag.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild njurfunktionsnedsättning ($CL_{kr} \geq 50$ och < 80 ml/min).

För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning ($CL_{kr} \geq 30$ och < 50 ml/min) rekommenderas en dosjustering till en 50 mg filmdragerad tablett varannan dag (se avsnitt 5.2)

För patienter med grav njurfunktionsnedsättning ($CL_{kr} < 30$ ml/min) är rekommenderad dos en 50 mg filmdragerad tablett en gång i veckan. Se doseringsinstruktioner ovan.

Äldre personer (> 65 år)

Ingen dosjustering är nödvändig. (se avsnitt 5.2).

Pediatriska populationen

Säkerhet och effekt av Iasibon hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringssätt

För oral användning.

Iasibon skall tas efter en natts fasta (på minst 6 timmar) och före dagens första måltid eller dryck. Läkemedel och kosttillskott (inklusive kalcium) ska likaledes undvikas före intag av Iasibon. Fastan ska fortsätta åtminstone 30 minuter efter tablettintaget. Vatten får intas när som helst under behandlingen med Iasibon (se avsnitt 4.5). Vatten med en hög kalciumkoncentration ska inte användas. Om det finns misstanke om eventuella höga kalciumhalter i kranvattnet (hårt vatten), rekommenderas att buteljerat vatten med lågt mineralinnehåll används..

- Tabletten skall sväljas hel med ett glas vatten (180 – 240 ml) medan patienten står eller sitter i upprätt läge.
- Patienten får inte ligga ner inom 60 minuter efter intag av Iasibon.
- Patienten får inte tugga, suga på eller krossa tabletten på grund av risk för sår i munhåla/svalg (orofaryngeal ulceration).
- Vatten är den enda dryck som får intas tillsammans med Iasibon.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot ibandronatsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hypokalcemi
- Abnormaliteter i esofagus som kan försena esofagustömning som striktur eller akalasi
- Oförmåga att stå eller sitta upprätt i minst 60 minuter

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med störningar av skelett- och mineralmetabolismen

Hypokalcemi och andra störningar av skelett- och mineralmetabolismen bör behandlas effektivt innan behandling med Iasibon påbörjas. Det är viktigt att alla patienter har ett tillräckligt intag av kalcium och vitamin D. Patienter bör få tillägg av kalcium och/eller D-vitamin om kostintaget är otillräckligt.

Gastrointestinal irritation

Oralt administrerade bisfosfonater kan orsaka lokal irritation av den övre gastrointestinala slemhinnan. På grund av dessa eventuellt irriterande effekter och en risk för försämring av den underliggande sjukdomen ska försiktighet iakttas då Iasibon ges till patienter med aktiva övre gastrointestinala problem (t ex känd Barretts esofagus, dysfagi, andra esofagala sjukdomar, gastrit, duodenit eller ulcus).

Biverkningar som esofagit, esofagal ulcus, esofagala erosioner, i vissa fall allvarliga och som kräver sjukhusvård, i sällsynta fall med blödning eller följt av esofagusstriktur eller perforation har rapporterats hos patienter som får behandling med bisfosfonater oralt. Risken för allvarliga esofagusbiverkningar verkar vara större hos patienter som inte följer dosinstruktionen och/eller som fortsätter att ta orala bisfosfonater efter att symtom som tyder på esofagal irritation utvecklats. Patienterna ska visa särskild uppmärksamhet på och kunna följa doseringsinstruktionerna (se avsnitt 4.2).

Läkare bör vara uppmärksamma på tecken eller symtom på eventuell esofagusreaktion under behandling. Patienterna bör instrueras att sluta ta Iasibon och söka läkarvård om de utvecklar dysfagi, odynofagi, retrosternal smärta eller ny eller förvärrad halsbränna.

Medan ingen ökad risk observerades i kontrollerade kliniska studier har det förekommit rapporter efter marknadsintroduktionen med sår i ventrikeln och duodenum vid användning av orala bisfosfonater, där vissa var allvarliga och med komplikationer.

Acetylsalisylsyra och NSAID-preparat

Eftersom acetylsalisylsyra, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) och bisfosfonater har förknippats med gastrointestinal irritation ska försiktighet iakttas vid samtidig administrering.

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken (ONJ) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsintroduktionen hos patienter som fått ibandronat för onkologiska indikationer (se avsnitt 4.8).

Start av behandling eller ny behandlingsomgång bör senareläggas hos patienter med oläkta öppna mjukdelslesioner i munnen.

En tandundersökning med förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med Iasibon påbörjas hos patienter med samtidiga riskfaktorer.

Följande riskfaktorer bör beaktas vid bedömning av patientens risk att utveckla ONJ:

- Potensen av läkemedlet som hämmar benresorptionen (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk vid parenteral administrering) och kumulativ dos av benresorptionsbehandling
- Cancer, komorbida tillstånd (t.ex. anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling av huvud och hals
- Dålig munhygien, parodontal sjukdom, dåligt passande tandprotes, tidigare tandsjukdomar, invasiva tandingrepp t.ex. tandextraktioner.

Alla patienter bör uppmuntras att hålla god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och omedelbart rapportera eventuella orala symtom såsom tandlossning, smärta eller svullnad, eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med Iasibon. Under behandling bör invasiva tandingrepp endast utföras efter noggrant övervägande och undvikas i nära anslutning till administrering av Iasibon.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör utarbetas i nära samarbete mellan den behandlande läkaren och en tandläkare eller käkkirurg med expertis om ONJ. Tillfälligt behandlingsuppehåll med Iasibon bör övervägas till dess att tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer om möjligt har begränsats.

Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller lumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats.

Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller lumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur (se avsnitt 4.8).

Andra atypiska rörbensfrakturer

Atypiska rörbensfrakturer som t.ex. på armbågsbenet (ulna) eller skenbenet (tibia) har också rapporterats hos patienter som behandlats under lång tid. Liksom för atypiska femurfrakturer inträffar dessa frakturer efter minimalt eller inget trauma, och vissa patienter upplever smärta före fullbordad fraktur. Vid fraktur på armbågsbenet kan det vara förenat med upprepade belastning i samband med långvarig användning av gånghjälpmedel (se avsnitt 4.8).

Njurfunktion

Kliniska studier har inte gett några belägg för att långtidsbehandling med Iasibon försämrar njurfunktionen. Dock rekommenderas att njurfunktion, serumkalcium, fosfat och magnesiumnivåer kontrolleras hos patienter som behandlas med Iasibon.

Sällsynta ärftliga problem

Iasibon tabletter innehåller laktos och skall inte ges till patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller malabsorption av glukos-galaktos.

Patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel-födoämnesinteraktion

Produkter som innehåller kalcium eller andra multivalenta katjoner (såsom aluminium, magnesium, järn), inklusive mjölk och mat, påverkar troligen absorptionen av Iasibon tabletter. Efter oral administrering måste därför intaget av sådana produkter, inklusive mat, undvikas under minst 30 minuter.

Biotillgängligheten reducerades med ungefär 75 % när Iasibon tabletter gavs 2 timmar efter en standardmåltid. Därför rekommenderas att tabletterna intas efter en natts fasta (på minst 6 timmar) och att fastan fortsätter under minst 30 minuter efter dosintaget (se avsnitt 4.2).

Interaktion med andra läkemedel

Metabola interaktioner anses inte troliga då ibandronatsyra inte hämmar de huvudsakliga humana P450 isoenzymerna i levern och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor (se avsnitt 5.2). Ibandronatsyra elimineras enbart via renal utsöndring och genomgår ingen biotransformering.

H₂-antagonister eller andra läkemedel som ökar magsyrans pH

Hos friska frivilliga män och postmenopausala kvinnor orsakade intravenöst givet ranitidin en ökad biotillgänglighet av ibandronatsyra på ca 20 % (vilket är inom normalgränsen för ibandronatsyrans varierande biotillgänglighet), vilket förmodligen berodde på en minskad mängd magsyra. Dock är ingen dosjustering nödvändig vid samtidig administrering med H₂-antagonister eller andra läkemedel som ökar magsyrans pH.

Acetylsalisylsyra och NSAID-preparat

Eftersom acetylsalisylsyra, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) och bisfosfonater har förknippats med gastrointestinal irritation bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering (se avsnitt 4.4).

Aminoglykosider

Försiktighet tillrådes när bisfosfonater ges tillsammans med aminoglykosider, då båda substanserna kan ge långvarig sänkning av serumkalciumnivåerna. Man bör också vara uppmärksam på eventuell

samtidig förekomst av hypomagnesemi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckligt med data avseende behandling av gravida kvinnor med ibandronatsyra. Studier på råttor visar på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. Iasibon ska därför inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om ibandronatsyra passerar över i bröstmjölks. Studier på lakterande råttor har påvisat låga nivåer av ibandronatsyra i mjölken efter intravenös administrering. Iasibon ska inte användas vid amning.

Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av ibandronatsyra hos människa. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten. I studier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten vid höga dagliga doser (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mot bakgrund av den farmakodynamiska och farmakokinetiska profilen och rapporterade biverkningar, förväntas att Iasibon har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste rapporterade biverkningarna är anafylaktisk reaktion/chock, atypiska femurfrakturer, osteonekros i känen, gastrointestinal irritation och okulär inflammation (se under "Beskrivning av utvalda biverkningar" och avsnitt 4.4). Behandlingen associerades oftast med en sänkning av kalciumhalten i blodet till under normal nivå (hypokalcemi), följt av dyspepsi.

Biverkningar i tabellform

I tabell 1 visas biverkningar från 2 pivotala fas III-prövningar (förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och benmetastaser: 286 patienter behandlade med ibandronatsyra 50 mg oral administrering), och från erfarenheter efter godkännandet för försäljning.

Biverkningarna visas enligt MedDRAs klassificering av organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($> 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningsar rapporterade vid oral administrering av ibandronatsyra

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Anemi			
Immunsystemet				Överkänslighet†, bronkospasm†, angioödem†, anafylaktisk reaktion/chock† *	Astma-exacerbation

Metabolism och nutrition	Hypokalcemi**				
Centrala och perifera nervsystemet		Parestesi, dysgeusi (smak-rubbning)			
Ögon			Okulära inflammationer†**		
Magtarmkanalen	Esofagit, buksmärta, dyspepsi, illamående	Blödning, duodenalsår, gastrit, dysfagi, muntorrhet			
Hud och subkutan vävnad		Klåda		Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bullös dermatit†	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer	Osteonekros i käken†**, Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning) †	Andra atypiska rörbensfrakturer än femurfrakturer
Njurar och urinvägar		Azotemi (uremi)			
Allmänna symtom och/eller symtom vid aministreringsstället	Asteni	Bröstmärta, influensaliknande sjukdom, sjukdomskänsla, smärta			
Undersökningar		Förhöjt parathormon			

**Se ytterligare information nedan.

†Identifierad efter godkännandet för försäljning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypokalcemi

Reducerad utsöndring av kalcium via njurarna kan åtföljas av en minskning av serumfosfatnivåerna, som inte föranleder terapeutiska åtgärder. Serumkalciumnivån kan sjunka till hypokalcemiska värden.

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har rapporterats, i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption såsom ibandronatsyra (se avsnitt 4.4). Fall av ONJ har rapporterats efter marknadsintroduktionen av ibandronatsyraavsnitt .

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer

Fastän patofysiologin är osäker, tyder belegg från epidemiologiska studier på en ökad risk för atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer vid långtidsbehandling med bisfosfonater mot postmenopausal osteoporos, i synnerhet vid användning i mer än tre till fem år. Den absoluta risken

för atypiska subtrokantära och diafysära rörbensfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning) förblir väldigt låg.

Okulära inflammationer

Okulära inflammationer så som uveit, episklerit och sklerit har rapporterats vid användning av ibandronatsyra. I några fall upphörde dessa händelser först efter att behandlingen med ibandronatsyra hade satts ut.

Anafylaktisk reaktion/chock

Fall av anafylaktisk reaktion/chock, inkluderande fatala händelser, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Specifik information gällande överdosering med Iasibon finns inte tillgänglig. Oral överdosering kan dock leda till biverkningar från den övre delen av mag-tarmkanalen såsom upprörd mage, halsbränna, esofagit, gastrit eller ulcus. Mjölk eller antacida bör ges för att binda Iasibon. På grund av risken för esofagusirritation bör kräkning inte framkallas och patienten bör bibehålla en upprätt ställning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05B A 06

Ibandronatsyra tillhör gruppen bisfosfonatföreningar, vilka verkar specifikt på ben. Grunden för deras selektiva verkan i benvävnad ligger i bisfosfonaternas höga affinitet för benmineral. Bisfosfonater verkar genom att inhibera osteoklasternas aktivitet, men den exakta mekanismen är fortfarande oklar.

In vivo förhindrar ibandronatsyra experimentellt inducerad nedbrytning av benvävnad, vilken orsakats av upphörd gonadfunktion, retinoider, tumörer eller tumörextrakt. Inhibering av endogen benresorption har även dokumenterats genom kinetikstudier med ⁴⁵Ca och genom frisättning av radioaktivt märkt tetracyklin som först inkorporerats i skelettet.

Vid doser avsevärt högre än de farmakologiskt effektiva doserna hade ibandronatsyra ingen effekt på benmineralisering.

Benresorption vid malign sjukdom karakteriseras av överdriven benresorption som inte balanseras av tillräcklig nybildning av ben. Ibandronatsyra inhiberar selektivt osteoklastisk aktivitet, vilket minskar benresorptionen och därigenom minskar skelettkomplikationer orsakade av den maligna sjukdomen.

Kliniska studier på patienter med bröstcancer och skelettmetastaser har påvisat en dosberoende inhibitorisk effekt på osteolys av skelettet, uttryckt med benresorptionsmarkörer, och en dosberoende effekt på skelettrelaterade händelser.

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser med ibandronatsyra 50 mg undersöktes i två randomiserade, placebokontrollerade fas III-studier som

pågick under 96 veckor. Kvinnliga patienter med bröstcancer och radiologiskt konfirmerade skelettmetastaser randomiserades till behandling med placebo (277 patienter) eller 50 mg ibandronatsyra (287 patienter). Resultaten från studierna sammanfattas nedan.

Primära effektmått

Det primära effektmåttet (endpoint) i studierna var antal perioder med skelettrelaterade händelser (skeletal morbidity period rate, SMPR). Detta var ett sammansatt effektmått bestående av följande skelettrelaterade händelser (SREs) som delkomponenter:

- strålbehandling av skelett för behandling av frakturer/hotande frakturer
- kirurgiska ingrepp i skelett för behandling av frakturer
- vertebrala frakturer
- icke-vertebrala frakturer.

Analysen av SMPR justerades med avseende på tid, och en eller flera händelser som uppträdde under en enstaka 12-veckorsperiod bedömdes kunna ha ett möjligt samband. För analysens skull räknades därför multipla händelser under en given 12-veckorsperiod bara en gång. Sammanslagna data från studierna påvisade en signifikant fördel för peroralt ibandronatsyra 50 mg jämfört med placebo med avseende på minskningen av antal SRE mätt med SMPR ($p = 0,041$). Risken för att utveckla en SRE reducerades med 38 % jämfört med placebo (relativ risk 0,62, $p = 0,003$). Effektsresultaten summeras i Tabell 2.

Tabell 2 Effektsresultat (bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)

	Alla skelettrelaterade händelser (SREs)		
	Placebo n = 277	Ibandronatsyra 50 mg n = 287	p-värde
SMPR (per patientår)	1,15	0,99	$p = 0,041$
Relativ risk för SRE	-	0,62	$p = 0,003$

Sekundära effektmått

Jämfört med placebo gav ibandronatsyra 50 mg en statistiskt signifikant förbättring avseende skelettsmärta. Smärtreduktionen låg konstant under baslinjen genom hela studien och åtföljdes av en signifikant minskad analgetikaanvändning jämfört med placebo. Jämfört med patienter som fått placebo hade ibandronatsyrabehandlade patienter en signifikant mindre försämring av livskvaliteten och PS (performanc status) enligt WHO. Urinkoncentrationerna av benresorptionsmarkören CTx (C-terminal telopeptid frisatt från typ I-kollagen) reducerades signifikant för ibandronatsyra-gruppen jämfört med placebo. Reduktionen av CTx –nivåerna i urinen var signifikant korrelerad till det primära effektmåttet SMPR (Kendall-tau-b ($p < 0,001$)). En sammanfattning av resultaten av de sekundära effektmåtten presenteras i tabell 3.

Tabell 3 Resultat av sekundära effektmått (bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)

	Placebo n = 277	Ibandronatsyra 50 mg n = 287	p-värde
Skelettsmärta *	0,20	-0,10	$p = 0,001$
Analgetikaanvändning *	0,85	0,60	$p = 0,019$
Livskvalitet *	-26,8	-8,3	$p = 0,032$
Performance status enligt WHO *	0,54	0,33	$p = 0,008$

CTx i urinen **	10,95	-77,32	p = 0,001
-----------------	-------	--------	-----------

* Förändring i genomsnitt från baslinjen till sista utvärdering.

** Medianförändring från baslinjen till sista utvärdering

Pediatrisk populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2)

Säkerhet och effekt av Iasibon hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ibandronatsyra absorberas snabbt i den övre mag-tarmkanalen efter oral administrering. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 0,5 till 2 timmar (median 1 timme) vid fasta och den absoluta biotillgängligheten är omkring 0,6 %. Absorptionsgraden minskar vid samtidigt intag av mat eller dryck (förutom vatten). Biotillgängligheten reduceras med omkring 90 % när ibandronatsyra tas tillsammans med en standardiserad frukost jämfört med biotillgängligheten vid fasta. Vid intag 30 minuter före en måltid är reduktionen av biotillgängligheten ungefär 30 %. Om ibandronatsyra tas 60 minuter före en måltid är reduktionen av biotillgängligheten marginell.

Biotillgängligheten reducerades med ungefär 75 % när Iasibon tabletter gavs 2 timmar efter en standardmåltid. Därför rekommenderas att tabletterna intas efter en natts fasta (på minst 6 timmar) och att fastan fortsätter under minst 30 minuter efter dosintaget (se avsnitt 4.2).

Distribution

Efter initial systemexponering binder ibandronatsyra snabbt till benvävnad eller utsöndras via urinen. Hos människa är den skenbara terminala distributionsvolumen minst 90 l och av den cirkulerande dosen uppskattas ungefär 40-50 % nå benvävnaden. Proteinbindningen i human plasma är ungefär 87 % vid terapeutiska koncentrationer, och följaktligen är interaktioner med andra läkemedel på grund av bortträngning osannolik.

Biotransformering

Det finns inga belägg för att ibandronatsyra metaboliseras hos djur eller människa.

Elimination

Den absorberade fraktionen av ibandronatsyra avlägsnas från cirkulationen genom benabsorption (uppskattas till 40 – 50 %) och återstoden elimineras oförändrad via njurarna. Den fraktion av ibandronatsyra som inte absorberats elimineras oförändrad i feces.

De observerade halveringstiderna varierar beroende på dos och analysens känslighet, men generellt verkar den skenbara terminala halveringstiden vara mellan 10 och 60 timmar. Plasmanivåerna minskar dock snabbt och når 10 % av den maximala nivån inom 3 och 8 timmar efter intravenös respektive oral administrering.

Ibandronatsyra har ett lågt totalt clearance med ett medelvärde på 84-160 ml/min. Renalt clearance (omkring 60 ml/min hos friska postmenopausala kvinnor) står för 50-60 % av totalt clearance och är relaterat till kreatininclearance. Skillnaden mellan skenbart totalt clearance och njurclearance anses återspegla benupptaget.

Utsöndringsvägarna av njurelimination verkar inte inkludera några kända syra- eller bastransportsystem som involverar utsöndringen av andra aktiva substanser. Dessutom inhiberar ibandronatsyra inte de huvudsakliga humana P450 isoenzymerna i levern och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor.

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Kön

Ibandronatsyrans biotillgänglighet och farmakokinetik är likartad hos män och kvinnor.

Ras

Det finns inget belägg för någon kliniskt relevant interetnisk skillnad mellan ibandronatsyrans disposition hos asiater och kaukasier. Det finns få tillgängliga data på patienter med afrikanskt ursprung.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Exponeringen av ibandronatsyra hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion är relaterad till kreatininclearance (CL_{kr}). Personer med gravt nedsatt njurfunktion (CL_{kr} < 30 ml/min) som erhöll oralt administrerad ibandronatsyra 10 mg per dag i 21 dagar, uppvisade 2-3 gånger högre plasmakoncentrationer än personer med normal njurfunktion (CL_{kr} ≥ 80 ml/min). Ibandronatsyrans totala clearance reducerades till 44 ml/min för personer med gravt nedsatt njurfunktion jämfört med 129 ml/min hos personer med normal njurfunktion. För patienter med mild njurfunktionsnedsättning (CL_{kr} ≥ 50 och < 80 ml/min) behövs ingen dosanpassning. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (CL_{kr} ≥ 30 och < 50 ml/min) eller grav njurfunktionsnedsättning (CL_{kr} < 30 ml/min) rekommenderas dosanpassning (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

Det finns inga farmakokinetiska uppgifter för ibandronatsyra hos patienter med nedsatt leverfunktion. Levern spelar ingen signifikant roll vid clearance av ibandronatsyra, eftersom syran inte metaboliseras utan avlägsnas genom utsöndring via njurarna och genom benupptag. Därför är dosjustering inte nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom proteinbindningen av ibandronatsyra är ungefär 87 % vid terapeutiska koncentrationer, är det osannolikt att hypoproteinemi vid svår leversjukdom leder till kliniskt signifikanta öknings av fri plasmakoncentration.

Äldre patienter (se avsnitt 4.2)

I en multivariatanalys fann man att ålder inte var en oberoende faktor för de studerade farmakokinetiska parametrarna. Eftersom njurfunktionen försämras med åldern, är det endast denna faktor som måste beaktas (se avsnittet om nedsatt njurfunktion).

Pediatrisk populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.1)

Det finns inga tillgängliga uppgifter avseende användningen av lasibon på patienter under 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i prekliniska studier sågs endast vid exponeringar avsevärt högre än maximal klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Liksom för andra bisfosfonater har man funnit att njuren är det primära målgorganet för systemisk toxicitet.

Mutagenicitet/karcinogenicitet:

Inga tecken på karcinogena effekter har observerats. Genotoxicitetstester gav inga belägg för någon genetisk aktivitet hos ibandronatsyra.

Reproduktionstoxicitet:

Det fanns inga tecken på någon direkt fostertoxicitet eller teratogen effekt av ibandronatsyra hos intravenöst eller oralt behandlade råttor och kaniner. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering bestod effekterna på fertiliteten av ökade preimplantationsförluster vid dosnivåer på 1 mg/kg/dag och högre. I reproduktionsstudier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra antalet spermier vid doser på 0,3 och 1 mg/kg/dag och minskade fertiliteten hos hannar vid 1 mg/kg/dag och hos honor vid 1,2 mg/kg/dag. De biverkningar som sågs i reproduktionstoxikologiska studier på råttor var de som förväntades för denna läkemedelsgrupp (bisfosfonater). Dessa inkluderar ett minskat antal implantationsställen, försvårad naturlig förlossning (dystoki), en ökning i visceral variationer (uretärt njurbäckensyndrom) och tandmissbildningar på F1- avkomman hos råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Povidon

Cellulosa, mikrokristallin

Krospovidon

Majsstärkelse, pregelatiniserad

Glyceroldibehenat

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Tabletthölje:

Laktosmonohydrat

Makrogol 4000

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Iasibon 50 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i polyamid/Al/PVC - Aluminiumfolieblister med 3, 6, 9, 28 eller 84 tabletter, förpackade i en pappkartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Utsläpp av läkemedel i miljön ska minimeras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmathen S.A.

Dervenakion 6

15351 Pallini, Attiki

Grekland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/659/001

EU/1/10/659/002

EU/1/10/659/008

EU/1/10/659/009
EU/1/10/659/0010

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 21 januari 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 30 september 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Grekland

Filmdragerad tablett

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Grekland

Och

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverknings satsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

• ***Riskhanteringsplan***

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management

Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller får de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Iasibon 1 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
ibandronatsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ampull med 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 1 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, koncentrerad ättiksyra, natriumacetat trihydrat och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 ampull

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös infusion efter spädning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Innan spädning inga särskilda förvaringsanvisningar. Efter spädning är infusionslösningen ållbar i 24 timmar vid 2 °C-8 °C (i kylskåp).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/659/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Iasibon 1 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**AMPULL****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Iasibon 1 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
ibandronatsyra
IV användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Iasibon 2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
ibandronatsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ampull med 2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 2 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, koncentrerad ättiksyra, natriumacetat trihydrat och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 ampull

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös infusion efter spädning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Innan spädning inga särskilda förvaringsanvisningar. Efter spädning är infusionslösningen hållbar i

24 timmar vid 2°C -8°C (i kylskåp).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/659/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Iasibon 2 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**AMPULL****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Iasibon 2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
ibandronatsyra
IV användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Iasibon 6 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
Ibandronatsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med 6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 6 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, koncentrerad ättiksyra, natriumacetat trihydrat och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska
5 injektionsflaskor
10 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös infusion efter spädning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Innan spädning inga särskilda förvaringsanvisningar. Efter spädning är infusionslösningen hållbar i 24 timmar vid 2°C -8°C (i kylskåp).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Iasibon 6 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Iasibon 6 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
ibandronatsyra
IV användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

6 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Iasibon 50 mg filmdragerade tabletter
ibandronatsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Tabletterna innehåller även laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
3 filmdragerade tabletter
6 filmdragerade tabletter
9 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Sug, tugga eller krossa inte tabletterna.
Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Iasibon 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Iasibon 50 mg filmdragerade tabletter
ibandronatsyra

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmathen S.A.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tor
Fre
Lör
Sön

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Iasibon 1 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning ibandronatsyra

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Iasibon är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Iasibon
3. Hur du får Iasibon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Iasibon ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Iasibon är och vad det används för

Iasibon innehåller den aktiva substansen ibandronatsyra som tillhör en grupp av läkemedel som kallas bisfosfonater.

Iasibon används till vuxna och förskrivs till dig om du har bröstcancer som har spritt sig till skelettet (så kallade "skelettmetastaser").

- Det hjälper till att förebygga benbrott (frakturer).
- Det hjälper till att förebygga andra skelettproblem som kan behöva kirurgi eller strålbehandling.

Iasibon kan också förskrivas om du har ökade kalciumnivåer i blodet som beror på en tumör.

Iasibon verkar genom att minska mängden kalcium som försvinner från skelettet. Detta förhindrar skelettet från att bli skörare.

2. Vad du behöver veta innan du får Iasibon

Ta inte Iasibon

- om du är allergisk mot ibandronatsyra eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel som nämns i avsnitt 6.
- om du har, eller någon gång tidigare har haft, låga halter av kalcium i blodet.

Ta inte detta läkemedel om något av det som nämns ovan gäller för dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Iasibon.

Varningar och försiktighet

En biverkning som kallas osteonekros i käken (ONJ) (förstörelse av benvävnaden i käken) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsgodkännandet hos patienter som får Iasibon för cancerrelaterade tillstånd. ONJ kan också inträffa efter avslutad behandling.

Det är viktigt att försöka förebygga att ONJ utvecklas då det är ett smärtsamt tillstånd som kan vara svårt att behandla. För att minska risken för att osteonekros utvecklas i käken så finns det vissa försiktighetsåtgärder som du bör vidta.

Innan du får behandling, tala om för läkare/sjuksköterska (sjukvårdspersonal) om:

- du har några problem med din mun eller tänder såsom t.ex. dålig tandhälsa, tandköttproblem eller en planerad tandutdragning
- du inte får regelbunden tandvård eller inte har genomgått en tandundersökning på länge • du är rökare (eftersom det kan öka risken för tandproblem)
- du tidigare har behandlats med en bisfosfonat (används för att behandla eller förebygga bensjukdomar)
- du tar läkemedel som kallas kortikosteroider (såsom prednisolon eller dexametason)
- du har cancer.

Din läkare kan be dig genomgå en tandundersökning innan behandlingen med Iasibon börjas. Medan du behandlas ska du upprätthålla en god munhygien (inklusive ordinarie tandborstning) och på regelbundna tandkontroller. Om du har tandprotes bör du se till att dessa passar ordentligt. Om du får tandbehandling eller ska genomgå tandkirurgi (t.ex. dra ut en tand), informera din läkare om din tandbehandling och tala om för din tandläkare att du behandlas med Iasibon.

Kontakta din läkare och tandläkare omedelbart om du upplever några problem med din mun eller tänder såsom lösa tänder, smärta eller svullnad eller sår som inte läker eller vätskar eftersom detta kan vara tecken på osteonekros i käken.

Atypiska rörbensfrakturer såsom på armbågsbenet (ulna) eller skenbenet (tibia) har också rapporterats hos patienter som fått långtidsbehandling med Ibandronat. Dessa frakturer inträffar efter minimalt eller inget trauma, och vissa patienter upplever smärta i frakturområdet före fullbordad fraktur.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Iasibon

- om du är allergisk mot några andra bisfosfonat.
- om du har höga eller låga nivåer av vitamin D, kalcium eller av något annat mineral
- om du har problem med njurarna.
- om du har hjärtproblem och läkare har rekommenderat dig att begränsa ditt dagliga intag av vätska.

Fall av allvarliga allergiska reaktioner, ibland med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

Om du upplever något av följande symtom såsom andnöd/andningssvårigheter, att det känns trångt i halsen, svullnad av tungan, yrsel, känsla av att förlora medvetandet, rodnad eller svullnad i ansiktet, hudutslag på kroppen, illamående och kräkningar, ska du omedelbart informera din läkare eller sjuksköterska (se avsnitt 4).

Barn och ungdomar

Iasibon ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Iasibon Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel,. Anledningen är att Iasibon kan påverka hur andra läkemedel verkar. Vissa andra läkemedel kan också påverka hur Iasibon verkar.

Tala speciellt om för din läkare eller apotekspersonal om du tar en typ av antibiotikainjektion som kallas "aminoglykosid" såsom gentamicin eftersom både aminoglykosider och Iasibon kan sänka mängden kalcium i blodet.

Graviditet och amning

Ta inte Iasibon om du är gravid, planerar att bli gravid eller ammar.

Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan köra och använda maskiner eftersom det förväntas att Iasibon inte har någon eller har

försumbar effekt på din förmåga att köra och använda maskiner. Talamed din läkare innan du kör bil, använder maskiner eller verktyg.

Iasibon innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du får Iasibon

Att ta läkemedlet

- Iasibon ges normalt av läkare eller annan sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av cancer.
- det ges som en infusion i din ven

Din läkare kan göra regelbundna blodtester under tiden du får Iasibon. Detta för att kontrollera att du får rätt mängd av läkemedlet.

Hur stor mängd ska tas

Din läkare kommer att räkna ut hur mycket Iasibon du ska få beroende på din sjukdom. Om du har bröstcancer som har spritt sig till skelettet är den rekommenderade dosen 6 ampuller (6 mg) var 3-4:e vecka som ges som en infusion i din ven under åtminstone 15 minuter. Om du har förhöjd kalciumnivå i blodet beroende på en tumör, är den rekommenderade dosen som ges vid ett enstaka tillfälle 2 ampuller (2 mg) eller 4 ampuller (4 mg) beroende på din sjukdoms svårighetsgrad. Läkemedlet ska ges som en infusion i din ven under två timmar. Ytterligare en dos kan övervägas vid fall av otillräckligt svar eller om din sjukdom återkommer.

Din läkare kan anpassa dosen och tiden för den intravenösa infusionen om du har problem med njurarna.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala genast med en sjuksköterska eller läkare om du märker några av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva medicinsk vård omedelbart:

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer):

- ihållande ögonsmärta och inflammation.
- ny smärta, svaghet eller obehag i lår, höft eller ljumske. Du kan ha tidiga tecken på en ovanlig fraktur på lårbenet.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- smärta eller ömhet i munnen eller käken. Du kan ha tidiga tecken på allvarliga problem med käken (nekros (död benvävnad) i käkbenet).
- klåda, svullnad i ansiktet, på läppar och i halsen, med svårigheter att andas. Du kan ha en fått en allvarlig allergisk reaktion som kan vara livshotande (se avsnitt 2).
- allvarliga hudreaktioner
- öronsmärta, flytning från örat och/eller en öroninfektion. Detta kan vara tecken på en benskada i örat.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- astmaattack

Andra möjliga biverkningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- influensaliknande symtom, inkluderande feber, skakningar och frossa, obehagskänsla, trötthet, skelettsmärta och värkande muskler och leder. Dessa symtom försvinner vanligtvis inom ett par timmar eller dagar. Tala med en sjuksköterska eller läkare om några biverkningar blir besvärande eller varar mer än ett par dagar
- förhöjd kroppstemperatur
- magsmärta eller magont, matsmältningsbesvär, illamående, kräkningar eller diarré (lös mage)
- låga kalcium- eller fosfathalter i blodet
- förändringar av blodvärden såsom gamma-GT eller kreatinin
- ett problem med hjärtrytmen som kallas ”grenblock”
- skelett- eller muskelsmärta
- huvudvärk, yrsel, svaghetskänsla
- onormal törst, halsont, smakförändringar
- svullna ben eller fötter
- värkande leder, ledinflammation eller andra problem med lederna
- problem med din bisköldkörtel
- blåmärken
- infektioner
- ett problem med dina ögon som kallas ”grå starr”
- hudproblem
- tandproblem

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- skakningar eller frossa
- din kroppstemperatur blir för låg (hypotermi)
- ett tillstånd som påverkar blodkärlen i din hjärna som kallas ”cerebrovaskulär sjukdom” (stroke eller hjärnblödning)
- hjärt- och cirkulationsproblem (inkluderande hjärtklappning, hjärtattack, hypertoni (högt blodtryck) och åderbråck)
- blodbrist (”anemi”)
- hög nivå av alkaliskt fosfat i blodet
- vätskeansamling och svullnad (”lymfödem”)
- vätska i lungorna
- magproblem såsom ”gastroenterit” (mag-tarminflammation) eller ”gastrit” (magsäcksinflammation)
- gallsten
- svårigheter att urinera, blåskatarr (inflammation i urinblåsan)
- migrän
- smärta i nerverna, nervrotsskada
- dövhet
- ökad känslighet för ljud, smak eller beröring eller luktförändringar
- sväljsvårigheter
- munsår, svullna läppar (läppinflammation), muntorsk
- klåda eller stickningar i huden runt munnen
- smärta i bäckenet, flytningar, klåda eller smärta i slidan
- en hudutväxt som kallas ”benign hudneoplasm”
- minnesförlust
- sömnproblem, oroskänsla, känslomässig instabilitet eller humörsvingningar
- hudutslag
- håravfall
- skada eller smärta vid injektionsstället
- viktnedgång
- njurcysta

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#) *. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Iasibon ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”Utg. dat” och på injektionsflaskan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Den färdigberedda infusionslösningen är hållbar i 24 timmar vid 2°C - 8°C (i kylskåp).
- Använd inte detta läkemedel om du märker att lösningen inte är klar eller innehåller partiklar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ibandronatsyra. En ampull med 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 1 mg ibandronatsyra (som natrium monohydrat).
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, koncentrerad ättiksyra, natriumacetattrihydrat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Iasibon är en klar, färglös lösning. Iasibon 1 mg tillhandahålls i förpackningar innehållande 1 ampull (2 ml typ I-glas ampull).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Grekland

Tillverkare

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Grekland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Magyarország

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

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

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

Eesti (Estonia)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ελλάδα
INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

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

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

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

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

Ísland
Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Dosering: Förebyggande av metastasorsakade skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser

Den rekommenderade dosen vid behandling av metastasorsakade skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser är 6 mg givet intravenöst var 3:e till 4:e vecka. Dosen ska ges under åtminstone 15 minuter.

Patienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med mild njurfunktionsnedsättning ($Cl_{kr} \geq 50$ och < 80 ml/min) behövs ingen dosanpassning. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning ($Cl_{kr} \geq 30$ och < 50 ml/min) eller grav njurfunktionsnedsättning ($Cl_{kr} < 30$ ml/min) bör följande doseringsrekommendationer följas vid förebyggande behandling av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser:

Kreatininclearance (ml/min)	Dos	Infusionsvolym ¹ och tid ²
≥ 50 $Cl_{kr} < 80$	6 mg (6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	100 ml på 15 minuter
≥ 30 $Cl_{kr} < 50$	4 mg (4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme
< 30	2 mg (2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme

¹ 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning

² Administrering var 3:e till 4:e vecka

En infusionstid på 15 minuter har inte studerats hos cancerpatienter med $Cl_{kr} < 50$ ml/min.

Dosering: Behandling av onormalt förhöjda serumkalciumnivåer (hyperkalcemi) som en följd av tumörer

Iasibon ges vanligen på sjukhus. Dosen bestäms av läkaren och med hänsyn tagen till följande faktorer.

Före behandling med Iasibon skall patienten ges tillräckligt med vätska i form av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. Hyperkalcemins svårighetsgrad såväl som tumörtyp bör tas i beaktande. Hos de flesta patienter med allvarlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium* ≥ 3 mmol/l eller ≥ 12 mg/dl) är en engångsdos på 4 mg tillräcklig. Hos patienter med måttlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium < 3 mmol/l eller < 12 mg/dl) är 2 mg en effektiv dos. Den högsta dosen som användes i kliniska prövningar var 6 mg men denna dos ger inga ytterligare fördelar vad gäller effekt.

*Notera att koncentrationerna av albuminkorrigerat serumkalcium beräknas enligt följande:

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

eller

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

För att omvandla albuminkorrigerat serumkalcium angivet i mmol/l till mg/dl multiplicera med 4.

Vanligtvis kan en förhöjd serumkalciumnivå sänkas till normal nivå inom 7 dagar. Mediantiden till återfall (förnyad ökning av serumalbuminkorrigerat serumkalcium mer än 3 mmol/l) var 18-19 dagar med doser på 2 mg och 4 mg. Mediantiden till återfall var 26 dagar med en dos på 6 mg.

Metod och administreringssätt

Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning ska administreras som intravenös infusion.

För detta ändamål ska innehållet i injektionsflaskan användas enligt följande:

- Vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och benmetastaser - innehållet tillsättes till 100 ml isoton natriumkloridlösning eller 100 ml 5 % glukoslösning och infunderas under åtminstone 15 minuter. Se även doseringsavsnittet ovan för patienter med nedsatt njurfunktion.
- Vid behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi – innehållet tillsättes till 500 ml isoton natriumkloridlösning eller 500 ml 5 % glukoslösning och infunderas under 2 timmar.

För att undvika eventuella blandbarhetsproblem ska Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning, endast blandas med isoton (0,9 %) natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning.

Kalciuminnehållande lösningar skall inte blandas med Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Utsädda lösningar är avsedda för engångsbruk. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

Det rekommenderas att produkten används omedelbart efter spädning (se punkt 5 i denna bipacksedel "Hur Iasibon ska förvaras").

Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning ska ges som intravenös infusion. Försiktighet måste iaktas så att Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning inte administreras via intraarteriell eller extravasal administrering eftersom detta kan leda till vävnadsskador.

Administreringsfrekvens

För behandling av onormalt förhöjda kalciumnivåer (hyperkalcemi) ges i allmänhet Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning som en enstaka infusion.

Vid behandling av metastasorsakade skelettskador upprepas Iasiboninfusionerna var 3:e till 4:e vecka.

Behandlingens längd

Ett begränsat antal patienter (50 patienter) har fått en andra infusion för hyperkalcemi. Upprepad behandling kan övervägas vid återfall av hyperkalcemi eller vid otillräcklig effekt.

För patienter med metastasorsakade skelettskador skall Iasiboninfusioner ges var 3:e till 4:e vecka. I kliniska prövningar har behandling pågått i upp till 96 veckor.

Överdoser

Det finns inga erfarenheter av akut förgiftning med Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning. Eftersom både njure och lever befanns vara målorgan för toxicitet i prekliniska studier vid höga doser, bör njur- och leverfunktion kontrolleras.

Kliniskt relevant hypokalcemi (mycket låga serumkalciumnivåer) bör korrigeras genom intravenös tillförsel av kalciumglukonat.

Bipacksedel: Information till patienten

Iasibon 2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning ibandronatsyra

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Iasibon är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Iasibon
3. Hur du får Iasibon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Iasibon ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Iasibon är och vad det används för

Iasibon innehåller den aktiva substansen ibandronatsyra som tillhör en grupp av läkemedel som kallas bisfosfonater.

Iasibon används till vuxna och förskrivs till dig om du har bröstcancer som har spritt sig till skelettet (så kallade "skelettmetastaser").

- Det hjälper till att förebygga benbrott (frakturer)
- Det hjälper till att förebygga andra skelettproblem som kan behöva kirurgi eller strålbehandling

Iasibon kan också förskrivas om du har ökade kalciumnivåer i blodet som beror på en tumör.

Iasibon verkar genom att minska mängden kalcium som försvinner från skelettet. Detta förhindrar skelettet från att bli skörare.

2. Vad du behöver veta innan du får Iasibon

Ta inte Iasibon

- om du är allergisk mot ibandronatsyra eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel som nämns i avsnitt 6.
- om du har, eller någon gång tidigare har haft, låga halter av kalcium i blodet.

Ta inte detta läkemedel om något av det som nämns ovan gäller för dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Iasibon.

Varningar och försiktighet

En biverkning som kallas osteonekros i käken (ONJ) (förstörelse av benvävnaden i käken) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsgodkännandet hos patienter som får Iasibon för cancerrelaterade tillstånd. ONJ kan också inträffa efter avslutad behandling.

Det är viktigt att försöka förebygga att ONJ utvecklas då det är ett smärtsamt tillstånd som kan vara svårt att behandla. För att minska risken för att osteonekros utvecklas i käken så finns det vissa

försiktighetsåtgärder som du bör vidta.

Innan du får behandling, tala om för läkare/sjuksköterska (sjukvårdspersonal) om:

- du har några problem med din mun eller tänder såsom t.ex. dålig tandhälsa, tandköttproblem eller en planerad tandutdragning
- du inte får regelbunden tandvård eller inte har genomgått en tandundersökning på länge • du är rökare (eftersom det kan öka risken för tandproblem)
- du tidigare har behandlats med en bisfosfonat (används för att behandla eller förebygga bensjukdomar)
- du tar läkemedel som kallas kortikosteroider (såsom prednisolon eller dexametason)
- du har cancer.

Din läkare kan be dig genomgå en tandundersökning innan behandlingen med Iasibon börjas. Medan du behandlas ska du upprätthålla en god munhygien (inklusive ordinarie tandborstning) och på regelbundna tandkontroller. Om du har tandprotes bör du se till att dessa passar ordentligt. Om du får tandbehandling eller ska genomgå tandkirurgi (t.ex. dra ut en tand), informera din läkare om din tandbehandling och tala om för din tandläkare att du behandlas med Iasibon.

Kontakta din läkare och tandläkare omedelbart om du upplever några problem med din mun eller tänder såsom lösa tänder, smärta eller svullnad eller sår som inte läker eller vätskar eftersom detta kan vara tecken på osteonekros i käken.

Atypiska rörbensfrakturer såsom på armbågsbenet (ulna) eller skenbenet (tibia) har också rapporterats hos patienter som fått långtidsbehandling med Ibandronat. Dessa frakturer inträffar efter minimalt eller inget trauma, och vissa patienter upplever smärta i frakturområdet före fullbordad fraktur.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Iasibon.

- om du är allergisk mot några andra bisfosfonater.
- om du har höga eller låga nivåer av vitamin D, kalcium eller av något annat mineral
- om du har problem med njurarna.
- om du har hjärtproblem och läkare har rekommenderat dig att begränsa ditt dagliga intag av vätska.

Fall av allvarliga allergiska reaktioner, ibland med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

Om du upplever något av följande symtom såsom andnöd/andningssvårigheter, att det känns trångt i halsen, svullnad av tungan, yrsel, känsla av att förlora medvetandet, rodnad eller svullnad i ansiktet, hudutslag på kroppen, illamående och kräkningar, ska du omedelbart informera din läkare eller sjuksköterska (se avsnitt 4).

Barn och ungdomar

Iasibon ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Iasibon Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel,. Anledningen är att Iasibon kan påverka hur andra läkemedel verkar. Vissa andra läkemedel kan också påverka hur Iasibon verkar.

Tala speciellt om för din läkare eller apotekspersonal om du tar en typ av antibiotikainjektion som kallas "aminoglykosid" såsom gentamicin eftersom både aminoglykosider och Iasibon kan sänka mängden kalcium i blodet.

Graviditet och amning

Ta inte Iasibon om du är gravid, planerar att bli gravid eller ammar.
Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan köra och använda maskiner eftersom det förväntas att Iasibon inte har någon eller har försumbar effekt på din förmåga att köra och använda maskiner. Talamed din läkare innan du kör bil, använder maskiner eller verktyg.

Iasibon innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du får Iasibon

Att ta läkemedlet

- Iasibon ges normalt av läkare eller annan sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av cancer.
- det ges som en infusion i din ven.

Din läkare kan göra regelbundna blodtester under tiden du får Iasibon. Detta för att kontrollera att du får rätt mängd av läkemedlet.

Hur stor mängd ska tas

Din läkare kommer att räkna ut hur mycket Iasibon du ska få beroende på din sjukdom. Om du har bröstcancer som har spritt sig till skelettet är den rekommenderade dosen 3 ampuller (6 mg) var 3-4:e vecka som ges som en infusion i din ven under åtminstone 15 minuter. Om du har förhöjd kalciumnivå i blodet beroende på en tumör, är den rekommenderade dosen som ges vid ett enstaka tillfälle 1 ampull (2 mg) eller 2 ampuller (4 mg) beroende på din sjukdoms svårighetsgrad. Läkemedlet ska ges som en infusion i din ven under två timmar. Ytterligare en dos kan övervägas vid fall av otillräckligt svar eller om din sjukdom återkommer.

Din läkare kan anpassa dosen och tiden för den intravenösa infusionen om du har problem med njurarna.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala genast med en sjuksköterska eller läkare om du märker några av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva medicinsk vård omedelbart:

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- ihållande ögonsmärta och inflammation.
- ny smärta, svaghet eller obehag i lår, höft eller lumske. Du kan ha tidiga tecken på en ovanlig fraktur på lårbenet.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- smärta eller ömhet i munnen eller käken. Du kan ha tidiga tecken på allvarliga problem med käken (nekros (död benvävnad) i käkbenet).
- klåda, svullnad i ansiktet, på läppar och i halsen, med. Du kan ha en fått en allvarlig allergisk reaktion som kan vara livshotande (se avsnitt 2).
- allvarliga hudreaktioner
- öronsmärta, flytning från örat och/eller en öroninfektion. Detta kan vara tecken på en benskada i örat.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- astmaattack

Andra möjliga biverkningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- influensaliknande symtom, inkluderande feber, skakningar och frossa, obehagskänsla, trötthet, skelettsmärta och värkande muskler och leder. Dessa symtom försvinner vanligtvis inom ett par timmar eller dagar. Tala med en sjuksköterska eller läkare om några biverkningar blir besvärande eller varar mer än ett par dagar
- förhöjd kroppstemperatur
- magsmärta eller magont, matsmältningsbesvär, illamående, kräkningar eller diarré (lös mage)
- låga kalcium- eller fosfathalter i blodet
- förändringar av blodvärden såsom gamma-GT eller kreatinin
- ett problem med hjärtrytmen som kallas ”grenblock”
- skelett- eller muskelsmärta
- huvudvärk, yrsel, svaghetskänsla
- onormal törst, halsont, smakförändringar
- svullna ben eller fötter
- värkande leder, ledinflammation eller andra problem med lederna
- problem med din bisköldkörtel
- blåmärken
- infektioner
- ett problem med dina ögon som kallas ”grå starr”
- hudproblem
- tandproblem

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- skakningar eller frossa
- din kroppstemperatur blir för låg (hypotermi)
- ett tillstånd som påverkar blodkärlen i din hjärna som kallas ”cerebrovaskulär sjukdom” (stroke eller hjärnblödning)
- hjärt- och cirkulationsproblem (inkluderande hjärtklappning, hjärtattack, hypertoni (högtryck) och åderbräck)
- blodbrist (”anemi”)
- hög nivå av alkaliskt fosfat i blodet
- vätskeansamling och svullnad (”lymfödem”)
- vätska i lungorna
- magproblem såsom ”gastroenterit” (mag-tarminflammation) eller ”gastrit” (magsäcksinflammation)
- gallsten
- svårigheter att urinera, blåskatarr (inflammation i urinblåsan)
- migrän
- smärta i nerverna, nervrotsskada
- dövhet
- ökad känslighet för ljud, smak eller beröring eller luktförändringar
- sväljsvårigheter
- munsår, svullna läppar (läppinflammation), muntorsk
- klåda eller stickningar i huden runt munnen
- smärta i bäckenet, flytningar, klåda eller smärta i slidan
- en hudutväxt som kallas ”benign hudneoplasm”
- minnesförlust
- sömnproblem, oroskänsla, känslomässig instabilitet eller humörsvingningar
- hudutslag
- håravfall
- skada eller smärta vid injektionsstället
- viktninskning

- njurcysta

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V *. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Iasibon ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”Utg. dat” och på injektionsflaskan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Den färdigberedda infusionslösningen är hållbar i 24 timmar vid 2°C - 8°C (i kylskåp).
- Använd inte detta läkemedel om du märker att lösningen inte är klar eller innehåller partiklar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ibandronatsyra. En injektionsflaska med 2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 2 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, koncentrerad ättiksyra, natriumacetattrihydrat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Iasibon är en klar, färglös lösning. Iasibon 2 ml tillhandahålls i förpackningar innehållande 1 ampull (4 ml typ I-glas ampull).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Grekland

Tillverkare

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Grekland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti (Estonia)

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

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Dosering: Förebyggande av metastasorsakade skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser

Den rekommenderade dosen vid behandling av metastasorsakade skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser är 6 mg givet intravenöst var 3:e till 4:e vecka. Dosen ska ges under åtminstone 15 minuter.

Patienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med mild njurfunktionsnedsättning ($Cl_{kr} \geq 50$ och < 80 ml/min) behövs ingen dosanpassning. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning ($Cl_{kr} \geq 30$ och < 50 ml/min) eller grav njurfunktionsnedsättning ($Cl_{kr} < 30$ ml/min) bör följande doseringsrekommendationer följas vid förebyggande behandling av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser:

Kreatininclearance (ml/min)	Dos	Infusionsvolym ¹ och tid ²
≥ 50 $Cl_{kr} < 80$	6 mg (6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	100 ml på 15 minuter
≥ 30 $Cl_{kr} < 50$	4 mg (4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme
< 30	2 mg (2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme

¹ 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning

² Administrering var 3:e till 4:e vecka

En infusionstid på 15 minuter har inte studerats hos cancerpatienter med $Cl_{kr} < 50$ ml/min.

Dosering: Behandling av onormalt förhöjda serumkalciumnivåer (hyperkalcemi) som en följd av tumörer

Iasibon ges vanligen på sjukhus. Dosen bestäms av läkaren och med hänsyn tagen till följande faktorer.

Före behandling med Iasibon skall patienten ges tillräckligt med vätska i form av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. Hyperkalcemins svårighetsgrad såväl som tumörtyp bör tas i beaktande. Hos de flesta patienter med allvarlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium* ≥ 3 mmol/l eller ≥ 12 mg/dl) är en engångsdos på 4 mg tillräcklig. Hos patienter med måttlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium < 3 mmol/l eller < 12 mg/dl) är 2 mg en effektiv dos. Den högsta dosen som användes i kliniska prövningar var 6 mg men denna dos ger inga ytterligare fördelar vad gäller effekt.

*Notera att koncentrationerna av albuminkorrigerat serumkalcium beräknas enligt följande:

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

eller

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

För att omvandla albuminkorrigerat serumkalcium angivet i mmol/l till mg/dl multiplicera med 4.

Vanligtvis kan en förhöjd serumkalciumnivå sänkas till normal nivå inom 7 dagar. Mediantiden till återfall (förnyad ökning av serumalbuminkorrigerat serumkalcium mer än 3 mmol/l) var 18-19 dagar med doser på 2 mg och 4 mg. Mediantiden till återfall var 26 dagar med en dos på 6 mg.

Metod och administreringssätt

Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning ska administreras som intravenös infusion.

För detta ändamål ska innehållet i injektionsflaskan användas enligt följande:

- Vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och benmetastaser - innehållet tillsättes till 100 ml isoton natriumkloridlösning eller 100 ml 5 % glukoslösning och infunderas under åtminstone 15 minuter. Se även doseringsavsnittet ovan för patienter med nedsatt njurfunktion.
- Vid behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi – innehållet tillsättes till 500 ml isoton natriumkloridlösning eller 500 ml 5 % glukoslösning och infunderas under 2 timmar.

För att undvika eventuella blandbarhetsproblem ska Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning, endast blandas med isoton (0,9 %) natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning. Kalciuminnehållande lösningar skall inte blandas med Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Utspädda lösningar är avsedda för engångsbruk. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

Det rekommenderas att produkten används omedelbart efter spädning (se punkt 5 i denna bipacksedel "Hur Iasibon ska förvaras").

Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning ska ges som intravenös infusion. Försiktighet måste iaktas så att Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning inte administreras via intraarteriell eller extravasal administrering eftersom detta kan leda till vävnadsskador.

Administreringsfrekvens

För behandling av onormalt förhöjda kalciumnivåer (hyperkalcemi) ges i allmänhet Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning som en enstaka infusion.

Vid behandling av metastasorsakade skelettskador upprepas Iasiboninfusionerna var 3:e till 4:e vecka.

Behandlingens längd

Ett begränsat antal patienter (50 patienter) har fått en andra infusion för hyperkalcemi. Upprepad behandling kan övervägas vid återfall av hyperkalcemi eller vid otillräcklig effekt.

För patienter med metastasorsakade skelettskador skall Iasiboninfusioner ges var 3:e till 4:e vecka. I kliniska prövningar har behandling pågått i upp till 96 veckor.

Överdoser

Det finns inga erfarenheter av akut förgiftning med Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning. Eftersom både njure och lever befanns vara målorgan för toxicitet i prekliniska studier vid höga doser, bör njur- och leverfunktion kontrolleras.

Kliniskt relevant hypokalcemi (mycket låga serumkalciumnivåer) bör korrigeras genom intravenös tillförsel av kalciumglukonat.

Bipacksedel: Information till patienten

Iasibon 6 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning ibandronatsyra

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Iasibon är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Iasibon
3. Hur du får Iasibon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Iasibon ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Iasibon är och vad det används för

Iasibon innehåller den aktiva substansen ibandronatsyra som tillhör en grupp av läkemedel som kallas bisfosfonater.

Iasibon används till vuxna och förskrivs till dig om du har bröstcancer som har spritt sig till skelettet (så kallade "skelettmetastaser").

- Det hjälper till att förebygga benbrott (frakturer)
- Det hjälper till att förebygga andra skelettproblem som kan behöva kirurgi eller strålbehandling

Iasibon kan också förskrivas om du har ökade kalciumnivåer i blodet som beror på en tumör.

Iasibon verkar genom att minska mängden kalcium som försvinner från skelettet. Detta förhindrar skelettet från att bli skörare.

2. Vad du behöver veta innan du får Iasibon

Ta inte Iasibon

- om du är allergisk mot ibandronatsyra eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel som nämns i avsnitt 6.
- om du har, eller någon gång tidigare har haft, låga halter av kalcium i blodet

Ta inte detta läkemedel om något av det som nämns ovan gäller för dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Iasibon.

Varningar och försiktighet

En biverkning som kallas osteonekros i käken (ONJ) (förstörelse av benvävnaden i käken) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsgodkännandet hos patienter som får Iasibon för cancerrelaterade tillstånd. ONJ kan också inträffa efter avslutad behandling.

Det är viktigt att försöka förebygga att ONJ utvecklas då det är ett smärtsamt tillstånd som kan vara svårt att behandla. För att minska risken för att osteonekros utvecklas i käken så finns det vissa försiktighetsåtgärder som du bör vidta.

Innan du får behandling, tala om för läkare/sjuksköterska (sjukvårdspersonal) om:

- du har några problem med din mun eller tänder såsom t.ex. dålig tandhälsa, tandköttproblem eller en planerad tandutdragning
- du inte får regelbunden tandvård eller inte har genomgått en tandundersökning på länge • du är rökare (eftersom det kan öka risken för tandproblem)
- du tidigare har behandlats med en bisfosfonat (används för att behandla eller förebygga bensjukdomar)
- du tar läkemedel som kallas kortikosteroider (såsom prednisolon eller dexametason)
- du har cancer.

Din läkare kan be dig genomgå en tandundersökning innan behandlingen med Iasibon börjas. Medan du behandlas ska du upprätthålla en god munhygien (inklusive ordinarie tandborstning) och på regelbundna tandkontroller. Om du har tandprotes bör du se till att dessa passar ordentligt. Om du får tandbehandling eller ska genomgå tandkirurgi (t.ex. dra ut en tand), informera din läkare om din tandbehandling och tala om för din tandläkare att du behandlas med Iasibon.

Kontakta din läkare och tandläkare omedelbart om du upplever några problem med din mun eller tänder såsom lösa tänder, smärta eller svullnad eller sår som inte läker eller vätskar eftersom detta kan vara tecken på osteonekros i käken.

Atypiska rörbensfrakturer såsom på armbågsbenet (ulna) eller skenbenet (tibia) har också rapporterats hos patienter som fått långtidsbehandling med Ibandronat. Dessa frakturer inträffar efter minimalt eller inget trauma, och vissa patienter upplever smärta i frakturområdet före fullbordad fraktur.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Iasibon:

- om du är allergisk mot några andra bisfosfonater.
- om du har höga eller låga nivåer av vitamin D, kalcium eller av något annat mineral
- om du har problem med njurarna.
- om du har hjärtproblem och läkare har rekommenderat dig att begränsa ditt dagliga intag av vätska.

Fall av allvarliga allergiska reaktioner, ibland med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

Om du upplever något av följande symtom såsom andnöd/andningssvårigheter, att det känns trångt i halsen, svullnad av tungan, yrsel, känsla av att förlora medvetandet, rodnad eller svullnad i ansiktet, hudutslag på kroppen, illamående och kräkningar, ska du omedelbart informera din läkare eller sjuksköterska (se avsnitt 4).

Barn och ungdomar

Iasibon ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Iasibon Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel,. Anledningen är att Iasibon kan påverka hur andra läkemedel verkar. Vissa andra läkemedel kan också påverka hur Iasibon verkar.

Tala speciellt om för din läkare eller apotekspersonal om du tar en typ av antibiotikainjektion som kallas "aminoglykosid" såsom gentamicin eftersom både aminoglykosider och Iasibon kan sänka mängden kalcium i blodet.

Graviditet och amning

Ta inte Iasibon om du är gravid, planerar att bli gravid eller ammar.

Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan köra och använda maskiner eftersom det förväntas att Iasibon inte har någon eller har

försumbar effekt på din förmåga att köra och använda maskiner. Talamed din läkare innan du kör bil, använder maskiner eller verktyg.

Iasibon innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du får Iasibon

Att ta läkemedlet

- Iasibon ges normalt av läkare eller annan sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av cancer.
- Det ges som en infusion i din ven.

Din läkare kan göra regelbundna blodtester under tiden du får Iasibon. Detta för att kontrollera att du får rätt mängd av läkemedlet.

Hur stor mängd ska tas

Din läkare kommer att räkna ut hur mycket Iasibon du ska få beroende på din sjukdom. Om du har bröstcancer som har spritt sig till skelettet är den rekommenderade dosen 1 injektionsflaska (6 mg) var 3-4:e vecka som ges som en infusion i din ven under åtminstone 15 minuter. Om du har förhöjd kalciumnivå i blodet beroende på en tumör, är den rekommenderade dosen som ges vid ett enskilt tillfälle 2 mg eller 4 mg beroende på din sjukdoms svårighetsgrad. Läkemedlet ska ges som en infusion i din ven under två timmar. Ytterligare en dos kan övervägas vid fall av otillräckligt svar eller om din sjukdom återkommer.

Din läkare kan anpassa dosen och tiden för den intravenösa infusionen om du har problem med njurarna.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala genast med en sjuksköterska eller läkare om du märker några av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva medicinsk vård omedelbart:

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- ihållande ögonsmärta och inflammation.
- ny smärta, svaghet eller obehag i lår, höft eller lumske. Du kan ha tidiga tecken på en ovanlig fraktur på lårbenet.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- smärta eller ömhet i munnen eller käken. Du kan ha tidiga tecken på allvarliga problem med käken (nekros (död benvävnad) i käkbenet).
- klåda, svullnad i ansiktet, på läppar och i halsen, med svårigheter att andas. Du kan ha en fått en allvarlig allergisk reaktion som kan vara livshotande (se avsnitt 2).
- allvarliga hudreaktioner
- öronsmärta, flytning från örat och/eller en öroninfektion. Detta kan vara tecken på en benskada i örat.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- astmaattack

Andra möjliga biverkningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- influensaliknande symtom, inkluderande feber, skakningar och frossa, obehagskänsla, trötthet, skelettsmärta och värkande muskler och leder. Dessa symtom försvinner vanligtvis inom ett par timmar eller dagar. Tala med sjuksköterska eller läkare om några biverkningar blir besvärande eller varar mer än ett par dagar
- förhöjd kroppstemperatur
- magsmärta eller magont, matsmältningsbesvär, illamående, kräkningar eller diarré (lös mage)
- låga kalcium- eller fosfathalter i blodet
- förändringar av blodvärden såsom gamma-GT eller kreatinin
- ett problem med hjärtrytmen som kallas ”grenblock”
- skelett- eller muskelsmärta
- huvudvärk, yrsel, svaghetskänsla
- onormal törst, halsont, smakförändringar
- svullna ben eller fötter
- värkande leder, ledinflammation eller andra problem med lederna
- problem med din bisköldkörtel
- blåmärken
- infektioner
- ett problem med dina ögon som kallas grå starr
- hudproblem
- tandproblem

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- skakningar eller frossa
- din kroppstemperatur blir för låg (”hypotermi”)
- ett tillstånd som påverkar blodkärlen i din hjärna som kallas ”cerebrovaskulär sjukdom” (stroke eller hjärnblödning)
- hjärt- och cirkulationsproblem (inkluderande hjärtklappning, hjärtattack, hypertoni (högtryck) och åderbråck)
- blodbrist (”anemi”)
- hög nivå av alkaliskt fosfat i blodet
- vätskeansamling och svullnad (”lymfödem”)
- vätska i lungorna
- magproblem såsom gastroenterit (mag-tarminflammation) eller gastrit (magsäcksinflammation)
- gallsten
- svårigheter att urinera, blåskatarr (inflammation i urinblåsan)
- migrän
- smärta i nerverna, nervrotsskada
- dövhet
- ökad känslighet för ljud, smak eller beröring eller luktförändringar
- sväljsvårigheter
- munsår, svullna läppar (läppinflammation), muntorsk
- klåda eller stickningar i huden runt munnen
- smärta i bäckenet, flytningar, klåda eller smärta i slidan
- en hudutväxt som kallas ”benign hudneoplasm”
- minnesförlust
- sömnproblem, oroskänsla, känslomässig instabilitet eller humörsvingningar
- hudutslag
- håravfall
- skada eller smärta vid injektionsstället
- viktninskning

- njurcysta

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#)*. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Iasibon ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”Utg. dat” och på injektionsflaskan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad
- Den färdigberedda infusionslösningen är hållbar i 24 timmar vid 2°C - 8°C (i kylskåp)
- Använd inte detta läkemedel om du märker att lösningen inte är klar eller innehåller partiklar

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ibandronatsyra. En injektionsflaska med 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 6 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, koncentrerad ättiksyra, natriumacetattrihydrat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Iasibon är en klar, färglös lösning. Iasibon 6 ml tillhandahålls i förpackningar innehållande 1, 5 och 10 injektionsflaska (9 ml typ I-glas injektionsflaska med en gummipropp av bromobutyl).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Grekland

Tillverkare

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Grekland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.

Тел.: + 359 2 441 7136

Česká republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.

Tel: +420 721 137 749

Danmark

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE

Τηλ: +30 210 6664805-806

España

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Ireland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.

Sími: +354 522 2900

Italia

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd

Τηλ: +357 25371056

Latvija

SIA ELVIM

Tel: +371 67808450

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Malta

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 04 300

Österreich

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

România

Labormed Pharma Trading SRL

Tel: +(40) 21 304 7597

Slovenija

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.

Tel: +420 721 137 749

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.

Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

United Kingdom (Northern Ireland)

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**Dosering: Förebyggande av metastasorsakade skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser**

Den rekommenderade dosen vid behandling av metastasorsakade skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser är 6 mg givet intravenöst var 3:e till 4:e vecka. Dosen ska ges under åtminstone 15 minuter.

Patienter med nedsatt njurfunktion

För patienter med mild njurfunktionsnedsättning ($Cl_{kr} \geq 50$ och < 80 ml/min) behövs ingen dosanpassning. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning ($Cl_{kr} \geq 30$ och < 50 ml/min) eller grav njurfunktionsnedsättning ($Cl_{kr} < 30$ ml/min) bör följande doseringsrekommendationer följas vid förebyggande behandling av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser:

Kreatininclearance (ml/min)	Dos	Infusionsvolym ¹ och tid ²
≥ 50 $Cl_{kr} < 80$	6 mg (6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	100 ml på 15 minuter
≥ 30 $Cl_{kr} < 50$	4 mg (4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme
< 30	2 mg (2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme

¹ 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning

² Administrering var 3:e till 4:e vecka

En infusionstid på 15 minuter har inte studerats hos cancerpatienter med $Cl_{kr} < 50$ ml/min.

Dosering: Behandling av onormalt förhöjda serumkalciumnivåer (hyperkalcemi) som en följd av tumörer

Iasibon ges vanligen på sjukhus. Dosen bestäms av läkaren och med hänsyn tagen till följande faktorer.

Före behandling med Iasibon skall patienten ges tillräckligt med vätska i form av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. Hyperkalcemins svårighetsgrad såväl som tumörtyp bör tas i beaktande. Hos de flesta patienter med allvarlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium* ≥ 3 mmol/l eller ≥ 12 mg/dl) är en engångsdos på 4 mg tillräcklig. Hos patienter med måttlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium < 3 mmol/l eller < 12 mg/dl) är 2 mg en effektiv dos. Den högsta dosen som användes i kliniska prövningar var 6 mg men denna dos ger inga ytterligare fördelar vad gäller effekt.

*Notera att koncentrationerna av albuminkorrigerat serumkalcium beräknas enligt följande:

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

eller

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

För att omvandla albuminkorrigerat serumkalcium angivet i mmol/l till mg/dl multiplicera med 4.

Vanligtvis kan en förhöjd serumkalciumnivå sänkas till normal nivå inom 7 dagar. Mediantiden till återfall (förnyad ökning av serumalbuminkorrigerat serumkalcium mer än 3 mmol/l) var 18-19 dagar med doser på 2 mg och 4 mg. Mediantiden till återfall var 26 dagar med en dos på 6 mg.

Metod och administreringssätt

Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning ska administreras som intravenös infusion.

För detta ändamål ska innehållet i injektionsflaskan användas enligt följande:

- Vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och benmetastaser - innehållet tillsättes till 100 ml isoton natriumkloridlösning eller 100 ml 5 % glukoslösning och infunderas under åtminstone 15 minuter. Se även doseringsavsnittet ovan för patienter med nedsatt njurfunktion.
- Vid behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi – innehållet tillsättes till 500 ml isoton natriumkloridlösning eller 500 ml 5 % glukoslösning och infunderas under 2 timmar.

För att undvika eventuella blandbarhetsproblem ska Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning, endast blandas med isoton (0,9 %) natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning.

Kalciuminnehållande lösningar skall inte blandas med Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Utsädda lösningar är avsedda för engångsbruk. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

Det rekommenderas att produkten används omedelbart efter spädning (se punkt 5 i denna bipacksedel "Hur Iasibon ska förvaras").

Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning ska ges som en intravenös infusion. Försiktighet måste iaktas så att Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning inte administreras via intraarteriell eller extravasal administrering eftersom detta kan leda till vävnadsskador.

Administreringsfrekvens

För behandling av onormalt förhöjda kalciumnivåer (hyperkalcemi) ges i allmänhet Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning som en enstaka infusion.

Vid behandling av metastasorsakade skelettskador upprepas Iasiboninfusionerna var 3:e till 4:e vecka.

Behandlingens längd

Ett begränsat antal patienter (50 patienter) har fått en andra infusion för hyperkalcemi. Upprepad behandling kan övervägas vid återfall av hyperkalcemi eller vid otillräcklig effekt.

För patienter med metastasorsakade skelettskador skall Iasiboninfusioner ges var 3:e till 4:e vecka. I kliniska prövningar har behandling pågått i upp till 96 veckor.

Överdoser

Det finns inga erfarenheter av akut förgiftning med Iasibon koncentrat till infusionsvätska, lösning. Eftersom både njure och lever befanns vara målorgan för toxicitet i prekliniska studier vid höga doser, bör njur- och leverfunktion kontrolleras.

Kliniskt relevant hypokalcemi (mycket låga serumkalciumnivåer) bör korrigeras genom intravenös tillförsel av kalciumglukonat.

Bipacksedel: Information till patienten

Iasibon 50 mg filmdragerade tabletter ibandronatsyra

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Iasibon är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Iasibon
3. Hur du tar Iasibon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Iasibon ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Iasibon är och vad det används för

Iasibon innehåller den aktiva substansen ibandronatsyra som tillhör en grupp av läkemedel som kallas bisfosfonater.

Iasibon används till vuxna och förskrivs till dig om du har bröstcancer som har spritt sig till skelettet (så kallade skelettmetastaser).

- Det hjälper till att förebygga benbrott (frakturer).
- Det hjälper till att förebygga andra skelettproblem som kan behöva kirurgi eller strålbehandling.

Iasibon verkar genom att minska mängden kalcium som försvinner från skelettet. Detta förhindrar skelettet från att bli skörare.

2. Innan du tar Iasibon

Ta inte Iasibon

- om du är allergisk mot ibandronatsyra eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel som nämns i avsnitt 6.
- om du har problem med matstrupen (esofagus) såsom förträngningar eller sväljsvårigheter
- om du inte kan stå eller sitta upprätt i minst en timme (60 minuter) åt gången
- om du har, eller någon gång tidigare har haft, låga halter av kalcium i blodet.

Ta inte detta läkemedel om något av det som nämns ovan gäller för dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Iasibon.

Varningar och försiktighet

En biverkning som kallas osteonekros i känen (ONJ) (förstörelse av benvävnaden i känen) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsgodkännandet hos patienter som får Iasibon för cancerrelaterade tillstånd. ONJ kan också inträffa efter avslutad behandling.

Det är viktigt att försöka förebygga att ONJ utvecklas då det är ett smärtsamt tillstånd som kan vara svårt att behandla. För att minska risken för att osteonekros utvecklas i käken så finns det vissa försiktighetsåtgärder som du bör vidta.

Innan du får behandling, tala om för läkare/sjuksköterska (sjukvårdspersonal) om:

- du har några problem med din mun eller tänder såsom dålig tandhälsa, tandköttsproblem eller en planerad tandutdragning
- du inte får regelbunden tandvård eller inte har genomgått en tandundersökning på länge
- du är rökare (eftersom det kan öka risken för tandproblem)
- du tidigare har behandlats med en bisfosfonat (används för att behandla eller förebygga bensjukdomar)
- du tar läkemedel som kallas kortikosteroider (såsom prednisolon eller dexametason)
- du har cancer.

Din läkare kan be dig genomgå en tandundersökning innan behandlingen med Iasibon börjas.

Medan du behandlas ska du upprätthålla en god munhygien (inklusive ordinarie tandborstning) och gå på regelbundna tandkontroller. Om du har tandprotes bör du se till att dessa passar ordentligt. Om du får tandbehandling eller ska genomgå tandkirurgi (t.ex. dra ut en tand), informera din läkare om din tandbehandling och tala om för din tandläkare att du behandlas med Iasibon.

Kontakta din läkare och tandläkare omedelbart om du upplever några problem med din mun eller tänder såsom lösa tänder, smärta eller svullnad eller sår som inte läker eller vätskar eftersom detta kan vara tecken på osteonekros i käken.

Atypiska rörbensfrakturer såsom på armbågsbenet (ulna) eller skenbenet (tibia) har också rapporterats hos patienter som fått långtidsbehandling med Ibandronat. Dessa frakturer inträffar efter minimalt eller inget trauma, och vissa patienter upplever smärta i frakturområdet före fullbordad fraktur.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Iasibon:

- om du är allergisk mot några andra bisfosfonater.
- om du har sväljsvårigheter eller matsmältningsproblem
- om du har höga eller låga nivåer av vitamin D i blodet eller av något annat mineral
- om du har problem med njurarna

Irritation, inflammation eller sårbildning i matstruben (esofagus) kan inträffa, ofta med symtom som svår smärta i bröstet, svår smärta efter att du svält mat eller vätska, svårt illamående eller kräkningar, särskilt om du inte dricker ett fullt glas vatten och/eller om du ligger ner inom en timme efter att du tagit Iasibon. Om du får dessa symtom ska du sluta ta Iasibon och kontakta din läkare omedelbart (se avsnitt 3 och 4).

Barn och ungdomar

Iasibon ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Iasibon Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Anledningen är att Iasibon kan påverka hur andra läkemedel verkar. Vissa andra läkemedel kan också påverka hur Iasibon verkar.

Tala speciellt om för din läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- kosttillskott som innehåller kalcium, magnesium, järn eller aluminium
- acetylsalicylsyra och icke steroida anti-inflammatoriska läkemedel, så kallade NSAID, såsom, ibuprofen eller naproxen, eftersom både NSAID-läkemedel och Iasibon kan irritera din magsäck och tarm
- en typ av antibiotikainjektion som kallas "aminoglykosid" såsom gentamicin, eftersom både aminoglykosider och Iasibon kan sänka mängden kalcium i blodet

Att ta läkemedel som minskar magsyra så som ranitidin kan obetydligt öka effekten av Iasibon.

Iasibon med mat och dryck

Ta inte Iasibon med mat eller någon annan dryck förutom vatten eftersom Iasibon är mindre effektivt om det tas med mat eller dryck (se avsnitt 3).

Ta Iasibon tidigast 6 timmar efter att du har ätit, druckit eller tagit något annat läkemedel eller kosttillskott (som innehåller t.ex. kalcium (mjölk), aluminium, magnesium och järn) förutom vatten. Efter att du tagit din tablett, vänta minst 30 minuter innan du äter, dricker eller tar något annat läkemedel eller kosttillskott (se avsnitt 3).

Graviditet och amning

Ta inte Iasibon om du är gravid, planerar att bli gravid eller ammar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan köra och använda maskiner eftersom det förväntas att Iasibon inte har någon eller har försumbar effekt på din förmåga att köra och använda maskiner. Tala med din läkare innan du kör bil, använder maskiner eller verktyg.

Iasibon innehåller laktos

Om din läkare har talat om för dig att du inte tål eller inte kan bryta ner vissa sockerarter i mag-tarmkanalen (t ex om du är laktosintolerant, har total laktasbrist eller glukos-galaktoslaktasbrist), tala med din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Iasibon

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker på något.

Ta din tablett tidigast 6 timmar efter att du har ätit, druckit eller tagit något annat läkemedel eller kosttillskott förutom vatten. Vatten med hög kalciumkoncentration ska inte användas. Om det finns misstanke om eventuella höga kalciumhalter i kranvattnet (hårt vatten), rekommenderas att buteljerat vatten med lågt mineralinnehåll används.

Din läkare kan göra regelbundna blodtester under tiden du tar Iasibon. Detta för att kontrollera att du får rätt mängd av läkemedlet.

Att ta detta läkemedel

Det är viktigt att du tar Iasibon vid rätt tidpunkt och på rätt sätt eftersom det kan orsaka irritation, inflammation eller sårbildning i din matstrupe (esofagus).

Du kan hjälpa till att förhindra att det händer genom att göra följande:

- Ta din tablett så fort du har stigit upp för dagen och innan du tar din första måltid, dryck, andra läkemedel eller kosttillskott
- Ta din tablett med ett helt glas vatten (ca 200 ml). Ta inte din tablett med någon annan dryck än vatten
- Svälj tabletten hel. Du ska inte tugga, suga eller krossa tabletten. Låt inte tabletten upplösas i munnen
- Vänta minst 30 minuter efter det att du tagit din tablett. Därefter kan du ta dagens första måltid och dryck och ta eventuella andra läkemedel eller kosttillskott

- Håll dig upprätt (sittande eller stående) medan du tar din tablett och under den följande timmen (60 minuter). Annars kan en del av läkemedlet läcka tillbaka till din matstrupe (esofagus)

Hur mycket du ska ta

Den vanliga dosen av Iasibon är en tablett varje dag. Om du har medelsvåra njurproblem kan din läkare minska dosen till en tablett varannan dag. Om du har svåra njurproblem kan din läkare minska dosen till en tablett en gång i veckan.

Om du tar mera Iasibon än vad du borde

Om du tagit för många tabletter, tala med en läkare eller uppsök sjukhus genast. Drink ett helt glas mjölk innan du åker till sjukhuset. Framkalla inte kräkningar själv. Ligg inte ner.

Om du har glömt att ta Iasibon

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du tar en tablett om dagen, hoppa över den missade dosen helt. Fortsätt sedan som vanligt följande dag. Om du tar en tablett varannan dag eller en gång i veckan, fråga din läkare eller apotekspersonal om råd.

Om du slutar ta Iasibon

Fortsätt ta Iasibon så länge din läkare säger att du ska göra det. Det beror på att läkemedlet bara verkar om det tas hela behandlingstiden ut.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala genast med en sjuksköterska eller läkare om du märker några av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva medicinsk vård omedelbart:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- sjukdomskänsla, halsbränna och svårigheter att svälja (inflammation i matstrupen)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- svåra magsmärtor. Detta kan vara ett tecken på blödande sår i den första delen av tunntarmen (tolvfinger-tarmen) eller magsäcksinflammation (gastrit)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- ihållande ögonsmärta och inflammation.
- ny smärta, svaghet eller obehag i lår, höft eller ljumske. Du kan ha tidiga tecken på en ovanlig fraktur på lårbenet.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- smärta eller ömhet i munnen eller käken. Du kan ha tidiga tecken på allvarliga problem med käken (nekros (död benvävnad) i käkbenet).
- klåda, svullnad i ansiktet, på läppar och i halsen, med svårigheter att andas. Du kan ha en fått en allvarlig allergisk reaktion som kan vara livshotande.
- allvarliga hudreaktioner
- öronsmärta, flytning från örat och/eller en öroninfektion. Detta kan vara tecken på en benskada i örat.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- astmaattack

Andra möjliga biverkningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- magsmärtor, matsmältningsbesvär
- låga kalciumnivåer i blodet
- svaghetskänsla

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- bröstsmärta
- klåda eller stickningar i huden hud (parestesi)
- influensaliknande symtom, allmän sjukdomskänsla eller smärta
- muntorrhet, konstig smak i munnen eller svårigheter att svälja
- blodbrist (anemi)
- höga halter av urinämne i blodet eller höga halter av bisköldkörtelhormon i blodet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#)*. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Iasibon ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn
- Används före utgångsdatum som anges på blistret efter ”EXP” och på kartongen efter ”Utg. dat”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad
- Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ibandronatsyra. En tablett innehåller 50 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat)

Övriga innehållsämnen är:

- tablettkärna: povidon, mikrokristallin cellulosa, krosopovidon, pregelatiniserad majsstärkelse, glyceroldibehenat, kolloidalt vattenfritt kisel
- tablethölje: titandioxid (E171), laktosmonohydrat, hypromellos (E464), makrogol 4000

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Filmdragerade tabletter, vita, runda, bikonvexa. Tillhandahålls i Polyamid/Al/PVC - Aluminiumfolieblister i förpackningar om 3, 6, 9, 28 och 84 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki

Grekland

Tillverkare

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Grekland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Bluefish Pharmaceuticals AB
Tlf: +46 8 51911600

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti (Estonia)

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

Norge

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

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Slovenská republika

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

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

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

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

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

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

Latvija
SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.