

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ibandronic Acid Accord 2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
Ibandronic Acid Accord 6 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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 (sterilt koncentrat).
Klar, färglös lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ibandronatsyra 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 administreringsätt

Patienter behandlade med ibandronatsyra ska ges bipacksedeln och patientkortet.

Behandling med ibandronatsyra ska endast initieras av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

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

Den rekommenderade dosen vid metastasorsakade skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser är 6 mg givet 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 mildt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data för användning av en kortare infusionstid hos patienter med kreatininclearance mindre än 50 ml/min. Förskrivare bör ta hänsyn till 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 ibandronatsyra ska patienten rehydreras adekvat med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. Hyperkalcemins svårighetsgrad såväl som tumörtyp ska 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. Ibandronatsyra 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 ($Cl_{kr} \geq 50$ 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 (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 ibandronatsyra hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1 och avsnitt 5.2).

Administreringsätt

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.

Ibandronatsyrakoncentrat till infusionsvätska, lösning ska ges som intravenös infusion. ska
Försiktighet måste iaktas så att ibandronatsyra koncentrat till infusionsvätska, lösning inte administreras intravenöst, via intraarteriell eller extravasal administrering av beredningar 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 ibandronatsyra 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 ibandronatsyra 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 har i mycket sällsynta fall rapporterats efter godkännande försäljning hos patienter som behandlats med ibandronatsyra för onkologiska indikationer (se avsnitt 4.8).

Start av en ny behandlingskur ska skjutas upp hos patienter med oläkta öppna mjukvävnadslesioner i munnen.

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

Följande riskfaktorer ska beaktas vid utvärdering av en patients risk att utveckla osteonekros i käken:

- Potens hos det läkemedel som hämmar benresorption (större risk vid mycket potenta läkemedel), administreringsätt (större risk vid parenteral administrering) och kumulativ dos av benresorptionsbehandling
- Cancer, samtidiga sjukdomar (t ex anemi, koagulopatier, infektion), rökning
- Samtidiga behandlingar: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling mot huvud och hals
- Dålig munhygien, parodontal sjukdom, dåligt sittande proteser, anamnes på tandsjukdom, invasiva tandingrepp, t ex tandextraktioner

Alla patienter ska uppmanas att hålla en god munhygien, regelbundet gå på tandläkarkontroller och omedelbart rapportera alla orala symtom som t ex tandrörlighet, smärta eller svullnad, eller icke-läkande sår eller utsöndringar under behandling med ibandronatsyra. Under behandling ska invasiva tandingrepp utföras först efter noggrant övervägande och undvikas i nära anslutning till administrering av ibandronatsyra.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar osteonekros i käken ska tas fram i nära samarbete mellan behandlande läkare och tandläkare eller oralkirurg med expertkunskap om osteonekros i käken. Tillfälligt avbrott av behandlingen med ibandronatsyra bör övervägas tills tillståndet försvinner och bidragande riskfaktorer om möjligt är begränsade.

Osteonekros i yttre hörselgången

Osteonekros i yttre hörselgången har rapporterats med bisfosfonater, i huvudsak i samband med långtidsbehandling. Eventuella riskfaktorer för osteonekros i yttre hörselgången inkluderar steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer som infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången ska övervägas hos patienter som får behandling med bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom inklusive 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 ibandronatsyra försämrar njurfunktionen. Dock rekommenderas att njurfunktion, serumkalcium, fosfat och magnesiumnivåer kontrolleras hos patienter som behandlas med ibandronatsyra (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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska. d.v.s. 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. Ibandronatsyra ska därför inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om ibandronatsyra passerar över i bröstmjölken. Studier på lakterande råttor har visat på låga nivåer av ibandronatsyra i mjölken efter intravenös administrering. Ibandronatsyra 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 ibandronatsyra 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) rapporters 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	Mycket vanliga	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		Parathyr oidea-störning				

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition		Hypokalcemi*	Hypofosfatemi			
Psyksiska störningar			Sömnrubbingar, oro, känslomässig instabilitet			
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel, dysgeusi (smakrubbing)	Cerebrovaskulär sjukdom, nervrotsskada, 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			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Faryngit	Lungödem, väsande andningsljud (stridor)			
Magtarmkanalen		Diarré, kräkningar, dyspepsi, gastrointestinal smärta, tandpåkänslighet	Gastroenterit, gastrit, munsår, dysfagi, keilit			
Lever och gallvägar			Gallsten (kolelithiasis)			
Hud och subkutan vävnad		Hudpåkänslighet, ekkymos	Utslag, alopeci		Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bullös dermatit†	

Organsystem	Mycket vanliga	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 yttre hörselgången (bisfosfonatbiverkning)†	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, influensa-liknande sjukdom**, perifert ödem, asteni, överdriven törst	Hypotermi			
Undersökningar		Förhöjt gamma-GT, förhöjt kreatinin	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, viktminskning			
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 muskelsmärtsliknande smärta har inträffat. Vanligtvis krävdes ingen särskild behandling och symtomen avtog efter några timmar/dagar.

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken har främst rapporterats hos cancerpatienter behandlade med läkemedel som hämmar benresorption, t ex ibandronatsyra (se avsnitt 4.4). Fall av osteonekros i käken har rapporterats efter godkännande för försäljning av ibandronatsyra.

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 ibandronatsyra 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.

Verkningsmekanism

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 tumöreextrakt. 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 provningar i patienter med initialt albuminkorrigerat serumkalcium ≥ 3 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 konfirmerade 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.

Tabell 2 Effekresultat (bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)

	Alla skelettrelaterade händelser (SREs)		
	Placebo n=158	Ibandronatsyra 6 mg n=154	p-värde
SMPR (per patientår)	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 effektmåtten 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.

Pediatrik population (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2)

Säkerhet och effekt av ibandronatsyra 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 distributionsvolymen 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.

Metabolism

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

Eliminering

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 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 för 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

Exponering av ibandronatsyra hos patienter med varierande grader av nedsatt njurfunktion är relaterat till kreatininclearance (CL_{kr}). Hos personer med grav njurfunktionsnedsättning (medelvärdet för uppskattat $CL_{kr}=21,2$ ml/min) ökade medelvärdet för dosjusterat $AUC_{0-24\text{ tim}}$ 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 AUC_{0-24} 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 ($CL_{kr}\geq 50$ 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 osannolikt att hypoproteinemi vid svår leversjukdom leder till kliniskt signifikanta ökning 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).

Pediatrika populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.1)

Det finns inga tillgängliga uppgifter avseende användningen av ibandronatsyra 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 viscerala variationer (uretärt njurbäckensyndrom) och tandmissbildningar på F1-avkomman hos råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumacetattrihydrat
Isättiksyra
Vatten för injektion

6.2 Inkompatibiliteter

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

Ibandronatsyra koncentrat till infusionsvätska, lösning ska inte blandas med kalciuminnehållande lösningar.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats efter spädning med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoslösning (5 %) i 36 timmar vid 25 °C och 2–8 °C.

Av mikrobiologiska skäl bör infusionsvätskan 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 spädningen skett under ett kontrollerat och validerat aseptiskt förhållande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Den här medicinska produkten kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar efter spädning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

6 ml, injektionsflaska av glas (typ I) försluten med gummipropp av etylentetrafluoretylen och aluminiumsigill med ljuslila lättöppnat lock. Tillhandahålls som förpackning innehållande 1 injektionsflaska med 2 ml koncentrat.

6 ml, injektionsflaska av glas (typ I) försluten med gummipropp av etylentetrafluoretylen och aluminiumsigill med rosa lättöppnat lock. Tillhandahålls som förpackning innehållande 1, 5 eller 10 injektionsflaskor med 6 ml koncentrat.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/798/001
EU/1/12/798/002
EU/1/12/798/003
EU/1/12/798/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 19 november 2012
Datum för den senaste förnyelsen: 18 september 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ibandronic Acid Accord 3 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta med 3 ml lösning innehåller 3 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat). Varje ml lösning innehåller 1 mg ibandronatsyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).
Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med en ökad risk för frakturer (se avsnitt 5.1).
- En minskad risk för vertebrala frakturer har påvisats, medan effekt på höftfrakturer inte har fastställts.

4.2 Dosering och administreringsätt

Patienter behandlade med ibandronatsyra ska ges bipacksedeln och patientkortet.

Dosering

Rekommenderad dos av ibandronatsyra är 3 mg givet som en intravenös injektion under 15–30 sekunder var tredje månad.

Patienten måste få tillägg av kalcium och D-vitamin (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5).

Om en dos missas bör injektionen ges så snart det är lämpligt. Därefter bör injektionerna schemaläggas var tredje månad från datumet för den senaste injektionen.

Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater mot osteoporos är inte fastställd. Behovet av fortsatt behandling bör utvärderas kontinuerligt baserat på en individuell nytta-risk bedömning av ibandronatsyra för varje patient, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

Speciella populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Användning av ibandronatsyra för injektion rekommenderas inte till patienter som har ett serumkreatinin överstigande 200 µmol/l (2,3 mg/dl) eller som har ett kreatininclearance (mätt eller uppskattat) lägre än 30 ml/min på grund av begränsad tillgång till kliniska data från studier där sådana patienter har inkluderats (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.2).

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion om serumkreatinin är lika med eller lägre än 200 µmol/l (2,3 mg/dl) eller om kreatininclearance (mätt eller uppskattat) är lika med eller högre än 30 ml/min.

Patienter med försämrad leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Äldre population (>65 år)

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det är inte tillämpligt att använda ibandronatsyra till barn under 18 år, och ibandronatsyra har inte studerats hos denna population (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringsätt

För intravenös användning under 15–30 sekunder, var tredje månad.

Strikt följsamhet till den intravenösa administreringsvägen krävs (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Felaktig administrering

Försiktighet bör iakttas så att ibandronatsyra för injektion inte ges via intraarteriell eller paravenös administrering eftersom detta kan leda till vävnadsskada.

Hypokalcemi

Liksom andra bisfosfonater som administreras intravenöst kan ibandronatsyra orsaka en övergående minskning av serumkalciumvärdena.

Existerande hypokalcemi måste åtgärdas innan injektionsbehandling med ibandronatsyra inleds. Andra störningar i skelett- och mineralmetabolismen bör också behandlas effektivt innan injektionsbehandling med ibandronatsyra påbörjas.

Alla patienter måste få adekvat tillägg av kalcium och vitamin D.

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 ibandronatsyra för intravenös injektion. Om anafylaktiska reaktioner eller andra allvarliga överkänslighetsreaktioner/allergiska reaktioner inträffar ska injektionen omedelbart avbrytas och lämplig behandling sättas in.

Nedsatt njurfunktion

Patienter som samtidigt har sjukdomar med njurpåverkan eller som använder läkemedel med möjlig risk för biverkningar på njuren bör enligt god medicinsk praxis ses över regelbundet under behandling.

På grund av begränsad klinisk erfarenhet rekommenderas inte ibandronatsyra för injektion till patienter med ett serumkreatinin överstigande 200 µmol/l (2,3 mg/dl) eller med ett kreatininclearance lägre än 30 ml/min (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2).

Patienter med försämrad hjärtfunktion

Hyperhydrering ska undvikas hos patienter med risk för hjärtsvikt.

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken har i mycket sällsynta fall rapporterats efter godkännande för försäljning hos patienter som behandlats med ibandronatsyra för osteoporos (se avsnitt 4.8).

Start av en ny behandlingskur ska skjutas upp hos patienter med oläkta öppna mjukvävnadslesioner i munnen.

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

Följande riskfaktorer ska beaktas vid utvärdering av en patients risk att utveckla osteonekros i käken:

- Potens hos det läkemedel som hämmar benresorption (större risk vid mycket potenta läkemedel), administreringsätt (större risk vid parenteral administrering) och kumulativ dos av benresorptionsbehandling
- Cancer, samtida sjukdomar (t ex anemi, koagulopatier, infektion), rökning
- Samtida behandlingar: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling mot huvud och hals
- Dålig munhygien, parodontal sjukdom, dåligt sittande proteser, anamnes på tandsjukdom, invasiva tandingrepp, t ex tandextraktioner

Alla patienter ska uppmanas att hålla en god munhygien, regelbundet gå på tandläkarkontroller och omedelbart rapportera alla orala symtom som t ex tandrörlighet, smärta eller svullnad, eller icke-läkande sår eller utsöndringar under behandling med ibandronatsyra. Under behandling ska invasiva tandingrepp utföras först efter noggrant övervägande och undvikas i nära anslutning till administrering av ibandronatsyra.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar osteonekros i käken ska tas fram i nära samarbete mellan behandlande läkare och tandläkare eller oralkirurg med expertkunskap om osteonekros i käken. Tillfälligt avbrott av behandlingen med ibandronatsyra bör övervägas tills tillståndet försvinner och bidragande riskfaktorer om möjligt är begränsade.

Osteonekros i yttre hörselgången

Osteonekros i yttre hörselgången har rapporterats med bisfosfonater, i huvudsak i samband med långtidsbehandling. Eventuella riskfaktorer för osteonekros i yttre hörselgången inkluderar steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer som infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången ska övervägas hos patienter som får behandling med bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom inklusive 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 femurskäftet. 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).

Hjälpämne med känd effekt

Ibandronatsyra för injektion är näst intill natriumfri.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabola interaktioner är 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ibandronatsyra är endast avsett för postmenopausala kvinnor och får inte tas av kvinnor i fertil ålder. Det finns inte tillräckligt med data avseende behandlingen av gravida kvinnor med ibandronatsyra. Studier på råttor indikerar på en viss förekomst av reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken hos människa är okänd. Ibandronatsyra ska inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om ibandronatsyra passerar över i human bröstmjölk. Studier på digivande råttor har påvisat låga nivåer av ibandronatsyra i mjölken efter intravenös administrering. Ibandronatsyra ska inte användas under 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 ibandronatsyra 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 okulära inflammationer, (se stycket ”Beskrivning av utvalda biverkningar” och avsnitt 4.4).

De vanligast rapporterade biverkningarna är artralgi och influensaliknande symtom. Dessa symtom är vanliga i samband med den första dosen, varar i allmänhet en kort tid, har en mild till måttlig intensitet, och upphör vanligtvis under fortsatt behandling, utan att någon medicinsk åtgärd behövs (se avsnitt ”Influensaliknande sjukdom”).

Biverkningar i tabellform

I tabell 1 visas en komplett lista över kända biverkningar.

Säkerhetsprofilen för oral behandling med ibandronatsyra 2,5 mg dagligen har utvärderats hos 1251 patienter, vilka behandlades i 4 placebokontrollerade kliniska prövningar. Den stora majoriteten av patienterna kommer från den pivotala treåriga frakturstudien (MF 4411).

I den pivotala tvååriga studien på postmenopausala kvinnor med osteoporos (BM 16550) visades att den övergripande säkerheten med intravenös injektion av ibandronatsyra 3 mg var 3:e månad var likvärdig med oralt administrerad ibandronatsyra 2,5 mg dagligen. Den totala andelen patienter som upplevde en biverkning var 26,0 % och 28,6 % för ibandronatsyra 3 mg som injektion var 3:e månad efter 1 respektive 2 år. De flesta av biverkningsfallen ledde inte till att behandlingen avbröts.

Biverkningarna visas enligt MedDRAs klassificering av organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), 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 som förekom hos postmenopausala kvinnor som fick ibandronatsyra 3 mg injektion var 3:e månad eller ibandronatsyra 2,5 mg dagligen i fas III-studierna BM16550 och MF4411 och erfarenheter efter godkännandet för försäljning.

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Astmaexacerbation	Överkänslighetsreaktion	Anafylaktisk reaktion/chock*†	
Metabolism och nutrition		hypokalcemi†			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk				
Ögon			Okulära inflammationer*†		
Blodkärl		Flebit/tromboflebit			
Magtarmkanalen*	Gastrit, Dyspepsi, Diarré, Buksmärta,				

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	Illamående, Förstoppning				
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag		Angioödem, Ansiktssvullnad/-ödem, Urtikaria	Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bullös dermatit†	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, Myalgi, Muskuloskeletal smärta, Ryggsmärta	Skelettsmärta	Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer†	Osteonekros i käken*†, Osteonekros i yttre hörselgången (bisfosfonatbiverkning)†	Andra atypiska rörbensfrakturer än femurfrakturer
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Influensaliknande sjukdom*, Trötthet	Reaktioner vid injektionsstället, Asteni			

*Se ytterligare information nedan

†Identifierad efter godkännandet för försäljning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Influensaliknande sjukdom

Influensaliknande sjukdom innefattar händelser som akutfasreaktioner eller symtom såsom myalgi, artralgi, feber, frossa, trötthet, illamående, minskad aptit eller skelettsmärta.

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken har främst rapporterats hos cancerpatienter behandlade med läkemedel som hämmar benresorption, t ex ibandronatsyra (se avsnitt 4.4). Fall av osteonekros i käken har rapporterats efter godkännande för försäljning av ibandronatsyra.

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

Ingen specifik information gällande överdosering med ibandronatsyra finns tillgänglig.

Baserat på tillgänglig kunskap om denna grupp av substanser, kan intravenös överdosering leda till hypokalcemi, hypofosfateri och hypomagnesemi. Kliniskt relevanta minskningar i serumnivåerna av kalcium, fosfor och magnesium bör korrigeras med intravenös administrering av kalciumglukonat, kalium- eller natriumfosfat respektive magnesiumsulfat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Ibandronatsyra är en mycket potent bisfosfonat som tillhör gruppen av bisfosfonater innehållande kväve, vilka verkar selektivt på benvävnad och specifikt hämmar osteoklasternas aktivitet utan att direkt påverka benbildningen. Nybildning av osteoklaster påverkas inte. Ibandronatsyra leder till en successiv ökning av benmassan och en minskad frakturincidens genom att minska den förhöjda benomsättningen mot premenopausala nivåer hos postmenopausala kvinnor.

Farmakodynamiska effekter

Den farmakodynamiska verkningsmekanismen för ibandronatsyra är hämning av benresorptionen. *In vivo* förhindrar ibandronatsyra experimentellt inducerad nedbrytning av benvävnad som orsakats av att gonadfunktionen upphört, av retinoider, tumörer eller tumörextrakt. Hos unga (snabbt växande) råttor hämmas även den endogena benresorptionen vilket leder till en ökad normal benmassa jämfört med icke-behandlade djur.

Djurmodeller bekräftar att ibandronatsyra är en potent hämmare av osteoklastisk aktivitet. Hos växande råttor fanns inga tecken på en försämrad benmineralisering även i doser högre än 5000 gånger de doser som krävs för osteoporosbehandling.

Både daglig och intermittent (med förlängda dosfria intervall) långtidsbehandling av råttor, hundar och apor visade bildning av ben av normal kvalitet och en bevarad eller ökad mekanisk styrka även med doser i det toxiska intervallet. Hos människa bekräftades effekten av både daglig och intermittent administrering av ibandronatsyra med ett dosfritt intervall på 9–10 veckor i en klinisk prövning (MF 4411) där ibandronatsyra visade en förebyggande effekt mot frakturer.

I djurmodeller framkallade ibandronatsyra biokemiska förändringar som tyder på en dosberoende hämning av benresorptionen inklusive en minskning av biokemiska markörer från nedbruten benkollagen (såsom deoxypyridinolin och tvärbundna N-telopeptider av typ I-kollagen (NTX)) i urinen.

Både dagliga, intermittenta (med ett dosfritt intervall på 9–10 veckor per kvartal) orala doser liksom intravenösa doser av ibandronatsyra hos postmenopausala kvinnor medförde biokemiska förändringar som tyder på en dosberoende hämning av benresorptionen.

Intravenös injektion av ibandronatsyra minskade serumnivåerna av C-telopeptid i alfakedjan av typ I-kollagen (CTX) inom 3–7 dagar efter behandlingsstart och minskade osteokalcinnivåerna inom 3 månader.

Efter avslutad behandling sker det en återgång till de patologiska värden av förhöjd benresorption som associeras till postmenopausal osteoporos innan behandling.

Den histologiska analysen av benbiopsier efter två och tre års behandling av postmenopausala kvinnor med orala doser av ibandronatsyra 2,5 mg dagligen och intermittenta intravenösa doser upp till 1 mg var 3:e månad visade en normal benkvalitet och gav ingen indikation på någon defekt mineralisering. En förväntad minskning i benomsättningen, en normal benkvalitet och frånvaro av defekt mineralisering sågs även efter 2 års behandling med injektion av 3 mg ibandronatsyra.

Klinisk effekt

Oberoende riskfaktorer som till exempel lågt BMD, ålder, tidigare frakturer, en familjär förekomst av frakturer, hög benomsättning och lågt Body Mass Index (BMI) ska övervägas för att identifiera kvinnor med en förhöjd risk av osteoporotiska brott.

Injektion av ibandronatsyra 3 mg var 3:e månad

Benmineraltätheten (BMD)

Ibandronatsyra 3 mg givet som intravenös injektion var 3:e månad visades vara minst lika effektivt som oralt administrerad ibandronatsyra 2,5 mg dagligen i en tvåårig, randomiserad, dubbelblind, multicenter, non-inferiority-studie (BM 16550) på postmenopausala kvinnor (1386 kvinnor i åldern 55—80 år) med osteoporos (BMD T-score under -2,5 standardavvikelse i ländkotpelaren vid behandlingsstart). Detta visades både i den primära analysen efter 1 år och i den bekräftande analysen av resultatet efter 2 års behandling (tabell 2).

Den primära analysen av data från studien BM 16550 efter 1 år och den bekräftande analysen efter 2 år visade att injektion med 3 mg var 3:e månad var jämförbart med 2,5 mg daglig oral dosering beträffande genomsnittliga ökningarna av bentätheten i ländkotpelaren, hela höftbenet, lårbenshalsen och trokanterna (tabell 2).

Tabell 2: Genomsnittlig relativ ändring av BMD i ländkotpelaren, hela höftbenet, lårbenshalsen och trokanterna jämfört med behandlingsstart efter 1 års (primär analys) och 2 års behandling (per protokoll population) i studien BM 16550.

	1 års data från studien BM 16550		2 års data från studien BM 16550	
Genomsnittlig relativ ändring från behandlingsstart % [95 % KI]	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=377)	ibandronatsyra injektion 3 mg var 3:e månad (n=365)	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=334)	ibandronatsyra injektion 3 mg var 3:e månad (n=334)
BMD i ländkotpelaren L2-L4	3,8 [3,4; 4,2]	4,8 [4,5; 5,2]	4,8 [4,3; 5,4]	6,3 [5,7; 6,8]
BMD över hela höftbenet	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
BMD i lårbenshalsen	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
BMD i trokanterna	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Dessutom har injektion med ibandronatsyra 3 mg var 3:e månad visats vara bättre än oralt administrerad ibandronatsyra 2,5 mg dagligen för öknings av bentätheten i ländkotpelaren i en prospektivt planerad analys efter 1 år, $p < 0,001$, samt efter 2 år, $p < 0,001$.

Efter 1 års behandling hade 92,1 % av patienterna som fick 3 mg injicerat var 3:e månad en ökad eller bibehållen bentäthet i ländkotpelaren (d.v.s. svarade på behandlingen) jämfört med 84,9 % av patienterna som fick 2,5 mg dagligen oralt ($p=0,002$). Efter 2 års behandling hade 92,8 % av patienterna som fick injektioner på 3 mg och 84,7 % av patienterna som fick 2,5 mg oral behandling en ökad eller bibehållen bentäthet i ländkotpelaren ($p=0,001$).

Beträffande bentätheten över hela höftbenet hade 82,3 % av patienterna som fick 3 mg injicerat var 3:e månad svarat på behandlingen efter 1 år, jämfört med 75,1 % av patienterna som fick 2,5 mg dagligen oralt ($p=0,02$). Efter 2 års behandling hade 85,6 % av patienterna som fick injektioner med 3 mg och 77,0 % av patienterna som fick 2,5 mg oral behandling en ökad eller bibehållen bentäthet över hela höftbenet ($p=0,004$).

Andelen patienter som hade en ökad eller bibehållen bentäthet efter 1 år både i ländkotpelaren och över hela höften var 76,2 % i behandlingsgruppen som fick injektioner på 3 mg var 3:e månad och 67,2 % i behandlingsgruppen som fick 2,5 mg dagligen oralt ($p=0,007$). Efter 2 års behandling uppfyllde 80,1 % av patienterna dessa kriterier i behandlingsgruppen som fick injektioner på 3 mg var 3:e månad respektive 68,8 % av patienterna i behandlingsgruppen som fick 2,5 mg dagligen oralt ($p=0,001$).

Biokemiska markörer för benomsättning

Kliniskt betydelsefulla minskningar av CTX-nivåerna i serum observerades vid alla analystillfällen. Vid 12 månader var median relativ ändring från behandlingsstart -58,6 % för den intravenösa behandlingsregimen med 3 mg injicerat var 3:e månad och -62,6 % för den orala behandlingsregimen med 2,5 mg dagligen. Dessutom identifierades att 64,8 % av patienterna som fick injektioner med 3 mg var 3:e månad svarade på behandlingen (definierat som en minskning ≥ 50 % från behandlingsstart) jämfört med 64,9 % av patienterna som fick 2,5 mg dagligen oralt. Minskningen av CTX i serum bibehölls under de två åren och mer än hälften av patienterna svarade på behandlingen i båda behandlingsgrupperna.

Baserat på resultaten i studien BM 16550 förväntas ibandronatsyra 3 mg givet som intravenös injektion var 3:e månad vara minst lika effektivt för att förebygga frakturer som oral behandling med ibandronatsyra 2,5 mg dagligen.

Ibandronatsyra tabletter 2,5 mg dagligen

I den initiala treåriga, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade frakturstudien (MF 4411), visades en statistiskt signifikant och medicinskt relevant minskning i incidensen av nya radiografiska morfometriska och kliniska vertebrala frakturer (tabell 3). I denna studie utvärderades oralt

administrerad ibandronatsyra om 2,5 mg dagligen och 20 mg i intermittenta doser som en explorativ behandlingsregim. Ibandronatsyra intogs 60 minuter innan dagens första intag av mat eller dryck (fasteperiod efter dosering). Studien omfattade kvinnor i åldern 55 till 80 år som varit postmenopausala i minst 5 år och som hade en benmineraltäthet (BMD) i ländkotpelaren på 2 till 5 standardavvikelse under det postmenopausala medelvärdet (T-score) i åtminstone en ryggkota [L1-L4], samt hade haft en till fyra vertebrala frakturer. Alla patienterna fick 500 mg kalcium och 400 IE D-vitamin dagligen. Effekten utvärderades hos 2928 patienter. Ibandronatsyra 2,5 mg givet dagligen visade en statistiskt signifikant och medicinskt relevant minskning i incidensen av nya vertebrala frakturer. Behandlingen minskade förekomsten av nya radiografiska vertebrala frakturer med 62 % ($p=0,0001$) under den 3 år långa studien. En relativ riskreduktion på 61 % observerades efter 2 år ($p=0,0006$). Ingen statistiskt signifikant skillnad uppnåddes efter 1 års behandling ($p=0,056$). Den frakturprebyggande effekten var jämn under studietiden. Det fanns ingen indikation på att effekten försvagades med tiden.

Även incidensen av kliniska vertebrala frakturer reducerades signifikant med 49 % efter 3 år ($p=0,011$). Den starka effekten på vertebrala frakturer reflekterades dessutom av en statistiskt signifikant minskning av längdförlust jämfört med placebo ($p<0,0001$).

Tabell 3: Resultat från 3 års frakturstudie MF 4411 (% , 95 % konfidensintervall)

	Placebo (n=974)	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=977)
Relativ riskreduktion Nya morfometriska vertebrala frakturer		62 % (40,9; 75,1)
Incidens av nya morfometriska vertebrala frakturer	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Relativ riskreduktion av kliniska vertebrala frakturer		49 % (14,03; 69,49)
Incidens av kliniska vertebrala frakturer	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD – förändring (i medeltal) i ländkotpelaren efter 3 år jämfört med behandlingsstart.	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD –förändring (i medeltal) över hela höftbenet efter 3 år jämfört med behandlingsstart.	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Behandlingseffekten av ibandronatsyra utvärderades ytterligare i en subgruppsanalys av patienter med ett BMD T-score under -2,5 i ländkotpelaren vid behandlingsstart (tabell 4). Den minskade risken för vertebrala frakturer stämde väl överens med den som erhöles i hela populationen.

Tabell 4: Resultat från 3 års frakturstudie MF 4411 (% , 95 % konfidensintervall) för patienter med BMD T-score under -2,5 i ländkotpelaren vid behandlingsstart

	Placebo (n=587)	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=575)
Relativ riskreduktion Nya morfometriska vertebrala frakturer		59 % (34,5; 74,3)
Incidens av nya morfometriska vertebrala frakturer	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Relativ riskreduktion av kliniska vertebrala frakturer		50 % (9,49; 71,91)
Incidens av kliniska vertebrala frakturer	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
BMD – förändring (i medeltal) i ländkotpelaren efter 3 år jämfört med behandlingsstart.	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD –förändring (i medeltal) över hela höftbenet efter 3 år jämfört med behandlingsstart.	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

I den totala patientpopulationen i studien MF4411 observerades ingen reduktion av icke-vertebrala frakturer, men dagligt ibandronat visades vara effektivt i en subgrupp av högriskpatienter (BMD T-score < -3,0 i lårbenshalsen) där man observerade en riskreduktion på 69% för icke-vertebrala frakturer.

Daglig oral behandling med ibandronatsyra 2,5 mg tabletter resulterade i successiva ökning av bentätheten vid vertebrala och icke-vertebrala delar av skelettet.

Efter 3 år var ökningen av bentätheten i ländkotpelaren 5,3 % jämfört med placebo och 6,5 % jämfört med behandlingsstart. Ökningarna i höftområdet jämfört med behandlingsstart var 2,8 % vid lårbenshalsen, 3,4 % i hela höften och 5,5 % vid trokanterna.

Biokemiska markörer på benomsättningen (såsom CTX i urinen och osteokalcin i serum) visade ett förväntat suppressionsmönster till premenopausala nivåer och nådde en maximal minskning inom en period på 3–6 månader vid användning av 2,5 mg ibandronatsyra dagligen.

En kliniskt betydelsefull reducering på 50 % av de biokemiska markörerna för benresorption kunde observeras så tidigt som en månad efter påbörjad behandling med 2,5 mg ibandronatsyra.

Pediatrik population (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2)

Ibandronatsyra har inte studerats i den pediatrika populationen, varför inga effekt- eller säkerhetsdata finns tillgängliga för denna patientpopulation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ibandronatsyras primära farmakologiska effekter på benvävnad är inte direkt relaterade till de befintliga plasmakoncentrationerna, vilket har visats i flera studier på djur och människa.

Plasmakoncentrationerna av ibandronatsyra ökar dosproportionellt efter intravenös administrering av 0,5 mg till 6 mg.

Absorption

Ej relevant.

Distribution

Efter initial systemexponering binder ibandronatsyra snabbt till benvävnad eller utsöndras via urinen. Hos människa är den skenbara terminala distributionsvolymen minst 90 l och av den cirkulerande mängden dos uppskattas ungefär 40–50 % nå benvävnaden. Proteinbindningen i human plasma är ungefär 85–87 % (fastställt *in vitro* vid terapeutiska koncentrationer av ibandronatsyra), vilket visar på en liten risk för interaktioner med andra läkemedel på grund av bortträngning.

Metabolism

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

Eliminering

Ibandronatsyra avlägsnas från cirkulationen genom benabsorption (uppskattas till 40–50 % hos postmenopausala kvinnor) och återstoden elimineras oförändrat via njurarna.

Längden på de observerade halveringstiderna varierar, generellt är den skenbara terminala halveringstiden mellan 10–72 timmar. Eftersom de beräknade värdena till stor del är en funktion av studietidens längd, använd dos och analysmetodens känslighet är den sanna terminala halveringstiden

sannolikt väsentligt längre, liksom för andra bisfosfonater. Plasmanivåerna minskar tidigt och når 10 % av toppnivån 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 synbart totalt clearance och njurclearance anses reflektera benupptaget.

Utsöndringsvägarna verkar heller inte inkludera några kända syra- eller bastransportsystem som involverar utsöndringen av andra aktiva substanser (se avsnitt 4.5). Dessutom inhiberar inte ibandronatsyra de viktigaste humana P450-isoenzymerna och inducerar inte det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor.

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Kön

Ibandronatsyras farmakokinetik är likartad hos män och kvinnor.

Ras

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ibandronatsyras renala clearance är linjärt i relation till kreatininclearance (Cl_{kr}) hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion.

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion ($Cl_{kr} \geq 30$ ml/min).

Personer med allvarlig njursvikt (Cl_{kr} mindre än 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 och ibandronatsyras totala clearance var 44 ml/min. Efter intravenös administrering av 0,5 mg ibandronatsyra minskade totalt, renalt och icke-renalt clearance med 67 %, 77 % respektive 50 %, hos personer med allvarlig njursvikt, men det skedde ingen minskad tolerans i samband med den ökade exponeringen. På grund av begränsad klinisk erfarenhet rekommenderas inte ibandronatsyra till patienter med svår njursvikt (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4). Ibandronatsyras farmakokinetik hos patienter med ”end-stage renal disease” har endast utvärderats hos ett fåtal patienter vilka behandlades med hemodialys, och därför är inte ibandronatsyras farmakokinetik känd hos patienter som inte står på hemodialys. På grund av begränsade tillgängliga data bör inte ibandronatsyra användas hos patienter med ”end-stage renal disease”.

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

Det finns inga farmakokinetiska uppgifter om ibandronatsyra hos patienter med nedsatt leverfunktion. Levern spelar ingen signifikant roll vid clearance av ibandronatsyra, som inte metaboliseras utan avlägsnas genom utsöndring via njurarna och genom benupptag. Därför är dosjustering inte nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre population (se avsnitt 4.2)

I en multivariat analys fann man att ålder inte var någon oberoende faktor för de studerade farmakokinetiska parametrarna. Eftersom njurfunktionen försämras med åldern är njurfunktion den enda faktorn som behöver tas hänsyn till (se avsnittet om nedsatt njurfunktion).

Pediatrisk population (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.1)

Det finns inga tillgängliga uppgifter avseende användningen av ibandronatsyra till patienter under 18 års ålder.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxiska effekter, t.ex. tecken på njurskada, sågs hos hundar endast vid exponeringar avsevärt högre än maximal klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Mutagenicitet/karcinogenicitet:

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

Reproduktionstoxicitet:

Inga specifika studier för doseringsregimen var 3:e månad har utförts. I studier med daglig intravenös behandling fanns inga tecken på direkta fosterskadande eller teratogena effekter efter administrering av ibandronatsyra till råttor och kanin. Ökning av kroppsvikten hos F₁-avkomman hos råttor minskade. 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. Andra biverkningar av ibandronatsyra har i reproduktionstoxikologiska studier på råttor visat sig vara de för gruppen bisfosfonater typiska biverkningarna. Dessa inkluderar ett minskat antal implantationsställen, försvårad naturlig förlossning (dystoki) och en ökning av visceral variationer (uretärt njurbäckensyndrom).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Ättiksyra, koncentrerad
Natriumacetattrihydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ibandronatsyra injektionsvätska, lösning får inte blandas med lösningar som innehåller kalcium eller andra intravenöst administrerade läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfyllda sprutor (5 ml) gjorda av färglöst glas, grå kolvpropp i gummi och kanylskydd innehållande 3 ml injektionsvätska, lösning.

Förpackningar med 1 förfylld spruta och 1 injektionsnål eller 4 förfyllda sprutor och 4 injektionsnålar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

När läkemedlet administreras i en befintlig intravenös infart bör infusionsvätskan vara begränsad till antingen isoton koksaltlösning eller 50 mg/ml (5%) glukoslösning. Detta gäller även lösningar som används till att skölja de intravenösa infarterna.

Ej använd injektionsvätska, lösning, spruta och injektionsnål ska kasseras enligt gällande anvisningar. Utsläpp av läkemedel i miljön ska minimeras.

Följande punkter ska strikt följas gällande användandet och destruktionsen av sprutor och andra vassa föremål:

- Nålar och sprutor ska aldrig återanvändas.
- Använda nålar och sprutor läggs i en behållare för riskavfall (behållare för vassa föremål).
- Förvara behållaren utom räckhåll för barn.
- Behållare för riskavfall ska inte slängas som hushållsavfall.
- Full behållare kasseras enligt lokala föreskrifter eller enligt instruktioner från vårdgivaren.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/798/005

EU/1/12/798/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 19 november 2012

Datum för den senaste förnyelsen: 18 september 2017

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 tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Ibandronic Acid Accord 2 mg och 6 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning (för onkologiska indikationer)

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

Ibandronic Acid Accord 3 mg injektionsvätska, lösning (för osteoporosindikationer)

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

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

• 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.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att ett påminnelsekort till patient rörande osteonekros i käken införs.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

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

Ibandronic Acid Accord 2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
ibandronatsyra

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

Varje injektionsflaska innehåller 2 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, natriumacetattrihydrat, isättiksyra och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska (2 mg/2 ml)

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
Läs bipacksedeln för uppgifter om hållbarhet efter spädning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/798/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Braille krävs ej.]

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

Ibandronic Acid Accord 2 mg sterilt koncentrat
ibandronatsyra
IV användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2 mg/2 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ibandronic Acid Accord 6 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
ibandronatsyra

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

Varje injektionsflaska innehåller 6 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, natriumacetattrihydrat, isättiksyra och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska (6 mg/6 ml)
5 injektionsflaskor (6 mg/6 ml)
10 injektionsflaskor (6 mg/6 ml)

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
Läs bipacksedeln för uppgifter om hållbarhet efter spädning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Braille krävs ej.]

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

Ibandronic Acid Accord 6 mg sterilt koncentrat
ibandronatsyra
IV användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

6 mg/6 ml

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

Ibandronic Acid Accord 3 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Ibandronatsyra

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

En förfylld spruta med 3 ml lösning innehåller 3 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumklorid, ättiksyra, koncentrerad, natriumacetattrihydrat och vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 förfylld spruta + 1 injektionsnål
4 förfyllda sprutor + 4 injektionsnålar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för intravenös 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

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/798/005 1 förfylld spruta
EU/1/12/798/006 4 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Braille krävs ej]

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 SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLD SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ibandronic Acid Accord 3 mg injektionsvätska, lösning
Ibandronatsyra
I.v. användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Ibandronic Acid Accord 2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning Ibandronic Acid Accord 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 blir 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 Ibandronic Acid Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Ibandronic Acid Accord
3. Hur du får Ibandronic Acid Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ibandronic Acid Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ibandronic Acid Accord är och vad det används för

Ibandronic Acid Accord innehåller den aktiva substansen ibandronatsyra som tillhör en grupp av läkemedel som kallas bisfosfonater.

Ibandronic Acid Accord 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

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

Ibandronic Acid Accord 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 Ibandronic Acid Accord

Ta inte Ibandronic Acid Accord:

- om du är allergisk mot ibandronatsyra eller mot något av de 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 Ibandronic Acid Accord.

Varningar och försiktighet

En biverkning som kallas osteonekros i käken (skelettskada i käken) har i mycket sällsynta fall rapporterats efter att läkemedlet har godkänts för försäljning hos patienter som får ibandronatsyra för cancerrelaterade tillstånd. Osteonekros i käken kan också uppkomma efter avslutad behandling.

Det är viktigt att försöka förhindra att osteonekros i käken utvecklas eftersom det är ett smärtsamt tillstånd som kan vara svårt att behandla. För att minska risken för att osteonekros i käken utvecklas, finns det några försiktighetsåtgärder du ska vidta.

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

- du har några problem med munnen eller tänderna, t.ex. dålig tandhälsa, tandköttssjukdom eller en planerad tandutdragning
- du inte regelbundet går på tandläkarkontroller eller inte har varit på någon kontroll på länge
- du röker (eftersom det kan öka risken för tandproblem)
- du tidigare har fått behandling med en bisfosfonat (används för att behandla eller förebygga skelettsjukdomar)
- du tar läkemedel som kallas kortikosteroider (t.ex. prednison eller dexametason)
- du har cancer.

Läkaren kan be dig genomgå en tandläkarkontroll innan behandlingen med ibandronatsyra påbörjas.

Under den tid du får behandling ska du hålla en god munhygien (inklusive regelbunden tandborstning) och regelbundet gå på tandläkarkontroller. Om du har proteser ska du se till att dessa sitter ordentligt. Om du får tandläkarbehandling eller ska genomgå tandkirurgi (t.ex. tandutdragning), tala om för läkaren att du får tandläkarbehandling och tala om för tandläkaren att du får behandling med ibandronatsyra.

Kontakta omedelbart läkare eller tandläkare om du får problem med munnen eller tänderna, t.ex. lösa tänder, smärta eller svullnad, icke-läkande sår eller utsöndring, eftersom dessa 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 Ibandronic Acid Accord.

- om du är allergisk mot någon annan bisfosfonat
- om du har höga eller låga nivåer av vitamin D, kalcium eller av någon annan 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 symptom 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

Ibandronic Acid Accord ska inte användas till barn eller tonåringar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Ibandronic Acid Accord:

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Anledningen är att Ibandronic Acid Accord kan påverka hur andra läkemedel verkar. Vissa andra läkemedel kan också påverka hur Ibandronic Acid Accord 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 Ibandronic Acid Accord kan sänka mängden kalcium i blodet.

Graviditet och amning:

Ta inte Ibandronic Acid Accord 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 Ibandronic Acid Accord 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.

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

3. Hur du får Ibandronic Acid Accord

Att ta läkemedlet

- Ibandronic Acid Accord 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 Ibandronic Acid Accord. Detta för att kontrollera att du får rätt mängd av läkemedlet.

Hur stor mängd ska tas

Din läkare kommer att räkna ut hur mycket Ibandronic Acid Accord du ska få beroende på din sjukdom.

Om du har bröstcancer som har spritt sig till skelettet är den rekommenderade dosen 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 med en sjuksköterska eller läkare omedelbart om du märker någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva brådskande läkarvård:

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 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).
- tala med läkare om du har smärta i öronen, utsöndring från örat och/eller öroninfektion. Dessa kan vara tecken på skelettskada i örat.

- klåda, svullnad i ansiktet, på läppar, tunga 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

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 (hög 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 humörsvängningar
- hudutslag
- håravfall
- skada eller smärta vid injektionsstället
- viktminskning
- njurecysta(vätskefyllt hålrum i njuren)

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 Ibandronic Acid Accord ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatumet som anges på kartongen efter ”Utg. dat” och på etiketten efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Den här medicinska produkten kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Efter spädning

kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats efter spädning med natriumkloridlösning (0,9 %) och glukoslösning (5 %) i 36 timmar vid 25 °C och 2–8 °C.

Av mikrobiologiska skäl bör infusionsvätskan 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 spädningen skett under ett kontrollerat och validerat aseptiskt förhållande.

- 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.

Ibandronic Acid Accord 2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med ett koncentrat av 2 ml till infusionsvätska, lösning, innehåller 2 mg ibandronatsyra (som 2,25 mg ibandronatnatrium, monohydrat)

Ibandronic Acid Accord 6 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med ett koncentrat av 6 ml till infusionsvätska, lösning, innehåller 6 mg ibandronatsyra (som 6,75 mg ibandronatnatrium, monohydrat)

- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, natriumacetattrihydrat isättiksyra, och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ibandronic Acid Accord är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat). Färglös, klar lösning.

Det tillhandahålls i injektionsflaskor av glas (typ I) med gummipropp och aluminiumsigill med lättöppnat lock.

Ibandronic Acid Accord 2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 2 ml koncentrat. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

Ibandronic Acid Accord 6 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 6 ml koncentrat. Det tillhandahålls i förpackningar med 1, 5 eller 10 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

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 skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser

Den rekommenderade dosen vid behandling av 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 tumörinducerad hyperkalcemi (onormalt förhöjda serumkalciumnivåer till följd av tumörer)

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

Före behandling med Ibandronic Acid Accord ska 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:

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 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 ovan 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 administreringsätt

Ibandronic Acid Accord 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 Ibandronic Acid Accord koncentrat till infusionsvätska, lösning, endast blandas med isoton (0,9 %) natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning. Kalciuminnehållande lösningar ska inte blandas med Ibandronic Acid Accord 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 Ibandronic Acid Accord ska förvaras").

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

Administreringsfrekvens

För behandling av tumörinducerad hyperkalcemi ges i allmänhet Ibandronic Acid Accord koncentrat till infusionsvätska, lösning som en enstaka infusion.

Vid förebyggande behandling av skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser upprepas infusionerna Ibandronic Acid Accord 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 bröstcancer och skelettmetastaser ska infusionerna med Ibandronic Acid Accord 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 Ibandronic Acid Accord 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

Ibandronic Acid Accord 3 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 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 Ibandronic Acid Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Ibandronic Acid Accord
3. Hur du använder Ibandronic Acid Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ibandronic Acid Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ibandronic Acid Accord är och vad det används för

Ibandronic Acid Accord tillhör en klass av preparat som kallas bisfosfonater. Det innehåller den aktiva substansen inbandronatsyra.

Ibandronic Acid Accord kan upphäva nedbrytningen av benvävnad genom att stoppa ytterligare förlust av benvävnad och öka benmassan hos de flesta kvinnor som tar Ibandronic Acid Accord, även om de inte ser eller känner någon skillnad.

Ibandronic Acid Accord kan hjälpa till att minska risken för benbrott (frakturer). Denna minskning av frakturer har visats för kotfrakturer men inte för höftfrakturer.

Ibandronic Acid Accord har förskrivits till dig för att behandla postmenopausal osteoporos (benskörhet) eftersom du har en förhöjd risk för frakturer. Osteoporos innebär en förtunning och försvagning av skelettet, vilket är vanligt hos kvinnor efter klimakteriet. Efter klimakteriet slutar en

kvinnas äggstockar att producera kvinnligt könshormon, östrogen, som medverkar till att hålla skelettet friskt.

Ju tidigare en kvinna når klimakteriet, desto större är risken för henne att få frakturer vid osteoporos.

Andra faktorer som kan ge en ökad risk för frakturer inkluderar följande:

- ej tillräckligt med kalcium och D-vitamin i kosten
- cigarettrökning eller intag av för mycket alkohol
- ej tillräckligt med promenader eller annan motion där skelettet belastas
- en sjukdomshistoria av familjär osteoporos

Ett hälsosamt levnadssätt kommer även att hjälpa dig uppnå det bästa resultatet av behandlingen. Detta innebär:

- att hålla en balanserad diet rik på kalcium och D-vitamin
- att ta promenader eller att utföra annan motion där skelettet belastas
- att inte röka och att inte dricka för mycket alkohol

2. Vad du behöver veta innan du använder Ibandronic Acid Accord

Använd inte Ibandronic Acid Accord

- **om du har eller har haft en låg kalciumhalt i blodet.** Rådgör med din läkare.
- om du är allergisk mot ibandronatsyra eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

En biverkning som kallas osteonekros i käken (skelettskada i käken) har i mycket sällsynta fall rapporterats efter att läkemedlet har godkänts för försäljning hos patienter som får ibandronatsyra för osteoporos. Osteonekros i käken kan också uppkomma efter avslutad behandling.

Det är viktigt att försöka förhindra att osteonekros i käken utvecklas eftersom det är ett smärtsamt tillstånd som kan vara svårt att behandla. För att minska risken för att osteonekros i käken utvecklas, finns det några försiktighetsåtgärder du ska vidta.

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.

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

- du har några problem med munnen eller tänderna, t.ex. dålig tandhälsa, tandköttssjukdom eller en planerad tandutdragning
- du inte regelbundet går på tandläkarkontroller eller inte har varit på någon kontroll på länge
- du röker (eftersom det kan öka risken för tandproblem)
- du tidigare har fått behandling med en bisfosfonat (används för att behandla eller förebygga skelettsjukdomar)
- du tar läkemedel som kallas kortikosteroider (t.ex. prednisolon eller dexametason)
- du har cancer.

Läkaren kan be dig genomgå en tandläkarkontroll innan behandlingen med ibandronatsyra påbörjas.

Under den tid du får behandling ska du hålla en god munhygien (inklusive regelbunden tandborstning) och regelbundet gå på tandläkarkontroller. Om du har proteser ska du se till att dessa sitter ordentligt. Om du får tandläkarbehandling eller ska genomgå tandkirurgi (t ex tandutdragning), tala om för läkaren att du får tandläkarbehandling och tala om för tandläkaren att du får behandling med ibandronatsyra.

Kontakta omedelbart läkare eller tandläkare om du får problem med munnen eller tänderna, t.ex. lösa tänder, smärta eller svullnad, icke-läkande sår eller utsöndring, eftersom dessa kan vara tecken på osteonekros i käken.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Ibandronic Acid Accord.

En del patienter bör vara särskilt försiktiga när de använder Ibandronic Acid Accord. Tala om för läkare innan du använder Ibandronic Acid Accord:

- Om du har eller någonsin har haft problem med njurarna, njursvikt eller har behövt dialys, eller om du har någon annan sjukdom som kan påverka dina njurar
- Om du har några rubbningar i ämnesomsättningen av mineraler (som brist på D-vitamin)
- Du bör ta kalcium- och D-vitamintillskott under behandlingen med Ibandronic Acid Accord. Om du inte kan ta detta bör du informera din läkare
- 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

Ibandronic Acid Accord ska inte användas på barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Ibandronic Acid Accord

Tala om för läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Ibandronic Acid Accord är enbart till för kvinnor efter klimakteriet och får inte tas av kvinnor som fortfarande kan få barn.

Ta inte Ibandronic Acid Accord om du är gravid eller ammar.

Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan köra och använda maskiner eftersom det förväntas att Ibandronic Acid Accord inte har någon eller har försumbar effekt på din förmåga att köra och använda maskiner.

Ibandronic Acid Accord innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos (3 ml), d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Ibandronic Acid Accord

Den rekommenderade dosen för intravenös injektion av Ibandronic Acid Accord är 3 mg (1 förfylld spruta) en gång var 3:e månad.

Injektionen ska ges i venen av en läkare eller kvalificerad/tränad hälso- och sjukvårdspersonal. Administrera inte injektionen själv.

Injektionsvätskan, lösningen får endast ges i venen och inte någon annanstans i kroppen.

Fortsätt använd Ibandronic Acid Accord

För att få mest nytta av behandlingen är det viktigt att fortsätta få injektionerna var tredje månad så länge som din läkare har föreskrivit. Ibandronic Acid Accord kan endast behandla osteoporos så länge som du fortsätter att få behandlingen, även om du inte kan se eller känna någon skillnad. Efter 5 års

användning av Ibandronic Acid Accord, rådgör med din läkare om du ska fortsätta ta Ibandronic Acid Accord.

Du bör även ta kalcium- och D-vitamintillskott, enligt din läkares rekommendation.

Om du har tagit för stor mängd av Ibandronic Acid Accord

Du kan få låga nivåer av kalcium, fosfor eller magnesium i blodet. Din läkare kan vidta åtgärder för att korrigera sådana ändringar och kan eventuellt ge dig en injektion som innehåller dessa mineraler.

Om du har glömt att ta Ibandronic Acid Accord

Du bör ordna en tid för att få nästa injektion så snart som möjligt. Återgå sedan till att få injektionerna var 3:e månad från datumet för den senaste injektionen.

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

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 (inträffar hos färre än 1 användare av 1 000):

- klåda, svullnad i ansiktet, på läppar, tunga och i halsen, med svårigheter att andas.
- ihållande ögonsmärta och inflammation (om långvarigt)
- ny smärta, svaghet eller obehag i lår, höft eller lumske. Du kan ha tidiga tecken på en ovanlig fraktur på lårbenet

Mycket sällsynta (inträffar hos färre än 1 användare av 10 000):

- smärta eller ömhet i munnen eller käken. Du kan ha tidiga tecken på allvarliga problem med käken (nekros (död benvävnad) i käkbenet).
- tala med läkare om du har smärta i öronen, utsöndring från örat och/eller öroninfektion. Dessa kan vara tecken på skelettskada i örat.
- allvarlig allergisk reaktion som kan vara livshotande (se avsnitt 2)
- allvarliga hudreaktioner

Andra möjliga biverkningar

Vanliga (inträffar hos färre än 1 användare av 10):

- huvudvärk
- magsmärta eller magont, matsmältningsbesvär, illamående, diarré (lös mage) eller förstoppning
- ont i muskler, leder eller rygg
- känna trötthet och utmattning
- influensaliknande symtom, inkluderande feber, skakningar och frossa, obehagskänsla, trötthet, skelettsmärta och värkande muskler och leder. Tala med sjuksköterska eller läkare om några biverkningar blir besvärande eller varar i mer än ett par dagar
- hudutslag

Mindre vanliga (inträffar hos färre än 1 användare av 100):

- inflammation i en ven
- smärta eller skada vid injektionsstället
- skelettsmärta
- svaghetskänsla
- astmaattacker

- symtom på låga kalciumnivåer i blodet (hypokalcemi) inklusive muskelkramper eller spasmer och/eller stickningar i fingrarna eller runt munnen.

Sällsynta (inträffar hos färre än 1 användare av 1 000):

- nässelfeber

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 Ibandronic Acid Accord ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”Utg. dat” och på injektionssprutan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Personen som ger injektionen ska kassera all oanvänd lösning och kasta den använda sprutan och injektionsnålen i en lämplig behållare för destruktion.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- En förfylld spruta med 3 ml lösning innehåller 3 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat). Varje ml lösning innehåller 1 mg ibandronatsyra.
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, koncentrerad ättiksyra, natriumacetattrihydrat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ibandronic Acid Accord 3 mg injektionsvätska, lösning i förfyllda sprutor är en klar, färglös lösning. Varje förfylld spruta innehåller 3 ml lösning. Ibandronic Acid Accord tillhandahålls i förpackningar med 1 förfylld spruta och 1 injektionsnål eller 4 förfyllda sprutor och 4 injektionsnålar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spanien

Tillverkare

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,
Nederländerna

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal.

Se även produktresumén för mer information.

Administrering av Ibandronic Acid Accord 3 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta:

Ibandronic Acid Accord 3 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta ska injiceras intravenöst under en period på 15–30 sekunder.

Lösningen är irriterande, därför är strikt följsamhet till den intravenösa administreringsvägen viktigt. Om du av misstag injicerar i vävnaden runt om venen, kan patienterna uppleva en lokal irritation, smärta och inflammation vid injektionsstället.

Ibandronic Acid Accord 3 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta **får inte** blandas med lösningar som innehåller kalcium (såsom Ringer-Laktat lösning, kalciumheparin) eller andra intravenöst administrerade läkemedel. När Ibandronic Acid Accord administreras i en befintlig intravenös infart bör infusionsvätskan vara begränsad till antingen isoton koksaltlösning eller 50 mg/ml (5%) glukoslösning.

Missad dos

Om en dos missas bör injektionen ges så snart det är lämpligt. Därefter bör injektionerna schemaläggas var tredje månad från datumet för den senaste injektionen.

Överdoser

Ingen specifik information gällande överdosering med Ibandronic Acid Accord finns tillgänglig.

Baserat på tillgänglig kunskap om denna grupp av substanser kan intravenös överdosering leda till hypokalcemi, hypofosfatemi och hypomagnesemi, vilket kan orsaka parestesi. I allvarliga fall kan intravenös infusion med lämpliga doser av kalciumglukonat, kalium- eller natriumfosfat, samt magnesiumsulfat behövas.

Allmänna råd

Liksom andra bisfosfonater som ges intravenöst kan Ibandronic Acid Accord 3 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta orsaka en övergående minskning av kalciumvärdena i serum.

Hypokalcemi och andra rubbningar i ben- och mineralmetabolismen bör utvärderas och behandlas effektivt innan injektionsbehandling med Ibandronic Acid Accord påbörjas. Ett tillräckligt intag av kalcium och D-vitamin är viktigt för samtliga patienter. Alla patienter måste få tillskott av kalcium och D-vitamin.

Patienter som samtidigt har sjukdomar med njurpåverkan eller som använder läkemedel med möjlig risk för biverkningar på njuren bör enligt god medicinsk praxis ses över regelbundet under behandling.

Ej använd injektionsvätska, lösning, spruta och injektionsnål ska kasseras enligt gällande anvisningar.