

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iasibon 1 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ampulli, jossa on 1 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää ibandronihappoa natriummonohydraattina vastaten 1 mg ibandronihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Iasibon on tarkoitettu aikuisille

- luustoon liittyvien tapahtumien (patologiset murtumat tai luustoon liittyvät komplikaatiot, jotka vaativat sädehoitoa tai leikkausta) estoon potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja.
- kasvainten tai metastaasien aiheuttaman hyperkalsemian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoitavan lääkärin tulee olla perehtynyt syövän hoitoon.

Annostus

Luustoon liittyvien tapahtumien estoon potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja

Suosittelun annos luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, on 6 mg laskimonsisäisesti joka kolmas tai neljäs viikko. Annos on annettava vähintään 15 minuuttia kestävä infuusiona.

Lyhyempää (15 minuutin) infuusiota käytetään ainoastaan potilaille, joiden munuaiset toimivat normaalisti tai potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Tutkimustietoa ei ole lyhyemmän infuusion käytöstä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min. Lääkärin tulee tarkastaa tämän potilasryhmän annos- ja antotapasuositukset kappaleesta *Munuaisten vajaatoiminta* (ks. kohta 4.2).

Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoito

Ennen Iasibon-hoitoa potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella. Hyperkalsemian vaikeusaste ja kasvaintyyppi on huomioitava. Potilaille, joilla on osteolyttisiä luumetastaaseja, riittää yleensä pienempi annos kuin potilaille, joilla on humoraalinen hyperkalsemia. Useimmille potilaille, joilla on vakava hyperkalsemia (albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus ≥ 3 mmol/l tai ≥ 12 mg/dl), 4 mg:n kerta-annos on riittävä. Keskivaikeassa hyperkalsemiassa (albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus < 3 mmol/l tai < 12 mg/dl) 2 mg on tehokas annos. Suurin kliinisissä tutkimuksissa käytetty annos on ollut 6 mg, mutta teho ei enää lisääntynyt tällä annoksella.

* Huom! Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus lasketaan seuraavasti:

$$\begin{aligned} \text{Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin} &= \text{seerumin kalsiumpitoisuus (mmol/l)} - \\ \text{kalsiumpitoisuus (mmol/l)} & \quad [0,02 \times \text{albumiini (g/l)}] + 0,8 \\ & \text{tai} \\ \text{Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin} &= \text{seerumin kalsiumpitoisuus (mg/dl)} + \\ \text{kalsiumpitoisuus (mg/dl)} & \quad 0,8 \times [4 - \text{albumiini (g/dl)}] \end{aligned}$$

Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuuden mmol/l-arvo saadaan mg/dl-arvoksi kertomalla se neljällä.

Useimmissa tapauksissa kohonnut seerumin kalsiumtaso saadaan laskemaan normaalitasolle seitsemän päivän kuluessa. Keskimääräinen palautumisaika (albumiinipitoisuudella korjatun seerumin kalsiumpitoisuuden nousu uudelleen yli 3 mmol/l) on ollut 18-19 vuorokautta 2 mg:n ja 4 mg:n annoksilla. Keskimääräinen palautumisaika on ollut 26 vuorokautta 6 mg:n annoksella.

Rajallinen määrä potilaita (50 potilasta) on saanut toisen infuusion hyperkalsemian hoitoon. Hoidon toistamista voidaan harkita, jos hyperkalsemia uusiutuu tai teho on riittämätön.

Iasibon-infuusio annostellaan laskimoon 2 tunnin aikana.

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää (CLCr \geq 50 ja $<$ 80 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Keskipaikeaa (CLCr \geq 30 ja $<$ 50 ml/min) tai vaikeaa (CLCr $<$ 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, on noudatettava seuraavia suosituksia luustoon liittyvien tapahtumien estossa (ks. kohta 5.2):

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annos	Infusoitava määrä ¹ ja infuusioaika ²
\geq 50 CLCr $<$ 80	6 mg (6 ml infuusio-konsentraattia, liuosta varten)	100 ml 15 minuutin aikana
\geq 30 CLCr $<$ 50	4 mg (4 ml infuusio-konsentraattia, liuosta varten)	500 ml 1 tunnin aikana
$<$ 30	2 mg (2 ml infuusio-konsentraattia, liuosta varten)	500 ml 1 tunnin aikana

¹ 0,9 % natriumkloridiliuos tai 5 % glukoosiliuos

² Annostelu joka kolmas tai neljäs viikko

15 minuutin infuusiota ei ole tutkittu syöpäpotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Iasibonin turvallisuutta ja tehoa lasten sekä alle 18- vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Laskimoon.

Ampullin sisältö käytetään seuraavalla tavalla:

- Luustoon liittyvien tapahtumien esto - Lisätään 100 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta tai 100 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta ja annetaan vähintään 15 minuuttia kestäväenä infuusiona. Katso myös edellä mainittu kohta koskien annostusta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.
- Kasvainten tai metastaasien aiheuttaman hyperkalsemian hoito - Lisätään 500 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta tai 500 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta ja infuusio annetaan kahden tunnin aikana.

Ampulli on tarkoitettu kertakäyttöön. Vain kirkasta ja partikkelitonta liuosta saa käyttää.

Iasibon-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, annetaan infuusiona laskimoon.

Iasibon-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, antamista valtimoon tai laskimonviereiseen kudokseen on varottava, koska se voi aiheuttaa kudonvaurion.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Hypokalsemia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Luu- ja mineraaliaineenvaihdintahäiriöt

Hypokalsemia ja muut luu- ja mineraaliaineenvaihdintahäiriöt on hoidettava tehokkaasti ennen Iasibon-hoidon aloittamista luustometastasointiin.

Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on tärkeää kaikille potilaille. Potilaille on annettava kalsium- ja/tai D-vitamiinivalmisteita, elleivät ravinnosta saatavat määrät ole riittäviä.

Anafylaktinen reaktio/sokki

Anafylaktisia reaktioita/sokkeja, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu ibandronihappoa laskimoon saaneilla potilailla.

Annosteltaessa Iasibonia laskimoinjektiona on asianmukaista lääkinnällistä tukea ja seuranta oltava nopeasti saatavilla. Jos anafylaktisia tai muita vaikeita yliherkkyys/allergiareaktioita esiintyy, keskeytä injektio ja aloita asianmukainen hoito.

Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroosia (ONJ) on raportoitu hyvin harvoin markkinoille tulon jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet ibandronihappoa onkologisiin käyttöaiheisiin (ks. kohta 4.8).

Hoidon tai uuden hoitjakson aloittamista on lykättävä, jos potilaalla on parantumattomia, avoimia pehmytkudoslesioita suussa.

Ennen ibandronihappohoidon aloittamista potilaille, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä, on suositeltava hammastutkimusta ja ehkäisevää hoitoa sekä yksilöllistä riskien ja hyötyjen arviointia.

Seuraavat riskitekijät on otettava huomioon arvioitaessa potilaan riskiä saada leukaluun osteonekroosi:

- luun resorptiota estävän lääkevalmisteiden voimakkuus (voimakkailla yhdisteillä suurempi riski), antoreitti (parenteraalisella annolla suurempi riski) ja luun resorptiohoidon kumulatiivinen annos
- syöpä, samanaikaiset sairaudet (esim. anemia, koagulopatiat, infektio), tupakointi
- samanaikaiset hoidot: kortikosteroidit, kemoterapia, angiogeneesin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito
- huono suuhygienia, periodontaalinen sairaus, huonosti sopivat hammasproteesit, aiempi hammassairaus, invasiiviset hammaskäsittelyt, kuten hampaanpoisto.

Kaikkia potilaita on kannustettava ylläpitämään hyvää suuhygieniää, käymään säännöllisissä hammastarkastuksissa ja ilmoittamaan välittömästi mahdollisista suuoireista, kuten hampaan liikkumisesta, kivusta tai turvotuksesta tai parantumattomista haavaumista tai eritevuodosta, ibandronihappohoidon aikana. Invasiivisia hammastointenpiteitä tulee tehdä hoidon aikana vain huolellisen harkinnan jälkeen ja niiden tekemistä lähellä Iasibon-valmisteen antoa tulee välttää.

Jos potilaalle kehittyä leukaluun osteonekroosi, hoitavan lääkärin pitää tehdä hoitosuunnitelma tiiviissä yhteistyössä leukaluun osteonekroosiin erikoistuneen hammaslääkärin tai suukirurgin kanssa. Iasibon-hoidon keskeyttämistä tilapäisesti on harkittava, kunnes sairaus paranee ja riskitekijöitä on mahdollisuuksien mukaan vähennetty.

Korvakäytävän osteonekroosi

Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu difosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos difosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

Epättyypilliset reisiluun murtumat

Epättyypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisurmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epättyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämissä päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon. Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätäydellisen murtuman varalta.

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä munuaisten toiminnan heikkenemisestä pitkäaikaisen Iasibon-hoidon aikana. Kuitenkin potilaiden munuaisten toiminnan ja seerumin kalsium-, fosfaatti- ja magnesiumarvojen seuranta suositellaan Iasibon-hoidon aikana ottaen huomioon yksittäisen potilaan kliininen tila. (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Koska kliinisiä tutkimustuloksia ei ole, annossuosituksia ei voida antaa potilaille, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)..

Sydämen vajaatoiminta

Liiallista nesteytystä on vältettävä potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminnan riski.

Yliherkkyys muille bisfosfonaateille

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden tiedetään olevan yliherkkiä muille bisfosfonaateille.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Iasibon sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ampulli, eli sen voidaan sanoa olevan 'natriumiton'.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metabolisia yhteisvaikutuksia ei pidetä todennäköisenä, koska ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450 -isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450 -järjestelmää rotilla (ks. kohta 5.2). Ibandronihappo eliminoituu vain erittymällä munuaisten kautta, eikä se metaboloitu elimistössä.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti bisfosfonaatteja ja aminoglykosideja, koska molemmat aineet voivat alentaa seerumin kalsiumtasoa pitkäksi aikaa. Huomiota on kiinnitettävä myös mahdolliseen samanaikaisesti esiintyvään hypomagnesemiaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ibandronihapon käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole riittävästi tietoa. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoimintoihin kohdistuvia toksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisellä ei tunneta. Siksi lasibonia ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ibandronihappo äidinmaitoon. Imettävien rottien maidossa esiintyi ibandronihappoa pieninä pitoisuuksina laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Lasibonia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ibandronihapon vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Ibandronihappo heikensi rottien hedelmällisyyttä oraalisisä lisäntymistutkimuksissa. Kun käytettiin suuria päiväannoksia, se heikensi rottien hedelmällisyyttä laskimonsisäisissä lisääntymistutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin sekä raportoitujen haittavaikutusten perusteella lasibonilla ei odoteta olevan haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vakavimpia raportoituja haittavaikutuksia ovat anafylaktinen reaktio/sokki, epätyypilliset reisiluun murtumat, leukaluun osteonekroosi ja silmätulehdus (ks. kappale Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus sekä kohta 4.4).

Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoitoon on yleisimmin liittynyt ruumiinlämmön kohoamista. Seerumin kalsiumpitoisuuden laskua alle normaalitason (hypokalsemia) on havaittu satunnaisesti. Useimmissa tapauksissa mitään hoitoa ei ole tarvittu, ja oireet ovat hävinneet muutamassa tunnissa tai päivässä.

Luustoon liittyvien tapahtumien estoon potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja liittyy yleisimmin ruumiinlämmön kohoamisesta ja päänsärystä johtuvaa heikkoutta.

Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Taulukossa 1 on esitetty haittavaikutukset faasin 3 pivotaalitutkimuksista (Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoito: 311 potilasta, joita hoidettiin ibandronihappo annoksella 2 mg tai 4 mg; Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja: 152 potilasta, joita hoidettiin ibandronihappo annoksella 6 mg) sekä markkinoilletulon jälkeen.

Alla luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset, joita on raportoitu ibandronihapon laskimonsisäisen annon yhteydessä

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Infektio	Kystiitti, vaginiitti, suun kandidoosi			
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet		Hyvänlaatuinen ihokasvain			
Veri ja imukudos		Anemia, veren dyskrasia			
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys†, bronko-spasmi†, angio-edeema†, anafylaktinen reaktio/sokki*†	Astman paheneminen
Umpieritys	Lisäkilpirauhasen häiriö				
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus	Hypokalsemia**	Hypofosfatemia			
Psyykkiset häiriöt		Unihäiriöt, ahdistuneisuus, tunnetilojen ailahtelevuus			
Hermosto	Päänsärky, huimaus, makuaistin häiriö (makuaistin vääristyminen)	Aivoverenkierto-häiriö, hermojuurivaurio, muistamattomuus, migreeni, hermosärky, hypertonia, hyperestesia, parestesiat suun ympärillä, parosmia			
Silmät	Kaihi		Silmätulehdus †**		
Kuulo ja tasapainoelin		Kuurous			
Sydän	Haarakatkos	Sydänlihaksen iskemia, sydämen ja verisuoniston häiriö, sydämentykytys			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nielutulehdus	Keuhkoedeema, hengityksen vinkuminen			

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli, oksentelu, dyspepsia, maha-suolikanavan kipu, hampaisiin liittyvä häiriö	Gastroenteriitti, gastriitti, suun haavaumat, nielemishäiriö, huulitulehdus			
Maksa ja sappi		Sappikivitauti			
Iho ja ihonalainen kudos	Ihoon liittyvä häiriö, ekkymoosit	Ihottuma, alopesia		Stevens-Johnsonin oireyhtymä†, erythema multiforme†, rakkulainen dermatiitti†	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelrikko, lihassärky, nivelsärky, niveliin liittyvä häiriö, luustokipu		Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafysealiset reisiluun murtumat†	Leukaluun osteonekroosi †**, Korvakäytävän osteonekroosi (disfosfonaattien luokkahaittavaikutus) †	
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaumpi, munuaiskysta			
Sukupuolielimet ja rinnat		Lantioalueen kipu			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, influenssan tapainen sairaus**, raajojen turvotus, astenia, jano	Alilämpö			
Tutkimukset	Gamma-GT suurentunut, kreatiniinipitoisuus suurentunut	Veren alkalisen fosfataasin pitoisuus suurentunut, painon lasku			
Vammat ja myrkytykset		Vamma, kipu injektio kohdassa			

** Katso lisätietoa alla

† Havaittu markkinoille tulon jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypokalsemia

Munuaisten kalsiumerityksen vähenemiseen liittyy seerumin fosfaattiarvojen laskua, joka ei vaadi hoitotoimenpiteitä. Seerumin kalsiumpitoisuus saattaa laskea hypokalseemisiin arvoihin.

Influenssan kaltainen sairaus

Flunssan kaltaisia oireita kuten kuumetta, vilunväristyksiä, luu- ja/tai lihaskipua on havaittu. Useimmissa tapauksissa erityistä hoitoa ei tarvittu vaan oireet rauhoittuvat muutamien tuntien/päivien jälkeen.

Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroositapauksia on raportoitu, pääasiassa syöpäpotilailla, joiden hoidossa on käytetty luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten ibandronihappoa (ks. kohta 4.4). Leukaluun osteonekroositapauksia on raportoitu ibandronihapon markkinoille tulon jälkeen.

Silmätulehdus

Ibandronihapon käyttäjillä on raportoitu silmätulehduksia esim. uveiittia, episkleriittiä ja skleriittiä. Joissakin tapauksissa oireet eivät hävinneet ennen ibandronihapon käytön lopettamista.

Anafylaktinen reaktio/sokki

Anafylaktisia reaktioita/sokkeja, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu ibandronihappoa laskimoon saaneilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Toistaiseksi ei ole raportoitu lasibon-infuusiokonsentraatin aiheuttamasta akuutista yliannostuksesta. Prekliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin suuria annoksia, havaittiin munuaisten ja maksan olevan toksisuuden kohde-elimiä. Munuaisten ja maksan toimintaa on siksi seurattava. Kliinisesti merkittävää hypokalsemiaa on hoidettava laskimonsisäisellä kalsiumglukonaatilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, bisfosfonaatit, ATC-koodi: M05BA06

Ibandronihappo kuuluu bisfosfonaattiryhmän yhdisteisiin, jotka vaikuttavat spesifisesti luuhun. Niiden selektiivinen vaikutus luukudokseen johtuu bisfosfonaattien voimakkaasta affiniteetista luun mineraaleihin. Bisfosfonaatit estävät osteoklastien toimintaa, joskaan tarkkaa vaikutusmekanismia ei vielä tunneta.

Ibandronihappo estää sukurauhastoiminnan lakkauttamisen, retinoidien käytön sekä kasvainten tai kasvainuutteiden käytön kautta kokeellisesti aiheutetun luun tuhoutumisen *in vivo*. Luun endogeenisen resorption estyminen on osoitettu myös kineettisissä ⁴⁵Ca-tutkimuksissa ja tutkimuksissa, joissa on seurattu luustoon kiinnittyneen radioaktiivisen tetrasyklisiin vapautumista.

Ibandronihappo ei vaikuttanut luun mineralisaatioon annoksina, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin farmakologisesti tehokkaat annokset.

Pahanlaatuisen sairauden aiheuttamalle luun tuhoutumiselle on tyypillistä liiallinen luun resorptio, jota riittävä luunmuodostus ei tasapainota. Ibandronihappo estää selektiivisesti osteoklastien toimintaa ja vähentää siten luun resorptiota ja sen myötä pahanlaatuisen sairauden luustokomplikaatioita.

Kliiniset tutkimukset kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoidossa

Kliiniset tutkimukset pahanlaatuisessa hyperkalsemiassa ovat osoittaneet, että ibandronihappo estää kasvainten aiheuttamaa osteolyysia ja erityisesti kasvainten aiheuttamaa hyperkalsemiaa. Nämä

vaikutukset ilmenevät seerumin kalsiumpitoisuuden laskuna ja virtsaan erittyvän kalsiumin määrän vähenemisenä..

Seuraavia hoitovasteita ja luottamusvälejä on saatu kliinisissä tutkimuksissa, kun suositeltuja hoitoannoksia on annettu potilaille, joiden albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus (lähtötilanteessa) on ollut $\geq 3,0$ mmol/l riittävän nesteytyksen jälkeen.

Ibandronihappoannos	Hoitovaste %	Luottamusväli 90 %
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Näillä potilailla ja yllä mainituilla annoksilla keskimääräinen aika normaalin kalsiumtason saavuttamiseksi oli 4-7 vuorokautta. Keskimääräinen palautumisaika (seerumin albumiinipitoisuudella korjatun kalsiumpitoisuuden nousu uudelleen yli 3,0 mmol/l) oli 18-26 vuorokautta.

Kliiniset tutkimukset luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja

Kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, ovat osoittaneet, että Ibandronihappo on annoksesta riippuva luun osteolyysiä estävä vaikutus, mikä käy ilmi luun resorption merkkiaineista, sekä annoksesta riippuva vaikutus luustotapahtumiin.

Ibandronihapon laskimonsisäisen 6 mg:n annoksen tehoa luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, arvioitiin satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa 3. faasin tutkimuksessa, joka kesti 96 viikkoa. Naispotilaat, joilla oli rintasyöpä ja radiologisesti varmistettuja luumetastaaseja, jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään, joista toinen sai plaseboa (158 potilasta) ja toinen 6 mg ibandronihappoa (154 potilasta). Seuraavassa on esitetty tiivistelmänä tämän tutkimuksen tulokset.

Primaariset vastemuuttajat tehon arvioinnissa

Tutkimuksen primaarinen vastemuuttaja oli luuston sairastavuusjaksojen määrä (skeletal morbidity period rate, SMPR). Tämä oli yhdistetty tulosuuttaja, jonka osatekijöitä olivat seuraavat luustoon liittyvät tapahtumat:

- luun sädehoito murtumien/uhkaavien murtumien vuoksi
- luukirurgia murtumien hoitamiseksi
- nikamamurtumat
- muut murtumat

SMPR:n analyysi oli aikaan suhteutettu, ja siinä otettiin huomioon, että saman 12 viikon jakson aikana esiintyneet tapahtumat saattoivat olla yhteydessä toisiinsa. Todetut useat tapahtumat laskettiin sen vuoksi analyysiin vain yhtenä tapahtumana kunkin 12 viikon jakson aikana. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että ibandronihapon 6 mg:n laskimonsisäisen annos vähensi aikaan suhteutetulla SMPR-luvulla mitattuja luustoon liittyviä tapahtumia merkitsevästi tehokkaammin kuin plasebo ($p = 0,004$). Ibandronihappo 6 mg:n annoksella luustoon liittyvien tapahtumien lukumäärä oli myös merkittävästi pienempi ja luustoon liittyvien tapahtumien vaara 40 % pienempi verrattuna plaseboon (suhteellinen riski 0,6; $p = 0,003$). Taulukossa 2 on tiivistelmä tehoa kuvaavista tuloksista.

Taulukko 2 Tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpäpotilaat, joilla luustometastasointia)

	Kaikki luustoon liittyvät tapahtumat
--	--------------------------------------

	Plasebo n=158	Ibandronihap po 6 mg n=154	p-arvo
SMPR (potilasvuotta kohti)	1.48	1,19	p=0.004
Tapahtumien lukumäärä (potilasta kohti)	3.64	2,65	p=0.025
Luustoon liittyvien tapahtumien suhteellinen riski	-	0,60	p=0.003

Sekundaariset vastemuuttujat tehon arvioinnissa

Luukipua mittaava pisteluku parani 6 mg:n laskimonsisäisellä ibandronihappo-annoksella tilastollisesti merkitsevästi plaseboon verrattuna. Kipu pysyi johdonmukaisesti lähtötason alapuolella koko tutkimuksen ajan, ja siihen liittyi merkitsevästi vähäisempi kipulääkkeiden käyttö. Elämänlaatu heikkeni merkitsevästi vähemmän ibandronihappohoitoa kuin plaseboa saaneiden potilaiden ryhmässä. Taulukossa 3 on tiivistelmä sekundaarista tehoa kuvaavista tuloksista.

Taulukko 3 Sekundaariset tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpäpotilaat, joilla luustometastasoitua)

	Plasebo n=158	Ibandronihappo 6 mg n=154	p-arvo
Luukipu *	0,21	-0,28	p<0.001
Kipulääkkeiden käyttö *	0,90	0,51	p=0.083
Elämänlaatu *	-45,4	-10,3	p=0.004

* Muutos (keskiarvo) lähtötilanteen ja viimeisen arviointikerran välillä.

Ibandronihappohoitoa saaneilla potilailla luun resorptioon merkkiaineiden (pyridinoliini ja deoksipyridinoliini) pitoisuudet virtsassa laskivat tilastollisesti merkitsevästi plaseboon verrattuna.

Yhden tunnin aikana tai 15 minuutin aikana infusoidun Ibandronihapon turvallisuutta verrattiin tutkimuksessa, jossa oli mukana 130 metastasoitunutta rintasyöpää sairastavaa potilasta. Munuaisten toimintaa kuvaavissa indikaattoreissa ei havaittu eroja. Kaiken kaikkiaan ibandronihapon haittatapahtumaprofiili käytettäessä 15 minuutin infuusiota oli yhdenmukainen pidempään infuusioaikaan liittyvän tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa eikä uusia turvallisuuteen liittyviä riskejä havaittu liittyvän 15 minuutin infuusion.

15 minuutin infuusiota ei ole tutkittu syöpäpotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min.

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

Iasibonin turvallisuutta ja tehoa lasten sekä alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun ibandronihappoa annettiin 2, 4 ja 6 mg kaksi (2) tuntia kestävässä infuusiona, farmakokineettiset arvot infuusion jälkeen olivat suhteessa annokseen.

Jakautuminen

Alkuvaiheen systeemisen altistuksen jälkeen ibandronihappo sitoutuu nopeasti luuhun tai erittyy virtsaan. Laskettu loppuvaiheen jakautumistilavuus ihmisillä on vähintään 90 l, ja luuhun päätyy arviolta 40-50 % verenkierrossa olevasta annoksesta. Ihmisen plasman proteiineihin sitoutuu noin 87 % annoksesta pitoisuuden ollessa terapeuttisella tasolla, joten syrjäyttämistä johtuvat lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

Biotransformaatio

Ibandronihapon ei ole havaittu metaboloituvan eläinten eikä ihmisen elimistössä.

Eliminaatio

Laskettujen puoliintumisaikojen vaihteluväli on suuri ja riippuu annoksesta ja määritysmenetelmän herkkyydestä, mutta laskettu loppuvaiheen puoliintumisaika on yleensä 10-60 tuntia. Kuitenkin alussa havaitut plasmapitoisuudet pienenevät nopeasti ja laskevat 10 %:iin huippuarvosta 3 tunnin kuluessa laskimoon annetusta annoksesta ja 8 tunnin kuluessa suun kautta annetusta annoksesta. Ibandronihapon systeemistä kertymistä elimistöön ei havaittu annettaessa annos joka neljäs viikko 48 viikon ajan potilaille, joilla oli luustometastasoita.

Ibandronihapon kokonaispuhdistuma on alhainen ja keskiarvo vaihtelee välillä 84 - 160 ml/min. Munuaispuhdistuma (noin 60 ml/min terveillä postmenopausaalisilla naisilla) on noin 50 - 60 % kokonaispuhdistumasta ja se on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan. Näennäisen kokonaispuhdistuman ja munuaispuhdistuman välisen eron katsotaan heijastavan ibandronihapon sitoutumista luuhun.

Eritymisreittiin ei näyttäisi kuuluvan tunnettuja happamia tai emäksisiä kuljetussysteemejä, jotka ovat mukana muiden lääkeaineiden eritymisessä. Ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450 -isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450-järjestelmää rotilla.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Sukupuoli

Ibandronihapon biologinen hyötyosuus ja farmakokinetiikka ovat samanlaisia miehillä ja naisilla.

Rotu

Ibandronihapon jakautumisessa ja eliminoitumisessa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä eroja eri etnistä alkuperää (aasialaiset ja valkoihoiset) olevien henkilöiden välillä. Afrikkalaista syntyperää olevista potilaista tutkimustuloksia on saatavilla rajoitetusti.

Munuaisten vajaatoiminta

Eriasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa ibandronihapolle altistuminen on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan (CLcr). Vaikeaa (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 21,2 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien koehenkilöiden annossovitettu keskimääräinen AUC₀₋₂₄ kasvoi 110 % potilailla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa WP18551 yksittäisen laskimoon annetun 6 mg annoksen jälkeen (15 minuutin infuusio), keskimääräinen AUC₀₋₂₄ kasvoi 14 % potilailla, joilla oli lievä (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 68,1 ml/min) ja 86 % potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 41,2 ml/min) verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 120 ml/min). Keskimääräinen C_{max} ei noussut potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, ja se kasvoi 12 % potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Lievää (CLcr ≥ 50 ja < 80 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Keskivaikeaa (CLcr ≥ 30 ja < 50 ml/min) tai vaikeaa (CLcr < 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, joilla on rintasyöpä ja luustometastaseja, on noudatettava seuraavia suosituksia luustoon liittyvien tapahtumien estossa (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Ibandronihapon farmakokinetiikkaa ei ole selvitetty maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Maksalla ei

ole merkittävää osuutta ibandronihapon eliminaatiossa, koska ibandronihappo ei metaboloitu vaan poistuu erittymällä munuaisten kautta ja sitoutumalla luuhun. Siksi annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnassa. Koska noin 87 % ibandronihaposta sitoutuu plasman proteiineihin pitoisuuden ollessa terapeuttisella tasolla, vaikeaan maksan vajaatoimintaan liittyvä hypoproteinemia ei todennäköisesti suurena vapaan lääkeaineen pitoisuutta plasmassa kliinisesti merkittävässä määrin.

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)

Monimuuttuja-analyyseissä ikä ei ollut riippumaton tekijä missään tutkituista farmakokineettisistä parametreista. Munuaisten toiminta kuitenkin heikkenee iän myötä, mikä on ainoa huomioon otettava tekijä (ks. munuaisten vajaatoimintaa koskeva kohta).

Pediatriset potilaat (ks. kohta 4.2 ja 5.1)

Iasibonin käytöstä ei ole tietoja alle 18-vuotiailla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia havaittiin vasta lääkeaineen altistuksilla, joita pidetään huomattavasti ihmisen enimmäisaltistusta suurempana. Näin ollen näillä tuloksilla ei katsota olevan merkitystä kliinisen käytön kannalta. Munuaiset olivat systeemisen toksisen vaikutuksen tärkein kohde-elin eläinkokeissa, mikä vastasi muiden bisfosfonaattien vaikutusta.

Mutageenisuus/karsinogeenisuus

Karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia ei havaittu. Genotoksisuuskokeissa ei havaittu viitteitä ibandronihapon geneettisestä vaikutuksesta.

Lisääntymistoksisuus

Välittömiin sikiötoksiisiin tai teratogeenisiin vaikutuksiin viittaavia merkkejä ei havaittu, kun ibandronihappoa annettiin rotille ja kaniineille laskimoon. Rotilla tehdyissä oraalisisä lisäntymistoksisuutta selvittämissä tutkimuksissa vaikutukset hedelmällisyyteen koostuivat implantaatiota edeltävien menetysten (preimplantation loss) lisääntymisistä, kun käytetty päiväannos oli 1 mg/kg tai suurempi. Rotilla tehdyissä laskimonsisäisissä lisäntymistoksisuustutkimuksissa ibandronihapon päiväannostuksen ollessa 0,3 mg/kg ja 1 mg/kg, ibandronihappo vähensi siittiöiden lukumäärää. Ibandronihappo heikensi urosten hedelmällisyyttä päiväannoksella 1 mg/kg ja naaraide hedelmällisyyttä päiväannoksella 1,2 mg/kg. Rotilla tehdyissä lisäntymistoksisuuskokeissa ibandronihapon haittavaikutukset olivat tämän lääkeaineryhmän (bisfosfonaattien) odotettuja vaikutuksia. Näitä ovat hedelmöittyneen munasolun kiinnittymispaikkojen väheneminen kohdun limakalvolla, luonnollisen synnytyksen häiriöt (dystokia), sisäelinmuutosten lisääntyminen (munuaisallas-virtsajohdin-syndrooma) sekä hampaisiin liittyvät poikkeavuudet rottien F1-sukupolven jälkeläisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Jäätikka

Natriumasetaatitrihydraatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Mahdollisten yhteensopimattomuuksien välttämiseksi Iasibon-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, saa laimentaa ainoastaan isotoniseen natriumkloridiliuokseen tai 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen.

Iasibonia ei pidä sekoittaa kalsiumpitoisiin liuoksiin.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: 24 tuntia.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita ennen käyttökuntoon saattamista.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: Säilytä 2-8 °C:ssa (jääkaapissa).

Mikrobiologiselta kannalta tuote pitäisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä yleensä saa ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Iasibon 1 mg on saatavana 1 ampullin pakkauksissa (tyypin I lasista valmistettu 2 ml:n ampulli)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lääkevalmisteiden joutumista luontoon on vältettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/10/659/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 21.01.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.09.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iasibon 2 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ampulli, jossa on 2 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää ibandronihappoa natriummonohydraattina vastaten 2 mg ibandronihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Iasibon on tarkoitettu aikuisille

- luustoon liittyvien tapahtumien (patologiset murtumat tai luustoon liittyvät komplikaatiot, jotka vaativat sädehoitoa tai leikkausta) estoon potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja.
- kasvainten tai metastaasien aiheuttaman hyperkalsemian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoitavan lääkärin tulee olla perehtynyt syövän hoitoon.

Annostus

Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja

Suosittelun annos luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, on 6 mg laskimonsisäisesti joka kolmas tai neljäs viikko. Annos on annettava vähintään 15 minuuttia kestävä infuusiona.

Lyhyempää (15 minuutin) infuusiota käytetään ainoastaan potilaille, joiden munuaiset toimivat normaalisti tai potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Tutkimustietoa ei ole lyhyemmän infuusion käytöstä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min.

Lääkärin tulee tarkastaa tämän potilasryhmän annos- ja antotapasuositukset kappaleesta *Munuaisten vajaatoiminta* (ks. kohta 4.2).

Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoito

Ennen Iasibon-hoitoa potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella. Hyperkalsemian vaikeusaste ja kasvaintyyppi on huomioitava. Potilaille, joilla on osteolyttisiä luumetastaaseja, riittää yleensä pienempi annos kuin potilaille, joilla on humoraalinen hyperkalsemia. Useimmille potilaille, joilla on vakava hyperkalsemia (albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus ≥ 3 mmol/l tai ≥ 12 mg/dl), 4 mg:n kerta-annos on riittävä. Keskivaikeassa hyperkalsemiassa (albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus < 3 mmol/l tai < 12 mg/dl) 2 mg on tehokas annos. Suurin kliinisissä tutkimuksissa käytetty annos on ollut 6 mg, mutta teho ei enää lisääntynyt tällä annoksella.

* Huom! Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus lasketaan seuraavasti:

$$\begin{aligned} \text{Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus (mmol/l)} &= \text{seerumin kalsiumpitoisuus (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumiini (g/l)}] + 0,8 \\ \text{Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus (mg/dl)} &= \text{seerumin kalsiumpitoisuus (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumiini (g/dl)}] \end{aligned}$$

Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuuden mmol/l-arvo saadaan mg/dl-arvoksi kertomalla se neljällä.

Useimmissa tapauksissa kohonnut seerumin kalsiumtaso saadaan laskemaan normaalitasolle seitsemän päivän kuluessa. Keskimääräinen palautumisaika (albumiinipitoisuudella korjatun seerumin kalsiumpitoisuuden nousu uudelleen yli 3 mmol/l) on ollut 18-19 vuorokautta 2 mg:n ja 4 mg:n annoksilla. Keskimääräinen palautumisaika on ollut 26 vuorokautta 6 mg:n annoksella.

Rajallinen määrä potilaita (50 potilasta) on saanut toisen infuusion hyperkalsemian hoitoon. Hoidon toistamista voidaan harkita, jos hyperkalsemia uusiutuu tai teho on riittämätön.

Iasibon-infuusio annostellaan laskimoon 2 tunnin aikana.

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää (CLCr \geq 50 ja < 80 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Keskipaikeaa (CLCr \geq 30 ja < 50 ml/min) tai vaikeaa (CLCr < 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, on noudatettava seuraavia suosituksia luustoon liittyvien tapahtumien estossa (ks. kohta 5.2):

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annos	Infusoitava määrä ¹ ja infuusioaika ²
\geq 50 CLCr <80	6 mg (6 ml infuusio-konsentraattia, liuosta varten)	100 ml 15 minuutin aikana
\geq 30 CLCr <50	4 mg (4 ml infuusio-konsentraattia, liuosta varten)	500 ml 1 tunnin aikana
<30	2 mg (2 ml infuusio-konsentraattia, liuosta varten)	500 ml 1 tunnin aikana

¹ 0,9 % natriumkloridiliuos tai 5 % glukoosiliuos

² Annostelu joka kolmas tai neljäs viikko

15 minuutin infuusiota ei ole tutkittu syöpäpotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Iasibonin turvallisuutta ja tehoa lasten sekä alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Laskimoon.

Ampullin sisältö käytetään seuraavalla tavalla:

- Luustoon liittyvien tapahtumien esto - lisätään 100 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta tai 100 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta ja annetaan vähintään 15 minuuttia kestäväenä infuusiona. Katso myös edellä mainittu kohta koskien annostusta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.
- Kasvainten tai metastaasien aiheuttaman hyperkalsemian hoito - Lisätään 500 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta tai 500 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta ja infuusio annetaan kahden tunnin aikana.

Ampulli on tarkoitettu kertakäyttöön. Vain kirkasta ja partikkelitonta liuosta saa käyttää.

Iasibon-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, annetaan infuusiona laskimoon.

Iasibon-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, antamista valtimoon tai laskimonviereiseen kudokseen on varottava, koska se voi aiheuttaa kudonvaurion.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Hypokalsemia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Luu- ja mineraaliaineenvaihdintahäiriöt

Hypokalsemia ja muut luu- ja mineraaliaineenvaihdintahäiriöt on hoidettava tehokkaasti ennen Iasibon-hoidon aloittamista luustometastasointiin.

Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on tärkeää kaikille potilaille. Potilaille on annettava kalsium- ja/tai D-vitamiinivalmisteita, elleivät ravinnosta saatavat määrät ole riittäviä.

Anafylaktinen reaktio/sokki

Anafylaktisia reaktioita/sokkeja, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu ibandronihappoa laskimoon saaneilla potilailla.

Annosteltaessa Iasibonia laskimoinjektiona on asianmukaista lääkinnällistä tukea ja seuranta oltava nopeasti saatavilla. Jos anafylaktisia tai muita vaikeita yliherkkyys/allergiareaktioita esiintyy, keskeytä injektio ja aloita asianmukainen hoito.

Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroosia (ONJ) on raportoitu hyvin harvoin markkinoille tulon jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet ibandronihappoa onkologisiin käyttöaiheisiin (ks. kohta 4.8).

Hoidon tai uuden hoitjakson aloittamista on lykättävä, jos potilaalla on parantumattomia, avoimia pehmytkudoslesioita suussa.

Ennen ibandronihappohoidon aloittamista potilaille, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä, on suositeltava hammastutkimusta ja ehkäisevää hoitoa sekä yksilöllistä riskien ja hyötyjen arviointia.

Seuraavat riskitekijät on otettava huomioon arvioitaessa potilaan riskiä saada leukaluun osteonekroosi:

- luun resorptiota estävän lääkevalmisteen voimakkuus (voimakkailla yhdisteillä suurempi riski), antoreitti (parenteraalisella annolla suurempi riski) ja luun resorptiohoidon kumulatiivinen annos
- syöpä, samanaikaiset sairaudet (esim. anemia, koagulopatiat, infektiot), tupakointi
- samanaikaiset hoidot: kortikosteroidit, kemoterapia, angiogeneesin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito
- huono suuhygienia, periodontaalinen sairaus, huonosti sopivat hammasproteesit, aiempi hammassairaus, invasiiviset hammaskäsittelyt, kuten hampaanpoisto.

Kaikkia potilaita on kannustettava ylläpitämään hyvää suuhygieniää, käymään säännöllisissä hammastarkastuksissa ja ilmoittamaan välittömästi mahdollisista suuoireista, kuten hampaan liikkumisesta, kivusta tai turvotuksesta tai parantumattomista haavaumista tai eritevuodosta, ibandronihappohoidon aikana. Invasiivisia hammastointenpiteitä tulee tehdä hoidon aikana vain huolellisen harkinnan jälkeen ja niiden tekemistä lähellä Iasibon-valmisteen antoa tulee välttää.

Jos potilaalle kehittyä leukaluun osteonekroosi, hoitavan lääkärin pitää tehdä hoitosuunnitelma tiiviissä yhteistyössä leukaluun osteonekroosiin erikoistuneen hammaslääkärin tai suukirurgin kanssa. Iasibon-hoidon keskeyttämistä tilapäisesti on harkittava, kunnes sairaus paranee ja riskitekijöitä on mahdollisuuksien mukaan vähennetty.

Korvakäytävän osteonekroosi

Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu difosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos difosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

Epätuypilliset reisiluun murtumat

Epätuypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisuurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätuypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämissä päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon. Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätuypillisen murtuman varalta.

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä munuaisten toiminnan heikkenemisestä pitkäaikaisen Iasibon-hoidon aikana. Kuitenkin potilaiden munuaisten toiminnan ja seerumin kalsium-, fosfaatti- ja magnesiumarvojen seuranta suositellaan Iasibon-hoidon aikana ottaen huomioon yksittäisen potilaan kliininen tila. (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Koska kliinisiä tutkimustuloksia ei ole, annossuosituksia ei voida antaa potilaille, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)..

Sydämen vajaatoiminta

Liiallista nesteytystä on vältettävä potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminnan riski.

Yliherkkyys muille bisfosfonaateille

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden tiedetään olevan yliherkkiä muille bisfosfonaateille.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Iasibon sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ampulli, eli sen voidaan sanoa olevan 'natriumiton'.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metabolisia yhteisvaikutuksia ei pidetä todennäköisenä, koska ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450 -isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450 -järjestelmää rotilla (ks. kohta 5.2). Ibandronihappo eliminoituu vain erittymällä munuaisten kautta, eikä se metaboloitu elimistössä.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti bisfosfonaatteja ja aminoglykosideja, koska molemmat aineet voivat alentaa seerumin kalsiumtasoa pitkäksi aikaa. Huomiota on kiinnitettävä myös mahdolliseen samanaikaisesti esiintyvään hypomagnesemiaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ibandronihapon käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole riittävästi tietoa. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoimintoihin kohdistuvia toksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisellä ei tunneta. Siksi lasibonia ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ibandronihappo äidinmaitoon. Imettävien rottien maidossa esiintyi ibandronihappoa pieninä pitoisuuksina laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Lasibonia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ibandronihapon vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Ibandronihappo heikensi rottien hedelmällisyyttä oraalisisä lisäntymistutkimuksissa. Kun käytettiin suuria päiväannoksia, se heikensi rottien hedelmällisyyttä laskimonsisäisissä lisäntymistutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin sekä raportoitujen haittavaikutusten perusteella lasibonilla ei odoteta olevan haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vakavimpia raportoituja haittavaikutuksia ovat anafylaktinen reaktio/sokki, epätyypilliset reisiluun murtumat, leukaluun osteonekroosi ja silmätulehdus (ks. kappale Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus sekä kohta 4.4).

Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoitoon on yleisimmin liittynyt ruumiinlämmön kohoamista. Seerumin kalsiumpitoisuuden laskua alle normaalitason (hypokalsemia) on raportoitu harvemmin. Useimmissa tapauksissa mitään erityistä hoitoa ei ole tarvittu, ja oireet ovat hävinneet muutamassa tunnissa tai päivässä.

Luustoon liittyvien tapahtumien estoon potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja liittyy yleisimmin ruumiinlämmön kohoamisesta ja päänsärystä johtuvaa heikkoutta.

Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Taulukossa 1 on esitetty haittavaikutukset faasin 3 pivotaalitutkimuksista (Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoito: 311 potilasta, joita hoidettiin ibandronihappo annoksella 2 mg tai 4 mg; Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja: 152 potilasta, joita hoidettiin ibandronihappo annoksella 6 mg) sekä markkinoilletulon jälkeen.

Alla luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset, joita on raportoitu ibandronihapon laskimonsisäisen annon yhteydessä

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Infektio	Kystiitti, vaginiitti, suun kandidoosi			
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet		Hyvänlaatuinen ihokasvain			
Veri ja imukudos		Anemia, veren dyskrasia			
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys†, bronko-spasmi†, angio-edeema†, anafylaktinen reaktio/sokki*†	Astman paheneminen
Umpieritys	Lisäkilpirauhasen häiriö				
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus	Hypokalsemia**	Hypofosfatemia			
Psyykkiset häiriöt		Unihäiriöt, ahdistuneisuus, tunnetilojen ailahtelevuus			
Hermosto	Päänsärky, huimaus, makuaistin häiriö (makuaistin vääristyminen)	Aivoverenkierto-häiriö, hermojuurivaurio, muistamattomuus, migreeni, hermosärky, hypertonia, hyperestesia, parestesiat suun ympärillä, parosmia			
Silmät	Kaihi		Silmätulehdus †**		
Kuulo ja tasapainoelin		Kuurous			
Sydän	Haarakatkos	Sydänlihaksen iskemia, sydämen ja verisuoniston häiriö, sydämentykytys			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nielutulehdus	Keuhkoedeema, hengityksen vinkuminen			

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli, oksentelu, dyspepsia, maha-suolikanavan kipu, hampaisiin liittyvä häiriö	Gastroenteriitti, gastriitti, suun haavaumat, nielemishäiriö, huulitulehdus			
Maksa ja sappi		Sappikivitauti			
Iho ja ihonalainen kudos	Ihoon liittyvä häiriö, ekkymoosit	Ihottuma, alopesia		Stevens-Johnsonin oireyhtymä†, erythema multiforme†, rakkulainen dermatiitti†	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelrikko, lihassärky, nivelsärky, niveliin liittyvä häiriö, luustokipu		Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafysealiset reisiluun murtumat†	Leukaluun osteonekroosi †**, Korvakäytävän osteonekroosi (disfosfonaattien luokkahaittavaikutus)†	
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsauampi, munuaiskysta			
Sukupuolielimet ja rinnat		Lantioalueen kipu			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, influenssan tapainen sairaus**, raajojen turvotus, astenia, jano	Alilämpö			
Tutkimukset	Gamma-GT suurentunut, kreatiniinipitoisuus suurentunut	Veren alkalisen fosfataasin pitoisuus suurentunut, painon lasku			
Vammat ja myrkytykset		Vamma, kipu injeksiokohdassa			

** Katso lisätietoa alla

† Havaittu markkinoilletulon jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypokalsemia

Munuaisten kalsiumerityksen vähenemiseen liittyy seerumin fosfaattiarvojen laskua, joka ei vaadi hoitotoimenpiteitä. Seerumin kalsiumpitoisuus saattaa laskea hypokalseemisiin arvoihin.

Influenssan kaltainen sairaus

Flunssan kaltaisia oireita kuten kuumetta, vilunväristyksiä, luu- ja/tai lihaskipua on havaittu. Useimmissa tapauksissa erityistä hoitoa ei tarvittu vaan oireet rauhoittuvat muutamien tuntien/päivien jälkeen.

Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroositapauksia on raportoitu, pääasiassa syöpäpotilailla, joiden hoidossa on käytetty luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten ibandronihappoa (ks. kohta 4.4). Leukaluun osteonekroositapauksia on raportoitu ibandronihapon markkinoille tulon jälkeen.

Silmätulehdus

Ibandronihapon käyttäjillä on raportoitu silmätulehduksia esim. uveiittia, episkleriittiä ja skleriittiä. Joissakin tapauksissa oireet eivät hävinneet ennen ibandronihapon käytön lopettamista.

Anafylaktinen reaktio/sokki

Anafylaktisia reaktioita/sokkeja, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu ibandronihappoa laskimoon saaneilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Toistaiseksi ei ole raportoitu lasibon-infuusiokonsentraatin aiheuttamasta akuutista yliannostuksesta. Prekliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin suuria annoksia, havaittiin munuaisten ja maksan olevan toksisuuden kohde-eliminä. Munuaisten ja maksan toimintaa on siksi seurattava. Kliinisesti merkittävää hypokalsemiaa on hoidettava laskimonsisäisellä kalsiumglukonaatilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, bisfosfonaatit, ATC-koodi: M05BA06

Ibandronihappo kuuluu bisfosfonaattiryhmän yhdisteisiin, jotka vaikuttavat spesifisesti luuhun. Niiden selektiivinen vaikutus luukudokseen johtuu bisfosfonaattien voimakkaasta affiniteetista luun mineraaleihin. Bisfosfonaatit estävät osteoklastien toimintaa, joskaan tarkkaa vaikutusmekanismia ei vielä tunneta.

Ibandronihappo estää sokeruhoiminnan lakkauttamisen, retinoidien käytön sekä kasvainten tai kasvainuutteiden käytön kautta kokeellisesti aiheutetun luun tuhoutumisen *in vivo*. Luun endogeenisen resorptio-estymisen on osoitettu myös kineettisissä ⁴⁵Ca-tutkimuksissa ja tutkimuksissa, joissa on seurattu luustoon kiinnittyneen radioaktiivisen tetrasykliinin vapautumista.

Ibandronihappo ei vaikuttanut luun mineralisaatioon annoksina, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin farmakologisesti tehokkaat annokset.

Pahanlaatuisen sairauden aiheuttamalle luun tuhoutumiselle on tyypillistä liiallinen luun resorptio, jota riittävä luunmuodostus ei tasapainota. Ibandronihappo estää selektiivisesti osteoklastien toimintaa ja vähentää siten luun resorptiota ja sen myötä pahanlaatuisen sairauden luustokomplikaatioita.

Kliiniset tutkimukset kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoidossa

Kliiniset tutkimukset pahanlaatuisessa hyperkalsemiassa ovat osoittaneet, että ibandronihappo estää kasvainten aiheuttamaa osteolyysia ja erityisesti kasvainten aiheuttamaa hyperkalsemiaa. Nämä vaikutukset ilmenevät seerumin kalsiumpitoisuuden laskuna ja virtsaan erittyvän kalsiumin määrän

vähentämisenä..

Seuraavia hoitovasteita ja luottamusvälejä on saatu kliinisissä tutkimuksissa, kun suositeltuja hoitoannoksia on annettu potilaille, joiden albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus (lähtötilanteessa) on ollut $\geq 3,0$ mmol/l riittävän nesteytyksen jälkeen.

Ibandronihappoannos	Hoitovaste %	Luottamusväli 90%
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Näillä potilailla ja yllä mainituilla annoksilla keskimääräinen aika normaalin kalsiumtason saavuttamiseksi oli 4-7 vuorokautta. Keskimääräinen palautumisaika (seerumin albumiinipitoisuudella korjatun kalsiumpitoisuuden nousu uudelleen yli 3,0 mmol/l) oli 18-26 vuorokautta.

Kliiniset tutkimukset luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja

Kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, ovat osoittaneet, että Ibandronihappo on annoksesta riippuva luun osteolyysiä estävä vaikutus, mikä käy ilmi luun resorption merkkiaineista, sekä annoksesta riippuva vaikutus luustotapahtumiin.

Ibandronihapon laskimonsisäisen 6 mg:n annoksen tehoa luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, arvioitiin satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa 3. faasin tutkimuksessa, joka kesti 96 viikkoa. Naispotilaat, joilla oli rintasyöpä ja radiologisesti varmistettuja luustometastaaseja, jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään, joista toinen sai plaseboa (158 potilasta) ja toinen 6 mg ibandronihappoa (154 potilasta). Seuraavassa on esitetty tiivistelmänä tämän tutkimuksen tulokset.

Primaariset vastemuuttajat tehon arvioinnissa

Tutkimuksen primaarinen vastemuuttaja oli luuston sairastavuusjaksojen määrä (skeletal morbidity period rate, SMPR). Tämä oli yhdistetty tulosuuttaja, jonka osatekijöitä olivat seuraavat luustoon liittyvät tapahtumat:

- luun sädehoito murtumien/uhkaavien murtumien vuoksi
- luukirurgia murtumien hoitamiseksi
- nikamamurtumat
- muut murtumat

SMPR:n analyysi oli aikaan suhteutettu, ja siinä otettiin huomioon, että saman 12 viikon jakson aikana esiintyneet tapahtumat saattoivat olla yhteydessä toisiinsa. Todetut useat tapahtumat laskettiin sen vuoksi analyysiin vain yhtenä tapahtumana kunkin 12 viikon jakson aikana. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että ibandronihapon 6 mg:n laskimonsisäisen annos vähensi aikaan suhteutetulla SMPR-luvulla mitattuja luustoon liittyviä tapahtumia merkitsevästi tehokkaammin kuin plasebo ($p = 0,004$). Ibandronihappo 6 mg:n annoksella luustoon liittyvien tapahtumien lukumäärä oli myös merkittävästi pienempi ja luustoon liittyvien tapahtumien vaara 40 % pienempi verrattuna plaseboon (suhteellinen riski 0,6; $p = 0,003$). Taulukossa 2 on tiivistelmä tehoa kuvaavista tuloksista.

Taulukko 2 Tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpäpotilaat, joilla luustometastasointia)

	Kaikki luustoon liittyvät tapahtumat
--	--------------------------------------

	Plasebo n=158	Ibandronihap po 6 mg n=154	p-arvo
SMPR (potilasvuotta kohti)	1,48	1,19	p=0,004
Tapahtumien lukumäärä (potilasta kohti)	3,64	2,65	p=0,025
Luustoon liittyvien tapahtumien suhteellinen riski	-	0,60	p=0,003

Sekundaariset vastemuuttujat tehon arvioinnissa

Luukipua mittaava pisteluku parani 6 mg:n laskimonsisäisellä ibandronihappo-annoksella tilastollisesti merkitsevästi plaseboon verrattuna. Kipu pysyi johdonmukaisesti lähtötason alapuolella koko tutkimuksen ajan, ja siihen liittyi merkitsevästi vähäisempi kipulääkkeiden käyttö. Elämänlaatu heikkeni merkitsevästi vähemmän ibandronihappohoitoa kuin plaseboa saaneiden potilaiden ryhmässä. Taulukossa 3 on tiivistelmä sekundaarista tehoa kuvaavista tuloksista.

Taulukko 3 Sekundaariset tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpäpotilaat, joilla luustometastasoitua)

	Plasebo n=158	Ibandronihappo 6 mg n=154	p-arvo
Luukipu *	0,21	-0,28	p<0,001
Kipulääkkeiden käyttö *	0,90	0,51	p=0,083
Elämänlaatu *	-45,4	-10,3	p=0,004

* Muutos (keskiarvo) lähtötilanteen ja viimeisen arviointikerran välillä.

Ibandronihappohoitoa saaneilla potilailla luun resorptio merkkiaineiden (pyridinoliini ja deoksipyridinoliini) pitoisuudet virtsassa laskivat tilastollisesti merkitsevästi plaseboon verrattuna.

Yhden tunnin aikana tai 15 minuutin aikana infusoidun Ibandronihapon turvallisuutta verrattiin tutkimuksessa, jossa oli mukana 130 metastasoitunutta rintasyöpää sairastavaa potilasta. Munuaisten toimintaa kuvaavissa indikaattoreissa ei havaittu eroja. Kaiken kaikkiaan ibandronihapon haittatapahtumaprofiili käytettäessä 15 minuutin infuusiota oli yhdenmukainen pidempään infuusioaikaan liittyvän tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa eikä uusia turvallisuuteen liittyviä riskejä havaittu liittyvän 15 minuutin infuusion.

15 minuutin infuusiota ei ole tutkittu syöpäpotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min.

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

Iasibonin turvallisuutta ja tehoa lasten sekä alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun ibandronihappoa annettiin 2, 4 ja 6 mg kaksi (2) tuntia kestävästä infuusiona, farmakokineettiset arvot infuusion jälkeen olivat suhteessa annokseen.

Jakautuminen

Alkuvaiheen systeemisen altistuksen jälkeen ibandronihappo sitoutuu nopeasti luuhun tai erittyy virtsaan. Laskettu loppuvaiheen jakautumistilavuus ihmisillä on vähintään 90 l, ja luuhun päätyy arviolta 40-50 % verenkierrossa olevasta annoksesta. Ihmisen plasman proteiineihin sitoutuu noin 87 % annoksesta pitoisuuden ollessa terapeuttisella tasolla, joten syrjäyttämistä johtuvat lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

Biotransformaatio

Ibandronihapon ei ole havaittu metaboloituvan eläinten eikä ihmisen elimistössä.

Eliminaatio

Laskettujen puoliintumisaikojen vaihteluväli on suuri ja riippuu annoksesta ja määritysmenetelmän herkkyydestä, mutta laskettu loppuvaiheen puoliintumisaika on yleensä 10-60 tuntia. Kuitenkin alussa havaitut plasmapitoisuudet pienenevät nopeasti ja laskevat 10 %:iin huippuarvosta 3 tunnin kuluessa laskimoon annetusta annoksesta ja 8 tunnin kuluessa suun kautta annetusta annoksesta. Ibandronihapon systeemistä kertymistä elimistöön ei havaittu annettaessa annos joka neljäs viikko 48 viikon ajan potilaille, joilla oli luustometastasoita.

Ibandronihapon kokonaispuhdistuma on alhainen ja keskiarvo vaihtelee välillä 84 - 160 ml/min. Munuaispuhdistuma (noin 60 ml/min terveillä postmenopausaalisilla naisilla) on noin 50 - 60 % kokonaispuhdistumasta ja se on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan. Näennäisen kokonaispuhdistuman ja munuaispuhdistuman välisen eron katsotaan heijastavan ibandronihapon sitoutumista luuhun.

Eritymisreittiin ei näyttäisi kuuluvan tunnettuja happamia tai emäksisiä kuljetussysteemejä, jotka ovat mukana muiden lääkeaineiden eritymisessä. Ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450 -isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450-järjestelmää rotilla.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Sukupuoli

Ibandronihapon biologinen hyötyosuus ja farmakokinetiikka ovat samanlaisia miehillä ja naisilla.

Rotu

Ibandronihapon jakautumisessa ja eliminoitumisessa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä eroja eri etnistä alkuperää (aasialaiset ja valkoihoiset) olevien henkilöiden välillä. Afrikkalaista syntyperää olevista potilaista tutkimustuloksia on saatavilla rajoitetusti.

Munuaisten vajaatoiminta

Eriasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa ibandronihapolle altistuminen on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan (CLcr). Vaikeaa (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 21,2 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien koehenkilöiden annossovitettu keskimääräinen AUC₀₋₂₄ kasvoi 110 % potilailla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa WP18551 yksittäisen laskimoon annetun 6 mg annoksen jälkeen (15 minuutin infuusio), keskimääräinen AUC₀₋₂₄ kasvoi 14 % potilailla, joilla oli lievä (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 68,1 ml/min) ja 86 % potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 41,2 ml/min) verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 120 ml/min). Keskimääräinen C_{max} ei noussut potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, ja se kasvoi 12 % potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Lievää (CLcr ≥ 50 ja < 80 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Keskivaikeaa (CLcr ≥ 30 ja < 50 ml/min) tai vaikeaa (CLcr < 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, joilla on rintasyöpä ja luustometastaseja, on noudatettava seuraavia suosituksia luustoon liittyvien tapahtumien estossa (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Ibandronihapon farmakokinetiikkaa ei ole selvitetty maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Maksalla ei

ole merkittävää osuutta ibandronihapon eliminaatiossa, koska ibandronihappo ei metaboloitu vaan poistuu erittymällä munuaisten kautta ja sitoutumalla luuhun. Siksi annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnassa. Koska noin 87 % ibandronihaposta sitoutuu plasman proteiineihin pitoisuuden ollessa terapeuttisella tasolla, vaikeaan maksan vajaatoimintaan liittyvä hypoproteinemia ei todennäköisesti suurena vapaan lääkeaineen pitoisuutta plasmassa kliinisesti merkittävässä määrin.

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)

Monimuuttuja-analyyseissä ikä ei ollut riippumaton tekijä missään tutkituista farmakokineettisistä parametreista. Munuaisten toiminta kuitenkin heikkenee iän myötä, mikä on ainoa huomioon otettava tekijä (ks. munuaisten vajaatoimintaa koskeva kohta).

Pediatriset potilaat (ks. kohta 4.2 ja 5.1)

Iasibonin käytöstä ei ole tietoja alle 18-vuotiailla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia havaittiin vasta lääkeaineen altistuksilla, joita pidetään huomattavasti ihmisen enimmäisaltistusta suurempana. Näin ollen näillä tuloksilla ei katsota olevan merkitystä kliinisen käytön kannalta. Munuaiset olivat systeemisen toksisen vaikutuksen tärkein kohde-elin eläinkokeissa, mikä vastasi muiden bisfosfonaattien vaikutusta.

Mutageenisuus/karsinogeenisuus

Karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia ei havaittu. Genotoksisuuskokeissa ei havaittu viitteitä ibandronihapon geneettisestä vaikutuksesta.

Lisääntymistoksisuus

Välittömiin sikiötoksisiin tai teratogeenisiin vaikutuksiin viittaavia merkkejä ei havaittu, kun ibandronihappoa annettiin rotille ja kaniineille laskimoon. Rotilla tehdyissä oraalisisä lisäntymistoksisuutta selvittämissä tutkimuksissa vaikutukset hedelmällisyyteen koostuivat implantaatiota edeltävien menetysten (preimplantation loss) lisääntymisistä, kun käytetty päiväannos oli 1 mg/kg tai suurempi. Rotilla tehdyissä laskimonsisäisissä lisäntymistoksisuustutkimuksissa ibandronihapon päiväannostuksen ollessa 0,3 mg/kg ja 1 mg/kg, ibandronihappo vähensi siittiöiden lukumäärää. Ibandronihappo heikensi urosten hedelmällisyyttä päiväannoksella 1 mg/kg ja naaraide hedelmällisyyttä päiväannoksella 1,2 mg/kg. Rotilla tehdyissä lisäntymistoksisuuskokeissa ibandronihapon haittavaikutukset olivat tämän lääkeaineryhmän (bisfosfonaattien) odotettuja vaikutuksia. Näitä ovat hedelmöittyneen munasolun kiinnittymispaikkojen väheneminen kohdun limakalvolla, luonnollisen synnytyksen häiriöt (dystokia), sisäelinmuutosten lisääntyminen (munuaisallas-virtsajohdin-syndrooma) sekä hampaisiin liittyvät poikkeavuudet rottien F1-sukupolven jälkeläisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Jäätikka

Natriumasetaatitrihydraatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Mahdollisten yhteensopimattomuuksien välttämiseksi Iasibon-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, saa laimentaa ainoastaan isotoniseen natriumkloridiliuokseen tai 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen.

Iasibonia ei pidä sekoittaa kalsiumpitoisiin liuoksiin.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: 24 tuntia.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita ennen käyttökuntoon saattamista.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: Säilytä 2-8 °C:ssa (jääkaapissa).

Mikrobiologiselta kannalta tuote pitäisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä yleensä saa ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Iasibon 2 mg on saatavana 1 ampullin pakkauksissa (tyypin I lasista valmistettu 4 ml:n ampulli).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lääkevalmisteiden joutumista luontoon on vältettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/10/659/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 21.01.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.09.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iasibon 6 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo, jossa on 6 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää ibandronihappoa natriummonohydraattina vastaten 6 mg ibandronihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Iasibon on tarkoitettu aikuisille

- luustoon liittyvien tapahtumien (patologiset murtumat tai luustoon liittyvät komplikaatiot, jotka vaativat sädehoitoa tai leikkausta) estoon potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja.
- kasvainten tai metastaasien aiheuttaman hyperkalsemian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoitavan lääkärin tulee olla perehtynyt syövän hoitoon.

Annostus

Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja

Suosittelun annos luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, on 6 mg laskimonsisäisesti joka kolmas tai neljäs viikko. Annos on annettava vähintään 15 minuuttia kestävä infuusiona.

Lyhyempää (15 minuutin) infuusiota käytetään ainoastaan potilaille, joiden munuaiset toimivat normaalisti tai potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Tutkimustietoa ei ole lyhyemmän infuusion käytöstä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min.

Lääkärin tulee tarkastaa tämän potilasryhmän annos- ja antotapasuositukset kappaleesta *Munuaisten vajaatoiminta* (ks. kohta 4.2).

Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoito

Ennen Iasibon-hoitoa potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella. Hyperkalsemian vaikeusaste ja kasvaintyyppi on huomioitava. Potilaille, joilla on osteolyttisiä luumetastaaseja, riittää yleensä pienempi annos kuin potilaille, joilla on humoraalinen hyperkalsemia. Useimmille potilaille, joilla on vakava hyperkalsemia (albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus ≥ 3 mmol/l tai ≥ 12 mg/dl), 4 mg:n kerta-annos on riittävä. Keskipaikeassa hyperkalsemiassa (albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus < 3 mmol/l tai < 12 mg/dl) 2 mg on tehokas annos. Suurin kliinisissä tutkimuksissa käytetty annos on ollut 6 mg, mutta teho ei enää lisääntynyt tällä annoksella.

* Huom! Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus lasketaan seuraavasti:

Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus (mmol/l) = seerumin kalsiumpitoisuus (mmol/l) – [0,02 x albumiini (g/l)] + 0,8

tai

Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus (mg/dl) = seerumin kalsiumpitoisuus (mg/dl) + 0.8 x [4 - albumiini (g/dl)]

Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuuden mmol/l-arvo saadaan mg/dl-arvoksi kertomalla se neljällä.

Useimmissa tapauksissa kohonnut seerumin kalsiumtaso saadaan laskemaan normaalitasolle seitsemän päivän kuluessa. Keskimääräinen palautumisaika (albumiinipitoisuudella korjatun seerumin kalsiumpitoisuuden nousu uudelleen yli 3 mmol/l) on ollut 18-19 vuorokautta 2 mg:n ja 4 mg:n annoksilla. Keskimääräinen palautumisaika on ollut 26 vuorokautta 6 mg:n annoksella.

Rajallinen määrä potilaita (50 potilasta) on saanut toisen infuusion hyperkalsemian hoitoon. Hoidon toistamista voidaan harkita, jos hyperkalsemia uusiutuu tai teho on riittämätön.

Iasibon-infuusio annostellaan laskimoon 2 tunnin aikana.

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää (CLCr \geq 50 ja < 80 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Keskipaikeaa (CLCr \geq 30 ja < 50 ml/min) tai vaikeaa (CLCr < 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, on noudatettava seuraavia suosituksia luustoon liittyvien tapahtumien estossa (ks. kohta 5.2):

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annos	Infusoitava määrä ¹ ja infuusioaika ²
\geq 50 CLCr <80	6 mg (6 ml infuusio-konsentraattia, liuosta varten)	100 ml 15 minuutin aikana
\geq 30 CLCr <50	4 mg (4 ml infuusio-konsentraattia, liuosta varten)	500 ml 1 tunnin aikana
<30	2 mg (2 ml infuusio-konsentraattia, liuosta varten)	500 ml 1 tunnin aikana

¹ 0,9 % natriumkloridiliuos tai 5 % glukoosiliuos

² Annostelu joka kolmas tai neljäs viikko

15 minuutin infuusiota ei ole tutkittu syöpäpotilailta, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Iasibonin turvallisuutta ja tehoa lasten sekä alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Laskimoon.

Ampullin sisältö käytetään seuraavalla tavalla:

- Luustoon liittyvien tapahtumien esto- Lisätään 100 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta tai 100 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta ja annetaan vähintään 15 minuuttia kestäväna infuusiona. Katso myös edellä mainittu kohta koskien annostusta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.
- Kasvainten tai metastaasien aiheuttaman hyperkalsemian hoito - Lisätään 500 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta tai 500 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta ja infuusio annetaan kahden tunnin aikana.

Ampulli on tarkoitettu kertakäyttöön. Vain kirkasta ja partikkelitonta liuosta saa käyttää.

Iasibon-infuusio-konsentraatti, liuosta varten, annetaan infuusiona laskimoon.

Iasibon-infuusio-konsentraatin, liuosta varten, antamista valtimoon tai laskimonviereiseen kudokseen on varottava, koska se voi aiheuttaa kudonvaurion.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Hypokalsemia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Luu- ja mineraaliaineenvaihdintahäiriöt

Hypokalsemia ja muut luu- ja mineraaliaineenvaihdintahäiriöt on hoidettava tehokkaasti ennen Iasibon-hoidon aloittamista luustometastasointiin.

Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on tärkeää kaikille potilaille. Potilaille on annettava kalsium- ja/tai D-vitamiinivalmisteita, elleivät ravinnosta saatavat määrät ole riittäviä.

Anafylaktinen reaktio/sokki

Anafylaktisia reaktioita/sokkeja, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu ibandronihappoa laskimoon saaneilla potilailla.

Annosteltaessa Iasibonia laskimoinjektiona on asianmukaista lääkinnällistä tukea ja seuranta oltava nopeasti saatavilla. Jos anafylaktisia tai muita vaikeita yliherkkyys/allergiareaktioita esiintyy, keskeytä injektio ja aloita asianmukainen hoito.

Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroosia (ONJ) on raportoitu hyvin harvoin markkinoille tulon jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet ibandronihappoa onkologisiin käyttöaiheisiin (ks. kohta 4.8).

Hoidon tai uuden hoitjakson aloittamista on lykättävä, jos potilaalla on parantumattomia, avoimia pehmytkudoslesioita suussa.

Ennen ibandronihappohoidon aloittamista potilaille, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä, on suositeltava hammastutkimusta ja ehkäisevää hoitoa sekä yksilöllistä riskien ja hyötyjen arviointia.

Seuraavat riskitekijät on otettava huomioon arvioitaessa potilaan riskiä saada leukaluun osteonekroosi:

- luun resorptiota estävän lääkevalmisteen voimakkuus (voimakkailla yhdisteillä suurempi riski), antoreitti (parenteraalisella annolla suurempi riski) ja luun resorptiohoidon kumulatiivinen annos
- syöpä, samanaikaiset sairaudet (esim. anemia, koagulopatiat, infektio), tupakointi
- samanaikaiset hoidot: kortikosteroidit, kemoterapia, angiogeneesin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito
- huono suuhygienia, periodontaalinen sairaus, huonosti sopivat hammasproteesit, aiempi hammassairaus, invasiiviset hammaskäsittelyt, kuten hampaanpoisto.

Kaikkia potilaita on kannustettava ylläpitämään hyvää suuhygieniää, käymään säännöllisissä hammastarkastuksissa ja ilmoittamaan välittömästi mahdollisista suuoireista, kuten hampaan liikkumisesta, kivusta tai turvotuksesta tai parantumattomista haavaumista tai eritevuodosta, ibandronihappohoidon aikana. Invasiivisia hammastointenpiteitä tulee tehdä hoidon aikana vain huolellisen harkinnan jälkeen ja niiden tekemistä lähellä Iasibon-valmisteen antoa tulee välttää.

Jos potilaalle kehittyä leukaluun osteonekroosi, hoitavan lääkärin pitää tehdä hoitosuunnitelma tiiviissä yhteistyössä leukaluun osteonekroosiin erikoistuneen hammaslääkärin tai suukirurgin kanssa. Iasibon-hoidon keskeyttämistä tilapäisesti on harkittava, kunnes sairaus paranee ja riskitekijöitä on mahdollisuuksien mukaan vähennetty.

Korvakäytävän osteonekroosi

Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu difosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos difosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

Epättyypilliset reisiluun murtumat

Epättyypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisurmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epättyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämissä päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon.

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätäydellisen murtuman varalta.

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä munuaisten toiminnan heikkenemisestä pitkäaikaisen Iasibon-hoidon aikana. Kuitenkin potilaiden munuaisten toiminnan ja seerumin kalsium-, fosfaatti- ja magnesiumarvojen seuranta suositellaan Iasibon-hoidon aikana ottaen huomioon yksittäisen potilaan kliininen tila. (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Koska kliinisiä tutkimustuloksia ei ole, annossuosituksia ei voida antaa potilaille, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)..

Sydämen vajaatoiminta

Liiallista nesteytystä on vältettävä potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminnan riski.

Yliherkkyys muille bisfosfonaateille

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden tiedetään olevan yliherkkiä muille bisfosfonaateille.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Iasibon sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio-pullo, eli sen voidaan sanoa olevan 'natriumiton'.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metabolisia yhteisvaikutuksia ei pidetä todennäköisenä, koska ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450 -isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450 -järjestelmää rotilla (ks. kohta 5.2). Ibandronihappo eliminoituu vain erittymällä munuaisten kautta, eikä se metaboloitu elimistössä.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti bisfosfonaatteja ja aminoglykosideja, koska molemmat aineet voivat alentaa seerumin kalsiumtasoa pitkäksi aikaa. Huomiota on kiinnitettävä myös mahdolliseen samanaikaisesti esiintyvään hypomagnesemiaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ibandronihapon käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole riittävästi tietoa. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoimintoihin kohdistuvia toksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisellä ei tunneta. Siksi lasibonia ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ibandronihappo äidinmaitoon. Imettävien rottien maidossa esiintyi ibandronihappoa pieninä pitoisuuksina laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Lasibonia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ibandronihapon vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Ibandronihappo heikensi rottien hedelmällisyyttä oraalisisä lisäntymistutkimuksissa. Kun käytettiin suuria päiväannoksia, se heikensi rottien hedelmällisyyttä laskimonsisäisissä lisääntymistutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin sekä raportoitujen haittavaikutusten perusteella lasibonilla ei odoteta olevan haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vakavimpia raportoituja haittavaikutuksia ovat anafylaktinen reaktio/sokki, epätyypilliset reisiluun murtumat, leukaluun osteonekroosi ja silmätulehdus (ks. kappale Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus sekä kohta 4.4).

Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoitoon on yleisimmin liittynyt ruumiinlämmön kohoamista. Seerumin kalsiumpitoisuuden laskua alle normaalitason (hypokalsemia) on havaittu satunnaisesti. Useimmissa tapauksissa mitään hoitoa ei ole tarvittu, ja oireet ovat hävinneet muutamassa tunnissa tai päivässä.

Luustoon liittyvien tapahtumien estoon potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja liittyy yleisimmin ruumiinlämmön kohoamisesta ja päänsärystä johtuvaa heikkoutta.

Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Taulukossa 1 on esitetty haittavaikutukset faasin 3 pivotaalitutkimuksista (Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoito: 311 potilasta, joita hoidettiin ibandronihappo annoksella 2 mg tai 4 mg; Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja: 152 potilasta, joita hoidettiin ibandronihappo annoksella 6 mg) sekä markkinoilletulon jälkeen.

Alla luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset, joita raportoitu ibandronihapon laskimonsisäisen annon yhteydessä

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Infektio	Kystiitti, vaginiitti, suun kandidoosi			
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet		Hyvänlaatuinen ihokasvain			
Veri ja imukudos		Anemia, veren dyskrasia			
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys†, bronko-spasmi†, angio-edeema†, anafylaktinen reaktio/sokki*†	Astman paheneminen
Umpieritys	Lisäkilpirauhasen häiriö				
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus	Hypokalsemia**	Hypofosfatemia			
Psyykkiset häiriöt		Unihäiriöt, ahdistuneisuus, tunnetilojen ailahtelevuus			
Hermosto	Päänsärky, huimaus, makuaistin häiriö (makuaistin vääristyminen)	Aivoverenkierto-häiriö, hermojuurivaurio, muistamattomuus, migreeni, hermosärky, hypertonia, hyperestesia, parestesiat suun ympärillä, parosmia			
Silmät	Kaihi		Silmätulehdus †**		
Kuulo ja tasapainoelin		Kuurous			
Sydän	Haarakatkos	Sydänlihaksen iskemia, sydämen ja verisuoniston häiriö, sydämentykytys			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nielutulehdus	Keuhkoedeema, hengityksen vinkuminen			

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, oksentelu, dyspepsia, maha-suolikanavan kipu, hampaisiin liittyvä häiriö	Gastroenteriitti, gastriitti, suun haavaumat, nielemishäiriö, huulitulehdus			
Maksa ja sappi		Sappikivitauti			
Iho ja ihonalainen kudos	Ihoon liittyvä häiriö, ekkymoosit	Ihottuma, alopesia		Stevens-Johnsonin oireyhtymä†, erythema multiforme†, rakkulainen dermatiitti†	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelrikko, lihassärky, nivelsärky, niveliin liittyvä häiriö, luustokipu		Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafysealiset reisiluun murtumat†	Leukaluun osteonekroosi †**, Korvakäytävän osteonekroosi (disfosfaattien luokkahaittavaikutus)†	
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaumpi, munuaiskysta			
Sukupuolielimet ja rinnat		Lantioalueen kipu			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, influenssan tapainen sairaus**, raajojen turvotus, astenia, jano	Alilämpö			
Tutkimukset	Gamma-GT suurentunut, kreatiniinipitoisuus suurentunut	Veren alkalisen fosfaatin pitoisuus suurentunut, painon lasku			
Vammat ja myrkytykset		Vamma, kipu injektio kohdassa			

** Katso lisätietoa alla

† Havaittu markkinoilletulon jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypokalsemia

Munuaisten kalsiumerityksen vähenemiseen liittyy seerumin fosfaattiarvojen laskua, joka ei vaadi hoitotoimenpiteitä. Seerumin kalsiumpitoisuus saattaa laskea hypokalseemisiin arvoihin.

Influenssan kaltainen sairaus

Flunssan kaltaisia oireita kuten kuumetta, vilunväristyksiä, luu- ja/tai lihaskipua on havaittu. Useimmissa tapauksissa erityistä hoitoa ei tarvittu vaan oireet rauhoittuvat muutamien tuntien/päivien jälkeen.

Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroositapauksia on raportoitu, pääasiassa syöpäpotilailla, joiden hoidossa on käytetty luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten ibandronihappoa (ks. kohta 4.4). Leukaluun osteonekroositapauksia on raportoitu ibandronihapon markkinoille tulon jälkeen.

Silmätulehdus

Ibandronihapon käyttäjillä on raportoitu silmätulehduksia esim. uveiittia, episkleriittiä ja skleriittiä. Joissakin tapauksissa oireet eivät hävinneet ennen ibandronihapon käytön lopettamista.

Anafylaktinen reaktio/sokki

Anafylaktisia reaktioita/sokkeja, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu ibandronihappoa laskimoon saaneilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Toistaiseksi ei ole raportoitu lasibon-infuusiokonsentraatin aiheuttamasta akuutista yliannostuksesta. Prekliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin suuria annoksia, havaittiin munuaisten ja maksan olevan toksisuuden kohde-eliminä. Munuaisten ja maksan toimintaa on siksi seurattava. Kliinisesti merkittävää hypokalsemiaa on hoidettava laskimonsisäisellä kalsiumglukonaatilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, bisfosfonaatit, ATC-koodi: M05BA06

Ibandronihappo kuuluu bisfosfonaattiryhmän yhdisteisiin, jotka vaikuttavat spesifisesti luuhun. Niiden selektiivinen vaikutus luukudokseen johtuu bisfosfonaattien voimakkaasta affiniteetista luun mineraaleihin. Bisfosfonaatit estävät osteoklastien toimintaa, joskaan tarkkaa vaikutusmekanismia ei vielä tunneta.

Ibandronihappo estää sokeruhoiminnan lakkauttamisen, retinoidien käytön sekä kasvainten tai kasvainuutteiden käytön kautta kokeellisesti aiheutetun luun tuhoutumisen *in vivo*. Luun endogeenisen resorptioon estyminen on osoitettu myös kineettisissä ⁴⁵Ca-tutkimuksissa ja tutkimuksissa, joissa on seurattu luustoon kiinnittyneen radioaktiivisen tetrasykliinin vapautumista.

Ibandronihappo ei vaikuttanut luun mineralisaatioon annoksina, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin farmakologisesti tehokkaat annokset.

Pahanlaatuisen sairauden aiheuttamalle luun tuhoutumiselle on tyypillistä liiallinen luun resorptio, jota riittävä luunmuodostus ei tasapainota. Ibandronihappo estää selektiivisesti osteoklastien toimintaa ja vähentää siten luun resorptiota ja sen myötä pahanlaatuisen sairauden luustokomplikaatioita.

Kliiniset tutkimukset kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoidossa

Kliiniset tutkimukset pahanlaatuisessa hyperkalsemiassa ovat osoittaneet, että ibandronihappo estää kasvainten aiheuttamaa osteolyysia ja erityisesti kasvainten aiheuttamaa hyperkalsemiaa. Nämä vaikutukset ilmenevät seerumin kalsiumpitoisuuden laskuna ja virtsaan erittyvän kalsiumin määrän

vähentämisenä..

Seuraavia hoitovasteita ja luottamusvälejä on saatu kliinisissä tutkimuksissa, kun suositeltuja hoitoannoksia on annettu potilaille, joiden albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus (lähtötilanteessa) on ollut $\geq 3,0$ mmol/l riittävän nesteytyksen jälkeen.

Ibandronihappoannos	Hoitovaste %	Luottamusväli 90 %
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Näillä potilailla ja yllä mainituilla annoksilla keskimääräinen aika normaalin kalsiumtason saavuttamiseksi oli 4-7 vuorokautta. Keskimääräinen palautumisaika (seerumin albumiinipitoisuudella korjatun kalsiumpitoisuuden nousu uudelleen yli 3,0 mmol/l) oli 18-26 vuorokautta.

Kliiniset tutkimukset luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja

Kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, ovat osoittaneet, että Ibandronihappo on annoksesta riippuva luun osteolyysiä estävä vaikutus, mikä käy ilmi luun resorptioon merkkiaineista, sekä annoksesta riippuva vaikutus luustotapahtumiin.

Ibandronihapon laskimonsisäisen 6 mg:n annoksen tehoa luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, arvioitiin satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa 3. faasin tutkimuksessa, joka kesti 96 viikkoa. Naispotilaat, joilla oli rintasyöpä ja radiologisesti varmistettuja luustometastaaseja, jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään, joista toinen sai plaseboa (158 potilasta) ja toinen 6 mg ibandronihappoa (154 potilasta). Seuraavassa on esitetty tiivistelmänä tämän tutkimuksen tulokset.

Primaariset vastemuuttajat tehon arvioinnissa

Tutkimuksen primaarinen vastemuuttaja oli luuston sairastavuusjaksojen määrä (skeletal morbidity period rate, SMPR). Tämä oli yhdistetty tulosuuttaja, jonka osatekijöitä olivat seuraavat luustoon liittyvät tapahtumat:

- luun sädehoito murtumien/uhkaavien murtumien vuoksi
- luukirurgia murtumien hoitamiseksi
- nikamamurtumat
- muut murtumat

SMPR:n analyysi oli aikaan suhteutettu, ja siinä otettiin huomioon, että saman 12 viikon jakson aikana esiintyneet tapahtumat saattoivat olla yhteydessä toisiinsa. Todetut useat tapahtumat laskettiin sen vuoksi analyysiin vain yhtenä tapahtumana kunkin 12 viikon jakson aikana. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että ibandronihapon 6 mg:n laskimonsisäisen annos vähensi aikaan suhteutetulla SMPR-luvulla mitattuja luustoon liittyviä tapahtumia merkitsevästi tehokkaammin kuin plasebo ($p = 0,004$). Ibandronihappo 6 mg:n annoksella luustoon liittyvien tapahtumien lukumäärä oli myös merkittävästi pienempi ja luustoon liittyvien tapahtumien vaara 40 % pienempi verrattuna plaseboon (suhteellinen riski 0,6; $p = 0,003$). Taulukossa 2 on tiivistelmä tehoa kuvaavista tuloksista.

Taulukko 2 Tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpäpotilaat, joilla luustometastasointia)

	Kaikki luustoon liittyvät tapahtumat
--	--------------------------------------

	Plasebo n=158	Ibandronihap po 6 mg n=154	p-arvo
SMPR (potilasvuotta kohti)	1,48	1,19	p=0,004
Tapahtumien lukumäärä (potilasta kohti)	3,64	2,65	p=0,025
Luustoon liittyvien tapahtumien suhteellinen riski	-	0,60	p=0,003

Sekundaariset vastemuuttujat tehon arvioinnissa

Luukipua mittaava pisteluku parani 6 mg:n laskimonsisäisellä ibandronihappo-annoksella tilastollisesti merkitsevästi plaseboon verrattuna. Kipu pysyi johdonmukaisesti lähtötason alapuolella koko tutkimuksen ajan, ja siihen liittyi merkitsevästi vähäisempi kipulääkkeiden käyttö. Elämänlaatu heikkeni merkitsevästi vähemmän ibandronihappohoitoa kuin plaseboa saaneiden potilaiden ryhmässä. Taulukossa 3 on tiivistelmä sekundaarista tehoa kuvaavista tuloksista.

Taulukko 3 Sekundaariset tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpäpotilaat, joilla luustometastasoitua)

	Plasebo n=158	Ibandronihappo 6 mg n=154	p-arvo
Luukipu *	0,21	-0,28	p<0,001
Kipulääkkeiden käyttö *	0,90	0,51	p=0,083
Elämänlaatu *	-45,4	-10,3	p=0,004

* Muutos (keskiarvo) lähtötilanteen ja viimeisen arviointikerran välillä.

Ibandronihappohoitoa saaneilla potilailla luun resorptio merkkiaineiden (pyridinoliini ja deoksipyridinoliini) pitoisuudet virtsassa laskivat tilastollisesti merkitsevästi plaseboon verrattuna.

Yhden tunnin aikana tai 15 minuutin aikana infusoidun Ibandronihapon turvallisuutta verrattiin tutkimuksessa, jossa oli mukana 130 metastasoitunutta rintasyöpää sairastavaa potilasta. Munuaisten toimintaa kuvaavissa indikaattoreissa ei havaittu eroja. Kaiken kaikkiaan ibandronihapon haittatapahtumaprofiili käytettäessä 15 minuutin infuusiota oli yhdenmukainen pidempään infuusioaikaan liittyvän tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa eikä uusia turvallisuuteen liittyviä riskejä havaittu liittyvän 15 minuutin infuusion.

15 minuutin infuusiota ei ole tutkittu syöpäpotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min.

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

Iasibonin turvallisuutta ja tehoa lasten sekä alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun ibandronihappoa annettiin 2, 4 ja 6 mg kaksi (2) tuntia kestävästä infuusiona, farmakokineettiset arvot infuusion jälkeen olivat suhteessa annokseen.

Jakautuminen

Alkuvaiheen systeemisen altistuksen jälkeen ibandronihappo sitoutuu nopeasti luuhun tai erittyy virtsaan. Laskettu loppuvaiheen jakautumistilavuus ihmisillä on vähintään 90 l, ja luuhun päätyy arviolta 40-50 % verenkierrossa olevasta annoksesta. Ihmisen plasman proteiineihin sitoutuu noin 87 % annoksesta pitoisuuden ollessa terapeuttisella tasolla, joten syrjäyttämistä johtuvat lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

Biotransformaatio

Ibandronihapon ei ole havaittu metaboloituvan eläinten eikä ihmisen elimistössä.

Eliminaatio

Laskettujen puoliintumisaikojen vaihteluväli on suuri ja riippuu annoksesta ja määritysmenetelmän herkkyydestä, mutta laskettu loppuvaiheen puoliintumisaika on yleensä 10-60 tuntia. Kuitenkin alussa havaitut plasmapitoisuudet pienenevät nopeasti ja laskevat 10 %:iin huippuarvosta 3 tunnin kuluessa laskimoon annetusta annoksesta ja 8 tunnin kuluessa suun kautta annetusta annoksesta. Ibandronihapon systeemistä kertymistä elimistöön ei havaittu annettaessa annos joka neljäs viikko 48 viikon ajan potilaille, joilla oli luustometastasoita.

Ibandronihapon kokonaispuhdistuma on alhainen ja keskiarvo vaihtelee välillä 84 - 160 ml/min. Munuaispuhdistuma (noin 60 ml/min terveillä postmenopausaalisilla naisilla) on noin 50 - 60 % kokonaispuhdistumasta ja se on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan. Näennäisen kokonaispuhdistuman ja munuaispuhdistuman välisen eron katsotaan heijastavan ibandronihapon sitoutumista luuhun.

Eritymisreittiin ei näyttäisi kuuluvan tunnettuja happamia tai emäksisiä kuljetussysteemejä, jotka ovat mukana muiden lääkeaineiden eritymisessä. Ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450 -isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450-järjestelmää rotilla.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Sukupuoli

Ibandronihapon biologinen hyötyosuus ja farmakokinetiikka ovat samanlaisia miehillä ja naisilla.

Rotu

Ibandronihapon jakautumisessa ja eliminoitumisessa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä eroja eri etnistä alkuperää (aasialaiset ja valkoihoiset) olevien henkilöiden välillä. Afrikkalaista syntyperää olevista potilaista tutkimustuloksia on saatavilla rajoitetusti.

Munuaisten vajaatoiminta

Eriasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa ibandronihapolle altistuminen on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan (CLcr). Vaikeaa (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 21,2 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien koehenkilöiden annossovitettu keskimääräinen AUC₀₋₂₄ kasvoi 110 % potilailla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa WP18551 yksittäisen laskimoon annetun 6 mg annoksen jälkeen (15 minuutin infuusio), keskimääräinen AUC₀₋₂₄ kasvoi 14 % potilailla, joilla oli lievä (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 68,1 ml/min) ja 86 % potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 41,2 ml/min) verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 120 ml/min). Keskimääräinen C_{max} ei noussut potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, ja se kasvoi 12 % potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Lievää (CLcr ≥ 50 ja < 80 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Keskivaikeaa (CLcr ≥ 30 ja < 50 ml/min) tai vaikeaa (CLcr < 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, joilla on rintasyöpä ja luustometastaseja, on noudatettava seuraavia suosituksia luustoon liittyvien tapahtumien estossa (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Ibandronihapon farmakokinetiikkaa ei ole selvitetty maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Maksalla ei

ole merkittävää osuutta ibandronihapon eliminaatiossa, koska ibandronihappo ei metaboloitu vaan poistuu erittymällä munuaisten kautta ja sitoutumalla luuhun. Siksi annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnassa. Koska noin 87 % ibandronihaposta sitoutuu plasman proteiineihin pitoisuuden ollessa terapeuttisella tasolla, vaikeaan maksan vajaatoimintaan liittyvä hypoproteinemia ei todennäköisesti suurena vapaan lääkeaineen pitoisuutta plasmassa kliinisesti merkittävässä määrin.

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)

Monimuuttuja-analyyseissä ikä ei ollut riippumaton tekijä missään tutkituista farmakokineettisistä parametreista. Munuaisten toiminta kuitenkin heikkenee iän myötä, mikä on ainoa huomioon otettava tekijä (ks. munuaisten vajaatoimintaa koskeva kohta).

Pediatriset potilaat (ks. kohta 4.2 ja 5.1)

Iasibonin käytöstä ei ole tietoja alle 18-vuotiailla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia havaittiin vasta lääkeaineen altistuksilla, joita pidetään huomattavasti ihmisen enimmäisaltistusta suurempana. Näin ollen näillä tuloksilla ei katsota olevan merkitystä kliinisen käytön kannalta. Munuaiset olivat systeemisen toksisen vaikutuksen tärkein kohde-elin eläinkokeissa, mikä vastasi muiden bisfosfonaattien vaikutusta.

Mutageenisuus/karsinogeenisuus

Karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia ei havaittu. Genotoksisuuskokeissa ei havaittu viitteitä ibandronihapon geneettisestä vaikutuksesta.

Lisääntymistoksisuus

Välittömiin sikiötoksiisiin tai teratogeenisiin vaikutuksiin viittaavia merkkejä ei havaittu, kun ibandronihappoa annettiin rotille ja kaniineille laskimoon. Rotilla tehdyissä oraalisisä lisäntymistoksisuutta selvittävissä tutkimuksissa vaikutukset hedelmällisyyteen koostuivat implantaatiota edeltävien menetysten (preimplantation loss) lisääntymisistä, kun käytetty päiväannos oli 1 mg/kg tai suurempi. Rotilla tehdyissä laskimonsisäisissä lisäntymistoksisuustutkimuksissa ibandronihapon päiväannostuksen ollessa 0,3 mg/kg ja 1 mg/kg, ibandronihappo vähensi siittiöiden lukumäärää. Ibandronihappo heikensi urosten hedelmällisyyttä päiväannoksella 1 mg/kg ja naaraide hedelmällisyyttä päiväannoksella 1,2 mg/kg. Rotilla tehdyissä lisäntymistoksisuuskokeissa ibandronihapon haittavaikutukset olivat tämän lääkeaineryhmän (bisfosfonaattien) odotettuja vaikutuksia. Näitä ovat hedelmöittyneen munasolun kiinnittymispaikkojen väheneminen kohdun limakalvolla, luonnollisen synnytyksen häiriöt (dystokia), sisäelinmuutosten lisääntyminen (munuaisallas-virtsajohdin-syndrooma) sekä hampaisiin liittyvät poikkeavuudet rottien F1-sukupolven jälkeläisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Jäätikka

Natriumasetaatitrihydraatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Mahdollisten yhteensopimattomuuksien välttämiseksi Iasibon-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, saa laimentaa ainoastaan isotoniseen natriumkloridiliuokseen tai 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen.

Iasibonia ei pidä sekoittaa kalsiumpitoisiin liuoksiin.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: 24 tuntia.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita ennen käyttökuntoon saattamista.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: Säilytä 2-8 °C:ssa (jääkaapissa).

Mikrobiologiselta kannalta tuote pitäisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä yleensä saa ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Iasibon 6 mg on saatavana 1, 5 ja 10 injektiopullon pakkauksissa (tyypin I lasista valmistettu 9 ml:n injektiopullo, jossa bromobutylikumisuljin).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lääkevalmisteiden joutumista luontoon on vältettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 21.01.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.09.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iasibon 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää ibandronihappoa natriummonohydraattina vastaten 50 mg ibandronihappoa .

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Sisältää laktoosimonohydraattia vastaten 0.86 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Iasibon on tarkoitettu luustoon aikuisille liittyvien tapahtumien (patologiset murtumat tai luustoon liittyvät komplikaatiot, jotka vaativat sädehoitoa tai leikkausta) estoon potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoitavan lääkärin tulee olla perehtynyt syövän hoitoon.

Annostus

Suosittelun annos on yksi 50 mg kalvopäällysteinen tabletti vuorokaudessa.

Eriyispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä ($CL_{Cr} \geq 50$ ja < 80 ml/min) munuaisten vajaatoiminnassa.

Keskivaikeassa ($CL_{Cr} \geq 30$ ja < 50 ml/min) munuaisten vajaatoiminnassa annossuositus on yksi 50 mg:n kalvopäällysteinen tabletti joka toinen päivä (ks. kohta 5.2).

Vaikeassa ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) munuaisten vajaatoiminnassa suositeltu annos on yksi 50 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kerran viikossa. Ks. annostusohjeet edeltävästä tekstistä.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2)..

Pediatriset potilaat

Iasibonin turvallisuutta ja tehoa lasten sekä alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoa ei ole saatavilla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta

Iasibon-tabletit otetaan yön yli (vähintään 6 tuntia) kestäneen paaston jälkeen ennen päivän ensimmäistä ruoka- tai juoma-annosta. Mitään lääkkeitä tai lisäravinteita (edes kalsiumia) ei saa nauttia ennen kuin Iasibon-tabletit on otettu. Paastoa on jatkettava vielä vähintään 30 minuuttia tabletin ottamisen jälkeen. Juomavettä saa juoda milloin tahansa Iasibon-hoidon aikana (ks. kohta 4.5). Korkean kalsiumpitoisuuden omaavia vesiä ei pidä käyttää. Vähämineraalista pulloitettua vettä suositellaan käytettäväksi, jos juomaveden kalsiumpitoisuuden epäillään olevan korkea (kova vesi)..

- Tabletit on nieltävä kokonaisina vesilasillisen (180-240 ml) kanssa joko seisten tai pystyasennossa istuen.
- Potilas ei saa mennä makuulle 60 minuuttiin Iasibonin ottamisen jälkeen.
- Tablettia ei saa pureskella, imeskellä eikä murskata, sillä se saattaa aiheuttaa suun ja nielun haavaumia.
- Iasibonin kanssa saa juoda ainoastaan juomavettä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys ibandronihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Hypokalsemia
- Ruokatorven tyhjentymistä hidastavat häiriöt esim. kurouma ja akalasia
- Kyvyttömyys seistä tai istua pystyasennossa vähintään 60 minuuttia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Luu- ja mineraaliaineenvaihdintahäiriöt

Hypokalsemia ja muut luu- ja mineraaliaineenvaihdintahäiriöt on hoidettava tehokkaasti ennen Iasibon-hoidon aloittamista. Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on tärkeää kaikille potilaille. Potilaille on annettava kalsium- ja/tai D-vitamiinivalmisteita, elleivät ravinnosta saatavat määrät ole riittäviä.

Ruoansulatuselimistön ärsytys

Suun kautta annosteltavat bisfosfonaatit voivat aiheuttaa paikallista ärsytystä mahalaukun ja suoliston limakalvon yläosassa. Mahdollisen ärsytysvaikutuksen sekä taustalla olevan sairauden mahdollisen pahenemisen takia varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Iasibonia potilaille, joilla on aktiivinen ylägastrointestinaalialueen sairaus (esim. Barrettin oireyhtymä, nielemisvaikeus tai muu ruokatorven sairaus, gastriitti, duodeniitti tai haavaumat).

Oraalisia bisfosfonaatteja saaneilla potilailla on raportoitu haittavaikutuksia, kuten ruokatorven tulehdusta, haavaumia ja eroosioita. Jotkut tapauksista ovat olleet vakavia ja vaatineet potilaiden sairaalahoitoa. Verenvuotoa ja sen seurauksena ruokatorven ahtaumaa tai perforaatiota on havaittu harvoin. Vakavien ruokatorven haittavaikutusten todennäköisyys on suurempi potilailla, jotka eivät noudata annosteluohjeita ja/tai jatkavat oraalisen bisfosfonaatin käyttöä ruokatorven ärsytykseen viittavista oireista huolimatta. Potilaiden on kiinnitettävä erityistä huomiota annosteluohjeisiin ja noudatettava niitä (ks. kohta 4.2).

Lääkäreiden on tarkkailtava ruokatorven reaktioihin viittaavia oireita tai merkkejä, ja potilaita on ohjattava lopettamaan Iasibonin käyttö ja hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heille tulee ruokatorven ahtaumaa, nielemiskipuja, kipua rintalastan takana tai närästystä tai sen pahenemista.

Markkinoilletulon jälkeen on oraalisten bisfosfonaattien käytön aikana raportoitu maha- ja pohjukaissuolihaavoja, joista jotkut ovat olleet vakavia ja aiheuttaneet komplikaatioita. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa näitä ei ole todettu.

Asetyyliisalisyylihapo ja tulehduskipulääkkeet

Koska asetyyliisalisyylihapon, ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden ja bisfosfonaattien käyttöön liittyy ruoansulatuskanavan ärsytystä, niiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroosia (ONJ) on raportoitu hyvin harvoin markkinoille tulon jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet ibandronihappoa onkologisiin käyttöaiheisiin (ks. kohta 4.8).

Hoidon tai uuden hoitjakson aloittamista on lykättävä, jos potilaalla on parantumattomia, avoimia pehmytkudoslesioita suussa.

Ennen ibandronihappohoidon aloittamista potilaille, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä, on suositeltava hammastutkimusta ja ehkäisevää hoitoa sekä yksilöllistä riskien ja hyötyjen arviointia.

Seuraavat riskitekijät on otettava huomioon arvioitaessa potilaan riskiä saada leukaluun osteonekroosi:

- luun resorptiota estävän lääkevalmisteen voimakkuus (voimakkailla yhdisteillä suurempi riski), antoreitti (parenteraalisella annolla suurempi riski) ja luun resorptiohoidon kumulatiivinen annos
- syöpä, samanaikaiset sairaudet (esim. anemia, koagulopatit, infektiot), tupakointi
- samanaikaiset hoidot: kortikosteroidit, kemoterapia, angiogeneesin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito
- huono suuhygienia, periodontaalinen sairaus, huonosti sopivat hammasproteesit, aiempi hammas sairaus, invasiiviset hammaskäsittelyt, kuten hampaanpoisto.

Kaikkia potilaita on kannustettava ylläpitämään hyvää suuhygieniaa, käymään säännöllisissä hammastarkastuksissa ja ilmoittamaan välittömästi mahdollisista suuoireista, kuten hampaan liikkumisesta, kivusta tai turvotuksesta tai parantumattomista haavaumista tai eritevuodosta, ibandronihappohoidon aikana. Invasiivisia hammastointimenpiteitä tulee tehdä hoidon aikana vain huolellisen harkinnan jälkeen ja niiden tekemistä lähellä Iasibon-valmisteen antoa tulee välttää.

Jos potilaalle kehittyy leukaluun osteonekroosi, hoitavan lääkärin pitää tehdä hoitosuunnitelma tiiviissä yhteistyössä leukaluun osteonekroosiin erikoistuneen hammaslääkärin tai suukirurgin kanssa. Iasibon-hoidon keskeyttämistä tilapäisesti on harkittava, kunnes sairaus paranee ja riskitekijöitä on mahdollisuuksien mukaan vähennetty.

Korvakäytävän osteonekroosi

Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu difosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektiot tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos difosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisuurmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätavallista reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämissä päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arviointiin.

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen

reisiluun epätäydellisen murtuman varalta.

Munuaisten toiminta

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä munuaisten toiminnan heikkenemisestä pitkäaikaisen Iasibon-hoidon aikana. Kuitenkin potilaiden munuaisten toiminnan ja seerumin kalsium-, fosfaatti- ja magnesiumarvojen seuranta suositellaan Iasibon-hoidon aikana ottaen huomioon yksittäisen potilaan kliininen tila.

Harvinainen perinnöllinen sairaus

Iasibon-tabletit sisältävät laktoosia, joten niitä ei pidä antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

Yliherkkyys muille bisfosfonaateille

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden tiedetään olevan yliherkkiä muille bisfosfonaateille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmiste–ruoka-yhteisvaikutus

Kalsiumia ja muita monenarvoisia kationeja (kuten alumiinia, magnesiumia, rautaa) sisältävät valmisteet, kuten maito ja ruoka, vaikuttavat todennäköisesti Iasibon-tablettien imeytymiseen. Siksi tällaisia valmisteita, myös ruokaa, on vältettävä 30 minuutin ajan lääkkeen ottamisen jälkeen.

Biologinen hyötyosuus pieneni noin 75 %, kun Iasibon-tabletit otettiin 2 tuntia normaalin aterian jälkeen. Siksi suositellaan, että tabletit otetaan yön yli (vähintään 6 tuntia) kestäneen paaston jälkeen, ja paastoa on jatkettava vielä vähintään 30 minuuttia annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.2)

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Metabolisia yhteisvaikutuksia ei pidetä todennäköisenä, koska ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450 -isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450-järjestelmää rotilla (ks. kohta 5.2). Ibandronihappo eliminoituu erittymällä munuaisten kautta, eikä se metaboloitu elimistössä.

H2-salpaajat tai muut mahalaukun pH:ta nostavat lääkevalmisteet

Terveillä, vapaaehtoisilla miespuolisilla koehenkilöillä ja postmenopausaalisilla naisilla laskimonsisäisesti annettu ranitidiini aiheutti ibandronihapon biologisen hyötyosuuden lisääntymisen noin 20 %, luultavasti mahalaukun happamuuden vähenemisen vuoksi. Tämä lisäys on kuitenkin ibandronihapon normaalin biologisen hyötyosuuden vaihtelurajoissa, joten annoksen muutosta ei pidetä tarpeellisena, kun Iasibonia annetaan yhdessä H2-salpaajan tai muiden mahahapon pH:ta nostavien lääkevalmisteiden kanssa.

Asetyyylisalisyylihappo ja tulehduskipulääkkeet

Koska asetyyylisalisyylihapon, ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden ja bisfosfonaattien käyttöön liittyy ruoansulatuskanavan ärsytystä, niiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Aminoglykosidit

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti bisfosfonaatteja ja aminoglykosideja, koska molemmat aineet voivat alentaa seerumin kalsiumtasoa pitkäksi aikaa. Huomiota on kiinnitettävä myös mahdolliseen samanaikaisesti esiintyvään hypomagnesemiaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ibandronihapon käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole riittävästi tietoa. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoimintoihin kohdistuvia toksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisellä ei tunneta. Siksi Iasibonia ei pidä käyttää raskauden

aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö ibandronihappo äidinmaitoon. Imettävien rottien maidossa esiintyi ibandronihappoa pieninä pitoisuuksina laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Iasibonia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ibandronihapon vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Ibandronihappo heikensi rottien hedelmällisyyttä oraalisisä lisäntymistutkimuksissa. Kun käytettiin suuria päiväannoksia, se heikensi rottien hedelmällisyyttä laskimonsisäisissä lisäntymistutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin sekä raportoitujen haittavaikutusten perusteella Iasibonilla ei odoteta olevan haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vakavimpia raportoituja haittavaikutuksia ovat anafylaktinen reaktio/sokki, epätyypilliset reisiluun murtumat, leukaluun osteonekroosi, ruoansulatuselimistön ärsytys ja silmätulehdus (ks. kappale Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus sekä kohta 4.4). Hoitoon liittyi hyvin yleisesti dyspepsian jälkeistä seerumin kalsiumpitoisuuden laskua alle normaalitason (hypokalsemia).

Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Taulukossa 1 on esitetty haittavaikutukset kahdessa faasin 3 pivotaalitutkimuksissa (Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja: 286 potilasta, joita hoidettiin oraalisisä ibandronihappoa annoksella 50 mg) sekä markkinoilletulon jälkeen.

Alla luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset, joita on raportoitu ibandronihapon suun kautta annon yhteydessä

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Anemia			
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys†, bronkospasmi†, angioedeema†, anafylaktinen reaktio/sokki*†	Astman paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalsemia**				
Hermosto		Parestesiat, makuaistin häiriö (makuaistin vääristyminen)			
Silmät			Silmätulehdus †**		
Ruoansulatus-elimistö	Ruokatorvitulehdus, vatsakipu, dyspepsia, pahoinvointi	Verenvuoto, pohjukaissuolihaava, gastriitti, nielemishäiriöt, suun kuivuminen			
Iho ja ihonalainen kudος		Kutina		Stevens-Johnsonin oireyhtymä†, erythema multiforme†, rakkulainen dermatiitti†	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Epätavalliset subtrokanteriset ja diafysealiset reisiluun murtumat†	Leukaluun osteonekroosi †**, Korvakäytävän osteonekroosi (disfosfonaattien luokkahaittavaikutus)†	
Munaiset ja virtsatie		Atsotemia (uremia)			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia	Rintakipu, influenssan kaltainen sairaus, huonovointisuus, kipu			
Tutkimukset		Veren suurentunut lisäkilpirauhas-hormonipitoisuus			

** Katso lisätietoa alla

† Havaittu markkinoilletulon jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypokalsemia

Munuaisten kalsiumerityksen vähenemiseen liittyy seerumin fosfaattiarvojen laskua, joka ei vaadi hoitotoimenpiteitä. Seerumin kalsiumpitoisuus saattaa laskea hypokalseemisiin arvoihin.

Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroositapauksia on raportoitu, pääasiassa syöpäpotilailla, joiden hoidossa on käytetty luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten ibandronihappoa (ks. kohta 4.4). Leukaluun osteonekroositapauksia on raportoitu ibandronihapon markkinoille tulon jälkeen.

Silmätulehdus

Ibandronihapon käyttäjillä on raportoitu silmätulehduksia esim. uveiittia, episkleriittiä ja skleriittiä. Joissakin tapauksissa oireet eivät hävinneet ennen ibandronihapon käytön lopettamista.

Anafylaktinen reaktio/sokki

Anafylaktisia reaktioita/sokkeja, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu ibandronihappoa laskimoon saaneilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Käytettävissä ei ole spesifisiä tietoja Iasibonin yliannostuksen hoidosta. Yliannostus suun kautta saattaa kuitenkin aiheuttaa ruoansulatuskanavan yläosan oireita, kuten vatsavaivoja, närästystä, ruokatorventulehdusta, gastriittia tai mahahaavan. Iasibonin sitomiseksi olisi annettava maitoa tai antasideja. Mahdollisen ruokatorven ärsytyksen vuoksi potilasta ei pidä oksennuttaa ja hänen on oltava täysin pystyasennossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, bisfosfonaatit, ATC-koodi: M05BA06

Ibandronihappo kuuluu bisfosfonaattiryhmän yhdisteisiin, jotka vaikuttavat spesifisesti luuhun. Niiden selektiivinen vaikutus luukudokseen johtuu bisfosfonaattien voimakkaasta affiniteetista luun mineraaleihin. Bisfosfonaatit estävät osteoklastien toimintaa, joskaan tarkkaa vaikutusmekanismia ei vielä tunneta.

Ibandronihappo estää sukurauhastoiminnan lakkauttamisen, retinoidien käytön sekä kasvainten tai kasvainuutteen käytön kautta kokeellisesti aiheutetun luun tuhoutumisen *in vivo*. Luun endogeenisen resorptio estyminen on osoitettu myös kineettisissä ⁴⁵Ca-tutkimuksissa ja tutkimuksissa, joissa on seurattu luustoon kiinnittyneen radioaktiivisen tetrasykliinin vapautumista.

Ibandronihappo ei vaikuttanut luun mineralisaatioon annoksina, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin farmakologisesti tehokkaat annokset.

Pahanlaatuisen sairauden aiheuttamalle luun tuhoutumiselle on tyypillistä liiallinen luun resorptio, jota riittävä luunmuodostus ei tasapainota. Ibandronihappo estää selektiivisesti osteoklastien toimintaa ja vähentää siten luun resorptiota ja sen myötä pahanlaatuisen sairauden luustokomplikaatioita.

Kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, ovat osoittaneet, että valmisteella on annoksesta riippuva luun osteolyysiä estävä vaikutus, mikä käy ilmi luun resorptio merkkiaineista, sekä annoksesta riippuva vaikutus luustotapahtumiin.

50 mg ibandronihappotablettien tehoa luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, arvioitiin kahdessa satunnaistetussa plasebokontrolloidussa 3. faasin tutkimuksessa, joiden kesto oli 96 viikkoa. Naispotilaat, joilla oli rintasyöpä ja radiologisesti varmistettuja luustometastaaseja, jaettiin satunnaistetusti kahteen ryhmään, joista toinen sai plaseboa (277 potilasta) ja toinen 50 mg ibandronihappoa (287 potilasta). Seuraavassa on esitetty tiivistelmänä näiden tutkimusten tulokset.

Primaariset vastemuuttajat tehon arvioinnissa

Tutkimuksen primaarinen vastemuuttaja oli luuston sairastavuusjaksojen määrä (skeletal morbidity period rate, SMPR). Tämä oli yhdistetty tulosmuuttaja, jonka osatekijöitä olivat seuraavat luustoon liittyvät tapahtumat:

- luun sädehoito murtumien/uhkaavien murtumien vuoksi
- luukirurgia murtumien hoitamiseksi
- nikamamurtumat
- muut murtumat

SMPR:n analyysi oli aikaan suhteutettu, ja siinä otettiin huomioon, että saman 12 viikon jakson aikana esiintyneet tapahtumat saattoivat olla yhteydessä toisiinsa. Todetut useat tapahtumat laskettiin sen vuoksi analyysiin vain yhtenä tapahtumana kunkin 12 viikon jakson aikana. Näiden tutkimusten yhdistetyt tiedot osoittivat, että suun kautta annettu ibandronihappo (50 mg) vähensi SMPR-luvulla mitattuja luustoon liittyviä tapahtumia merkitsevästi tehokkaammin kuin plasebo ($p = 0,041$). Luustoon liittyvien tapahtumien vaara oli myös 38 % pienempi ibandronihappohoitoa kuin plaseboa saaneilla potilailla (suhteellinen riski 0,62; $p = 0,003$). Taulukossa 2 on tiivistelmä tehoa kuvaavista tuloksista.

Taulukko 2 Tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpäpotilaat, joilla luustometastasointia)

	Kaikki luustoon liittyvät tapahtumat		
	Plasebo n=277	Ibandronihappo 50 mg n=287	p-arvo
SMPR (potilasvuotta kohti)	1,15	0,99	p=0,041
Luustoon liittyvien tapahtumien suhteellinen riski	-	0,62	p=0,003

Sekundaariset vastemuuttajat tehon arvioinnissa

Luukipua mittaava pisteluku parani 50 mg:n ibandronihappoannoksella tilastollisesti merkitsevästi plaseboon verrattuna. Kipu pysyi johdonmukaisesti lähtötason alapuolella koko tutkimuksen ajan, ja siihen liittyi merkitsevästi vähäisempi kipulääkkeiden käyttö plaseboryhmään verrattuna. Elämänlaatu ja WHO:n suorituskykyluokituksen tulokset heikkenivät merkitsevästi vähemmän ibandronihappohoitoa kuin plaseboa saaneiden potilaiden ryhmässä. Luun resorption merkkiaineen, CTx:n (tyypin I kollageenista vapautuva C-terminaalinen telopeptidi), pitoisuus virtsassa oli ibandronihapporyhmässä merkitsevästi pienempi kuin plaseboryhmässä. Tämä virtsan CTx-pitoisuuden pieneneminen korreloi merkitsevästi primaariseen vastemuuttajaan, SMPR-lukuun (Kendall-tau-b; $p < 0,001$). Taulukossa 3 on tiivistelmä sekundaarisista tehoa kuvaavista tuloksista.

Taulukko 3 Sekundaariset tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpäpotilaat, joilla luustometastasointia)

	Plasebo n=277	Ibandronihappo 50 mg n=287	p-arvo
Luukipu *	0,20	-0,10	p=0,001
Kipulääkkeiden käyttö*	0,85	0,60	p=0,019
Elämänlaatu*	-26,8	-8,3	p=0,032
WHO:n suorituskykyluokitus*	0,54	0,33	p=0,008
Virtsan CTx**	10,95	-77,32	p=0,001

* Muutos (keskiarvo) lähtötilanteen ja viimeisen arviointikerran välillä.

** Muutos (mediaani) lähtötilanteen ja viimeisen arviointikerran välillä

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

Iasibonin turvallisuutta ja tehoa lasten sekä alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu ibandronihappo imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavan yläosasta. Mitatut enimmäispitoisuudet plasmassa saavutettiin 0,5-2 tunnissa (mediaani 1 tunti), kun valmiste otettiin tyhjiin mahaan, ja absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli noin 0,6 %. Imeytyminen heikkenee, kun valmiste otetaan yhdessä ruoan tai juomien (muun kuin pelkän veden) kanssa. Jos ibandronihappo otetaan normaalin aamiaisen yhteydessä, hyötyosuus on noin 90 % pienempi kuin tyhjiin mahaan otetun annoksen jälkeen. Jos annos otetaan 30 minuuttia ennen ateriala, hyötyosuus pienenee noin 30 %. Hyötyosuus ei sen sijaan pienene merkittävästi, kun ibandronihappo otetaan 60 minuuttia ennen ateriala.

Hyötyosuus pieneni noin 75 %, kun Iasibon-tabletit otettiin 2 tuntia normaalin aterian jälkeen. Siksi suositellaan, että tabletit otetaan yön yli (vähintään 6 tuntia) kestäneen paaston jälkeen, ja paastoa tulisi jatkaa vielä vähintään 30 minuuttia annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Alkuvaiheen systeemisen altistuksen jälkeen ibandronihappo sitoutuu nopeasti luuhun tai erittyy virtsaan. Laskettu loppuvaiheen jakautumistilavuus ihmisillä on vähintään 90 l, ja luuhun päätyy arviolta 40-50 % verenkierrossa olevasta annoksesta. Ihmisen plasman proteiineihin sitoutuu noin 87 % annoksesta pitoisuuden ollessa terapeuttisella tasolla, joten syrjäyttämisenestä johtuvat lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

Biotransformaatio

Ibandronihapon ei ole havaittu metaboloituvan eläinten eikä ihmisen elimistössä.

Eliminaatio

Ibandronihapon imeytynyt osuus poistuu verenkierrosta imeytymällä luustoon (arviolta 40-50 %) ja loppu poistuu muuttumattomana munuaisten kautta. Ibandronihapon imeytymätön osuus erittyy muuttumattomana ulosteeseen.

Laskettujen puoliintumisaikojen vaihteluväli on suuri ja riippuu annoksesta ja määritysmenetelmän herkkyydestä, mutta laskettu loppuvaiheen puoliintumisaika on yleensä 10-60 tuntia. Kuitenkin alussa havaitut plasmapitoisuudet pienenevät nopeasti ja laskevat 10 %:iin huippuarvosta 3 tunnin kuluessa laskimoon annetusta annoksesta ja 8 tunnin kuluessa suun kautta annetusta annoksesta.

Ibandronihapon kokonaispuhdistuma on alhainen, keskiarvo on 84-160 ml/min (eli 1,4-2,67 ml/s). Munuaispuhdistuma (noin 60 ml/min eli 1 ml/s terveillä postmenopausaalilla naisilla) vastaa 50-60 % kokonaispuhdistumasta ja on yhteydessä kreatiniinipuhdistumaan. Lasketun kokonaispuhdistuman ja munuaispuhdistuman välisen eron katsotaan heijastavan luuhun imeytyvää osuutta.

Erittymisreittiin ei näyttäisi kuuluvan tunnettuja happamia tai emäksisiä kuljetussysteemejä, jotka ovat mukana muiden lääkeaineiden erittymisessä. Ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450 -isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450-järjestelmää rotilla.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Sukupuoli

Ibandronihapon biologinen hyötyosuus ja farmakokinetiikka ovat samanlaisia miehillä ja naisilla.

Rotu

Ibandronihapon jakautumisessa ja eliminoitumisessa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä eroja eri etnistä alkuperää (aasialaiset ja valkoihoiset) olevien henkilöiden välillä. Afrikkalaista syntyperää olevista potilaista tutkimustuloksia on saatavilla rajoitetusti.

Munuaisten vajaatoiminta

Eriasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa ibandronihapolle altistuminen on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan (CLcr). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min eli < 0,5 ml/s) sairastavilla henkilöillä, jotka saivat ibandronihappoa 10 mg vuorokaudessa suun kautta 21 vuorokauden ajan, lääkeaineen pitoisuus plasmassa oli 2–3 kertaa suurempi kuin henkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali (CLcr ≥ 80 ml/min). Ibandronihapon kokonaispuhdistuma oli vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä vain 44 ml/min (eli 0,73 ml/s) verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (129 ml/min). Lievää (CLcr ≥ 50 ja < 80 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Keskivaikeaa (CLcr ≥ 30 ja < 50 ml/min) tai vaikeaa (CLcr < 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan annoksen muuttamista (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Ibandronihapon farmakokinetiikkaa ei ole selvitetty maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Maksalla ei ole merkittävää osuutta ibandronihapon eliminaatiossa, koska ibandronihappo ei metaboloitu vaan poistuu erittymällä munuaisten kautta ja sitoutumalla luuhun. Siksi annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnassa. Koska noin 87 % ibandronihaposta sitoutuu plasman proteiineihin pitoisuuden ollessa terapeuttisella tasolla, vaikeaan maksan vajaatoimintaan liittyvä hypoproteinemiamia ei todennäköisesti suurena vapaan lääkeaineen pitoisuutta plasmassa kliinisesti merkittävässä määrin.

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)

Monimuuttaja-analyyseissä ikä ei ollut riippumaton tekijä missään tutkituista farmakokineettisistä parametreista. Munuaisten toiminta kuitenkin heikkenee iän myötä, mikä on ainoa huomioon otettava tekijä (ks. munuaisten vajaatoimintaa koskeva kohta).

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.1)

Iasibonin käytöstä ei ole tietoja alle 18-vuotiailla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia havaittiin vasta lääkeaineen altistuksilla, joita pidetään huomattavasti ihmisen enimmäisaltistusta suurempana. Näin ollen näillä tuloksilla ei katsota olevan merkitystä kliinisen käytön kannalta. Munuaiset olivat systeemisen toksisen vaikutuksen tärkein kohde-elin eläinkokeissa, mikä vastasi muiden bisfosfonaattien vaikutusta.

Mutageenisuus/karsinogeenisuus

Karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia ei havaittu. Genotoksisuuskokeissa ei havaittu viitteitä ibandronihapon geneettisestä vaikutuksesta.

Lisääntymistoksisuus

Välittömiin sikiötoksiiniin tai teratogeenisiin vaikutuksiin viittaavia merkkejä ei havaittu, kun ibandronihappoa annettiin rotille ja kaniineille laskimoon tai suun kautta. Rotilla tehdyissä oraalisisä lisäntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa vaikutukset hedelmällisyyteen koostuivat implantaatiota edeltävien menetysten (preimplantation loss) lisääntymisestä, kun käytetty päiväannos oli 1 mg/kg tai suurempi. Rotilla tehdyissä laskimonsisäisissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ibandronihapon päiväannostuksen ollessa 0,3 mg/kg ja 1 mg/kg, ibandronihappo vähensi siittiöiden lukumäärää. Ibandronihappo heikensi urosten hedelmällisyyttä päiväannoksella 1 mg/kg ja naaraiden hedelmällisyyttä päiväannoksella 1,2 mg/kg. Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuuskokeissa ibandronihapon haittavaikutukset olivat tämän lääkevalmisteyhmän (bisfosfonaattien) odotettuja vaikutuksia. Näitä ovat hedelmöittyneen munasolun kiinnittymispaikkojen väheneminen kohdun limakalvolla, luonnollisen synnytyksen häiriöt (dystokia), sisäelinmuutosten lisääntyminen (munuaisallas-virtsanjohdin-syndrooma) sekä hampaisiin liittyvät poikkeavuudet rottien F1-sukupolven jälkeläisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Povidoni
Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Glyserolidibehenaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Tabletin päällyste:

Laktoosimonohydraatti
Makrogoli 4000
Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi E171

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Iasibon 50 mg kalvopäällysteiset tabletit on pakattu polyamidi/Al/PVC-alumiinifolio-läpipainopakkauksiin, joissa on 3, 6, 9, 28 tai 84 tablettia, pahvikotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Lääkevalmisteiden joutumista luontoon on vältettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 21.01.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.09.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Kreikka

Kalvopäällysteinen tabletti

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Kreikka

ja

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Iasibon 1 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ibandronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ampulli, jossa on 1 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 1 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, jäätikka, natriumasetaattitrihydraatti ja injektioneiteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.
1 ampulli

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä. Laskimonsisäinen infuusio laimentamisen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita ennen käyttökuntoon saattamista. Laimentamisen jälkeen infuusioliuos säilyy muuttumattomana 24 tuntia 2-8 °C:ssa (jääkaapissa).

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/659/003

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Iasibon 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
AMPULLI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Iasibon 1 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ibandronihappo
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Iasibon 2 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ibandronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ampulli, jossa on 2 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 2 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, jäätikka, natriumasetaattitrihydraatti ja injektioneiteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.
1 ampulli

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimonsisäinen infuusio laimentamisen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita ennen käyttökuntoon saattamista.
Laimentamisen jälkeen infuusioliuos säilyy muuttumattomana 24 tuntia 2–8 °C:ssa (jääkaapissa).

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/10/659/004

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Iasibon 2 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
AMPULLI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Iasibon 2 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ibandronihappo
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iasibon 6 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ibandronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo, jossa on 6 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 6 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, jäätikka, natriumasetaattitrihydraatti ja injektioneiteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 injektiopullo
5 injektiopulloa
10 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimonsisäinen infuusio laimentamisen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita ennen käyttökuntoon saattamista.
Laimentamisen jälkeen infuusioliuos säilyy muuttumattomana 24 tuntia 2–8 °C:ssa (jääkaapissa).

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Iasibon 6 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Iasibon 6 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ibandronihappo
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Iasibon 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibandronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tabletit sisältävät myös laktoosia. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit
3 kalvopäällysteistä tablettia
6 kalvopäällysteistä tablettia
9 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Älä imeskele, pureskele tai murskaa tabletteja.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki
Kreikka
Puh: +302106604300

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Iasibon 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:

NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

FOLIOLÄPIPAINOPAKKAUS,

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iasibon 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
ibandronihappo

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pharmathen S.A.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Iasibon 1 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten ibandronihappo

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan::

1. Mitä Iasibon on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Iasibonia
3. Miten Iasibonia annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Iasibonin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Iasibon on ja mihin sitä käytetään

Iasibonin vaikuttava aine on ibandronihappo ja se kuuluu lääkeaineryhmään bisfosfonaatit.

Sinulle määrätään Iasibonia, jos olet aikuinen ja sinulla on luustoon levinnyt rintasyöpä ("luustometastaaseja").

- Se auttaa estämään luunmurtumia.
- Se auttaa estämään muita luustoon liittyviä ongelmia, jotka voivat vaatia leikkausta tai sädehoitoa.

Iasibonia voidaan myös määrätä, jos veren kalsiumpitoisuus on kohonnut kasvaimen takia.

Iasibon vähentää kalsiumin vapautumista luustosta. Se auttaa pysäyttämään luustosi heikentymisen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Iasibonia

Älä käytä Iasibonia

- jos olet allerginen (yliherkkä) ibandronihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on tai on ollut alhainen veren kalsiumpitoisuusarvo.

Älä käytä lääkettä, jos jokin edellä mainituista asioista koskee sinua. Jos olet epävarma, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen Iasibonin käytön aloittamista.

Varoitukset ja varotoimet

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu hyvin harvoin haittavaikutuksena esiintyneen leuan luukuoliota (leukaluun vaurio) potilailla, jotka ovat saaneet ibandronihappoa syöpäsairauksiin. Leuan luukuoliota voi esiintyä myös hoidon lopettamisen jälkeen.

Leuan luukuolion kehittymisen estäminen on tärkeää, sillä se on kivulias tila joka voi olla vaikeahoitoinen. Leuan luukuolion kehittymisen riskin vähentämiseksi sinun tulee noudattaa tiettyjä varotoimia.

Kerro lääkärille/sairaanhoitajalle (terveydenhuollon ammattilaiselle) ennen hoidon saamista,

- jos sinulla on suuhun tai hampaisiin liittyviä ongelmia, kuten huono hammasterveys, iensairaus tai suunniteltu hampaanpoisto
- jos et saa säännöllistä hammashoitoa tai sinulle ei ole tehty hammastarkastusta pitkään aikaan
- jos olet tupakoitsija (tämä voi suurentaa hammasongelmien riskiä)
- jos olet aiemmin saanut bifosfonaattihoitoa (käytetään luuhäiriöiden hoitoon tai ehkäisyyn)
- jos käytät kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä (kuten prednisolonia tai deksametasonia)
- jos sinulla on syöpä.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua käymään hammastarkastuksessa ennen Iasibonhoidon aloittamista.

Hoidon aikana sinun on huolehdittava hyvästä suuhygieniasta (mukaan lukien säännöllinen hampaiden harjaus) ja käytävä säännöllisissä hammastarkastuksissa. Jos sinulla on hammasproteesi, sen on istuttava hyvin. Jos saat hammashoitoa tai olet menossa hammasleikkaukseen (esim. hampaan poistoon), kerro lääkärille hammashoidosta ja kerro hammaslääkärille, että saat Iasibonhoitoa.

Ota heti yhteys lääkäriin tai hammaslääkäriin, jos sinulla on suuhun tai hampaisiin liittyviä ongelmia, esim. hampaiden heilumista, kipua tai turvotusta, huonosti paranevia haavoja tai eritevuotoa, sillä nämä voivat olla merkkejä leuan luukuoliosta.

Käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin saat Iasibonia:

- jos olet allerginen muille bisfosfonaateille.
- jos sinulla on korkeat tai matalat D-vitamiinin, kalsiumin tai muiden kivennäisaineiden pitoisuusarvot
- jos sinulla on munuaisongelmia
- jos sinulla on sydänongelmia ja lääkäri suosittelee rajoittamaan päivittäistä nestemäärää

Vakavia, joskus kuolemaan johtaneita allergisia reaktioita on raportoitu ibandronihappoa laskimoon saaneilla potilailla.

Jos sinulle tulee joku seuraavista oireista: hengenahdistus/hengitysvaikeus, kuristava olo kurkussa, kielen turpoaminen, huimaus, tajunnan menettämisen tunne, kasvojen punoitus tai turpoaminen, ihottumaa kehossa, pahoinvointi tai oksentelu, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hoitajaan (ks. kohta 4).

Lapset ja nuoret

Iasibonia ei pidä antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Iasibon

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Iasibon voi vaikuttaa joidenkin lääkkeiden vaikutustapaan. Myös jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa Iasibonin vaikutustapaan.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät aminoglykosideihin kuuluvaa antibiootti-injektiota esim. gentamisiinia. Sekä aminoglykosidit että Iasibon voivat molemmat laskea veren kalsiumpitoisuutta.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Iasibonia, jos olet raskaana, suunnittelet raskautta tai imetät. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voit ajaa ja käyttää koneita, sillä Iasibonilla ei odoteta olevan haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos haluat ajaa, käyttää koneita tai työvälineitä, keskustele asiasta ensin lääkärin kanssa.

Iasibon sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan 'natriumiton'.

3. Miten lasibonia käytetään

Lasibonin käyttö

- Lasibonin antaa yleensä lääkäri tai muu syövän hoitoon perehtynyt hoitohenkilökunta.
- Se annetaan infuusiona laskimoon

Lasibonin käytön aikana lääkäri saattaa ottaa sinusta säännöllisesti verinäytteitä. Tällä varmistetaan, että sinulle annetaan oikea määrä lääkettä.

Miten paljon lääkettä saat

Lääkäri määrittää, miten paljon lasibonia sinulle annetaan, riippuen sairaudestasi.

Jos sinulla on luustoon levinnyt rintasyöpä, suositusannostus on 6 ampullia (6 mg) joka kolmas tai neljäs viikko vähintään 15 minuuttia kestäväna infuusiona laskimoon.

Jos veren kalsiumpitoisuus on kasvaimen takia kohonnut, on suositusannostus sairauden vaikeusasteesta riippuen kaksi (2 mg) tai neljä (4 mg) ampullia kerta-annoksena kaksi tuntia kestäväna infuusiona laskimoon. Annos voidaan uusia, jos saatava vaste on riittämätön tai sairaus uusiutuu.

Lääkäri voi muuttaa annostusta ja laskimoinfuusion kestoa, jos sinulla on munuaissairaus.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro heti sairaanhoitajalle tai lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä voit tarvita kiireellistä lääkinnällistä hoitoa:

Harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

- jatkuva silmäkipu ja -tulehdus
- uusi kipu, heikkous tai muuten epä mukava olo reidessä, lonkassa tai nivusissa. Tällaiset oireet saattavat olla varhaisia merkkejä mahdollisesta epätyypillisestä reisiluun murtumasta.

Hyvin harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta)

- särky tai kipu suussa tai leukaluussa. Oireet saattavat olla varhaisia merkkejä vaikeasta leukaluun sairaudesta (leukaluun osteonekroosi eli leuan luukuolio).
- kutina, kasvojen, huulien, kielen ja nielun turvotus johon liittyy hengitysvaikeudet. Sinulla saattaa olla vakava, mahdollisesti hengenvaarallinen allerginen reaktio (ks. kohta 2).
- vaikea-asteiset ihoreaktiot.
- korvakipu, eritteen vuoto korvasta, ja/tai korvatulehdus. Ne voivat olla korvan luuvaurion oireita.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- astmakohtaus

Muita mahdollisia haittavaikutuksia

Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- ruumiinlämmön kohoaminen
- flunssan kaltaiset oireet, kuten kuume, vilunväreet, epämiellyttävä olo, uupumus, luukipu ja kipeät lihakset ja nivelet. Nämä oireet häviävät yleensä muutaman tunnin tai päivän kuluessa.

Keskustele sairaanhoitajan tai lääkärin kanssa, jos oireet tulevat hankaliksi tai jos ne kestävät useampien päivien ajan

-
- vatsakipu, ruoansulatusvaivat, oksentelu, pahoinvointi tai ripuli (löysä uloste)
- alhainen veren kalsium- tai fosfaattipitoisuus
- muutokset verikokeiden arvoissa, esim. gamma-GT- tai kreatiniinipitoisuuksissa
- haarakatkokseksi kutsuttu sydämen rytmihäiriö
- kipua luustossa tai lihaksissa
- päänsärky, väsymyksen ja uupumuksen tunne
- janon tunne, kurkkukipu, makuaistin muutokset
- säärtien tai jalkaterien turpoaminen
- nivelsärky, niveltulehdus tai muut nivelvaivat
- lisäkilpirauhasen toimintahäiriöt
- mustelmat
- infektiot
- kaihiksi kutsuttu silmäsairaus
- ihon häiriöt
- hammasongelmat.

Melko harvinainen (saattaa esiintyä harvemmallalla kuin yhdellä potilaalla sadasta)

- vapina tai vilunväristykset
- ruumiinlämpötilan liiallinen lasku (alilämpö eli hypotermia)
- aivoverenkiertohäiriöksi kutsuttu aivojen verisuonisairaus (aivohalvaus tai aivoverenvuoto)
- sydämen ja verenkierron häiriöt (mukaan lukien sydämentykytys, sydänkohtaus, korkea verenpaine (hypertensio) ja suonikohjut)
- verisolumuutokset (anemia)
- korkea alkalisen fosfaatin pitoisuus veressä
- nesteen kertyminen elimistöön ja turvotus (imunesteturvotus)
- nestettä keuhkoissa
- maha-sairaudet, kuten maha-suolitulehdus (gastroenteriitti) tai mahakatarri (gastriitti)
- sappikivet
- kyvyttömyys virtsata, virtsarakkotulehdus (kystiitti)
- migreeni
- hermokipu, hermojuurivaurio
- kuurous
- lisääntynyt herkkyys äänille, mauille tai kosketukselle tai hajuaistin muutokset
- nielemisvaikeudet
- suun haavaumat, huulten turpoaminen (huulitulehdus), sammas
- suun ympärillä olevan ihon kutina tai kihelmöinti
- lantiokipu, erite emättimestä, emättimen kutina tai kipu
- hyvänlaatuisiksi ihokasvaimiksi kutsuttu ihomuutos
- muistamattomuus
- univaikeudet, ahdistuneisuuden tunne, tunne-elämän epävakaus tai mielialan heilahtelut
- ihottuma
- hiustenlähtö
- vamma tai kipu pistoskohdassa
- painon lasku
- munuaiskysta (nesteen täyttämä rakkula munuaisessa).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen

ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Iasibonin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Laimentamisen jälkeen infuusioliuos säilyy muuttumattomana 24 tunnin ajan 2–8 °C:ssa (jääkaapissa).
- Älä käytä tätä lääkettä, jos liuos ei ole kirkas ja partikkeliton.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Iasibon sisältää

- Vaikuttava aine on ibandronihappo. Yksi ampulli, jossa on 1 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 1 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).
- Muut aineet ovat natriumkloridi, jäätikka, natriumasetaattitrihydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Iasibon on väritön, kirkas liuos. Iasibon 1 mg toimitetaan 1 ampullin pakkauksissa (tyypin I lasista valmistettu 2 ml:n ampulli).

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Kreikka

Valmistaja

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Kreikka

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti (Estonia)

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

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Annostus: Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja etäpesäkkeitä luustossa

Suosittelut annostus luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja etäpesäkkeitä luustossa, on 6 mg laskimoon joka kolmas tai neljäs viikko. Annos on annettava vähintään 15 minuuttia kestävä infuusiona.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Lievää (CLcr \geq 50 ja $<$ 80 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Keskivaikeaa (CLcr \geq 30 ja $<$ 50 ml/min) tai vaikeaa (CLcr $<$ 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, on noudatettava seuraavia suosituksia luustoon liittyvien tapahtumien estossa (ks. kohta 4.2).

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annos	Infusoitava määrä ¹ ja infuusioaika ²
\geq 50 CLcr $<$ 80	6 mg (6 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten)	100 ml 15 minuutin aikana
\geq 30 CLcr $<$ 50	4 mg (4 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten)	500 ml 1 tunnin aikana
$<$ 30	2 mg (2 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten)	500 ml 1 tunnin aikana

¹ 0,9 % natriumkloridiliuos tai 5 % glukoosiliuos

² Annostelu joka kolmas tai neljäs viikko

15 minuutin infuusiota ei ole tutkittu syöpäpotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min.

Annostus: Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoito

Iasibonia annostellaan tavallisesti sairaalaympäristössä. Lääkäri määrittelee annoksen seuraavien tekijöiden perusteella:

Ennen Iasibon-hoitoa potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella. Hyperkalsemian vaikeusaste ja kasvaintyyppi on huomioitava. Useimmille potilaille, joilla on vakava hyperkalsemia (albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus \geq 3 mmol/l tai \geq 12 mg/dl), 4 mg:n kerta-annos on riittävä. Keskivaikeassa hyperkalsemiassa (albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus $<$ 3 mmol/l tai $<$ 12 mg/dl) 2 mg on tehokas annos. Kliinisissä tutkimuksissa käytetty suurin annos on ollut 6 mg, mutta teho ei enää lisääntynyt tällä annoksella.

Huom! Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus lasketaan seuraavasti:

$$\text{Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus (mmol/l)} = \text{seerumin kalsiumpitoisuus (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumiini (g/l)}] + 0,8$$

tai

$$\text{Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus (mg/dl)} = \text{seerumin kalsiumpitoisuus (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumiini (g/dl)}].$$

Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuuden mmol/l-arvo saadaan mg/dl-arvoksi kertomalla se neljällä.

Useimmissa tapauksissa kohonnut seerumin kalsiumtaso saadaan laskemaan normaalitasolle seitsemän päivän kuluessa. Keskimääräinen palautumisaika (seerumin albumiinipitoisuudella korjatun kalsiumpitoisuuden nousu uudelleen yli 3 mmol/l) on ollut 18–19 vuorokautta 2 mg:n ja 4 mg:n annoksilla. Keskimääräinen palautumisaika on ollut 26 vuorokautta 6 mg:n annoksella.

Antotapa ja antoreitti

Iasibon-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, annetaan infuusiona laskimoon.

Injektiopullon sisältö käytetään seuraavasti:

- Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja etäpesäkkeitä luustossa – lisätään 100 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta tai 100 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta ja annetaan vähintään 15 minuuttia kestävä infuusiona. Katso myös annostusohjeet munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille yllä.
- Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoito – lisätään 500 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta tai 500 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta ja annetaan infuusiona kahden tunnin aikana.

Huom!

Mahdollisten yhteensopimattomuuksien välttämiseksi Iasibon-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on laimennettava ainoastaan isotoniseen natriumkloridiliuokseen tai 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen. Kalsiumia sisältäviä liuoksia ei pidä sekoittaa Iasibon-infuusiokonsentraattiin, liuosta varten.

Laimennetut liuokset on tarkoitettu kertakäyttöön. Vain kirkkaita ja partikkelittomia liuoksia saa käyttää.

Laimennetun liuoksen välitöntä käyttämistä suositellaan (ks. kohta 5. ”Iasibonin säilyttäminen”).

Iasibon infuusiokonsentraattia, liuosta varten, annetaan infuusiona laskimoon. Iasibon-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, antamista valtimoon tai laskimonviereiseen kudokseen on varottava, koska se voi aiheuttaa kudonvaurion.

Antotiheys

Iasibon infuusiokonsentraattia, liuosta varten, annetaan yleensä kertainfuusiona kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoidossa.

Luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja etäpesäkkeitä luustossa, Iasibon-infuusio toistetaan 3-4 viikon välein.

Hoidon kesto

Rajallinen määrä potilaita (50 potilasta) on saanut toisen infuusion hyperkalsemian hoitoon. Hoidon toistamista voidaan harkita, jos hyperkalsemia uusiutuu tai teho on riittämätön.

Iasibon-infuusio annetaan joka kolmas tai neljäs viikko potilaille, joilla on rintasyöpä ja etäpesäkkeitä luustossa. Kliinisissä tutkimuksissa hoitoa on jatkettu jopa 96 viikkoa.

Yliannostus

Tähän mennessä ei ole kokemusta Iasibon-infuusiokonsentraatin aiheuttamasta äkillisestä myrkytyksestä. Prekliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin suuria annoksia, havaittiin munuaisten ja maksan olevan toksisuuden kohde-elimiä. Munuaisten ja maksan toimintaa on siksi seurattava.

Kliinisesti merkittävää hypokalsemiaa (erittäin alhaiset seerumin kalsiumarvot) on hoidettava laskimonsisäisellä kalsiumglukonaatilla.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Iasibon 2 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten ibandronihappo

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan::

1. Mitä Iasibon on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Iasibonia
3. Miten Iasibonia annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Iasibonin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Iasibon on ja mihin sitä käytetään

Iasibonin vaikuttava aine on ibandronihappo ja se kuuluu lääkeaineryhmään bisfosfonaatit.

Sinulle määrätään Iasibonia, jos olet aikuinen ja sinulla on luustoon levinnyt rintasyöpä ("luustometastaaseja").

- Se auttaa estämään luunmurtumia.
- Se auttaa estämään muita luustoon liittyviä ongelmia, jotka voivat vaatia leikkausta tai sädehoitoa.

Iasibonia voidaan myös määrätä, jos veren kalsiumpitoisuus on kohonnut kasvaimen takia.

Iasibon vähentää kalsiumin vapautumista luustosta. Se auttaa pysäyttämään luustosi heikentymisen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Iasibonia

Älä käytä Iasibonia

- jos olet allerginen (yliherkkä) ibandronihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on tai on ollut alhainen veren kalsiumpitoisuusarvo.

Älä käytä lääkettä, jos jokin edellä mainituista asioista koskee sinua. Jos olet epävarma, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen Iasibonin käytön aloittamista.

Varoitukset ja varotoimet

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu hyvin harvoin haittavaikutuksena esiintyneen leuan luukuoliota (leukaluun vaurio) potilailla, jotka ovat saaneet ibandronihappoa syöpäsairauksiin. Leuan luukuoliota voi esiintyä myös hoidon lopettamisen jälkeen.

Leuan luukuolion kehittymisen estäminen on tärkeää, sillä se on kivulias tila joka voi olla vaikeahoitoinen. Leuan luukuolion kehittymisen riskin vähentämiseksi sinun tulee noudattaa tiettyjä varotoimia.

Kerro lääkärille/sairaanhoitajalle (terveydenhuollon ammattilaiselle) ennen hoidon saamista,

- jos sinulla on suuhun tai hampaisiin liittyviä ongelmia, kuten huono hammasterveys, iensairaus tai suunniteltu hampaanpoisto
- jos et saa säännöllistä hammashoitoa tai sinulle ei ole tehty hammastarkastusta pitkään aikaan
- jos olet tupakoitsija (tämä voi suurentaa hammasongelmien riskiä)
- jos olet aiemmin saanut bifosfonaattihoitoa (käytetään luuhäiriöiden hoitoon tai ehkäisyyn)
- jos käytät kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä (kuten prednisolonia tai deksametasonia)
- jos sinulla on syöpä.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua käymään hammastarkastuksessa ennen Iasibonhoidon aloittamista.

Hoidon aikana sinun on huolehdittava hyvästä suuhygieniasta (mukaan lukien säännöllinen hampaiden harjaus) ja käytävä säännöllisissä hammastarkastuksissa. Jos sinulla on hammasproteesi, sen on istuttava hyvin. Jos saat hammashoitoa tai olet menossa hammasleikkaukseen (esim. hampaan poistoon), kerro lääkärille hammashoidosta ja kerro hammaslääkärille, että saat Iasibonhoitoa.

Ota heti yhteys lääkäriin tai hammaslääkäriin, jos sinulla on suuhun tai hampaisiin liittyviä ongelmia, esim. hampaiden heilumista, kipua tai turvotusta, huonosti paranevia haavoja tai eritevuotoa, sillä nämä voivat olla merkkejä leuan luukuoliosta.

Käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen kuin sinulle annetaan Iasibonia:

- jos olet allerginen muille bisfosfonaateille.
- jos sinulla on korkeat tai matalat D-vitamiinin, kalsiumin tai muiden kivennäisaineiden pitoisuusarvot
- jos sinulla on munuaisongelmia.
- jos sinulla on sydänongelmia ja lääkäri suosittelee rajoittamaan päivittäistä nestemäärää

Vakavia, joskus kuolemaan johtaneita allergisia reaktioita on raportoitu ibandronihappoa laskimoon saaneilla potilailla.

Jos sinulle tulee joku seuraavista oireista: hengenahdistus/hengitysvaikeus, kuristava olo kurkussa, kielen turpoaminen, huimaus, tajunnan menettämisen tunne, kasvojen punoitus tai turpoaminen, ihottumaa kehossa, pahoinvointi tai oksentelu, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hoitajaan (ks. kohta 4).

Lapset ja nuoret

Iasibonia ei pidä antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Iasibon

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Iasibon voi vaikuttaa joidenkin lääkkeiden vaikutustapaan. Myös jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa Iasibonin vaikutustapaan.

Erityisesti kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät aminoglykosideihin kuuluvaa antibiootti-injektiota esim. gentamisiinia. Sekä aminoglykosidit että Iasibon voivat molemmat laskea veren kalsiumpitoisuutta.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Iasibonia, jos olet raskaana, suunnittelet raskautta tai imetät. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voit ajaa ja käyttää koneita. Iasibonilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos haluat ajaa, käyttää koneita tai työvälineitä, keskustele asiasta ensin lääkärin kanssa.

Iasibon sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ’natriumiton’.

3. Miten lasibonia käytetään

Lasibonin käyttö

- Lasibonin antaa yleensä lääkäri tai muu syövän hoitoon perehtynyt hoitohenkilökunta.
- Se annetaan infuusiona laskimoon

Lasibonin käytön aikana lääkäri saattaa ottaa sinusta säännöllisesti verinäytteitä. Tällä varmistetaan, että sinulle annetaan oikea määrä lääkettä.

Miten paljon lääkettä saat

Lääkäri määrittää, miten paljon lasibonia sinulle annetaan, riippuen sairaudestasi.

Jos sinulla on luustoon levinnyt rintasyöpä, suositusannostus on 3 ampullia (6 mg) joka kolmas tai neljäs viikko vähintään 15 minuuttia kestävä infuusiona laskimoon.

Jos veren kalsiumpitoisuus on kasvaimen takia kohonnut, on suositusannostus sairauden vaikeusasteesta riippuen yksi (2 mg) tai kaksi (4 mg) ampullia kerta-annoksena kaksi tuntia kestävä infuusiona laskimoon. Annos voidaan uusida, jos saatava vaste on riittämätön tai sairaus uusiutuu.

Lääkäri voi muuttaa annostusta ja laskimoinfuusion kestoja, jos sinulla on munuaisongelmia.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro heti sairaanhoitajalle tai lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä voit tarvita kiireellistä lääkinnällistä hoitoa:

Harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

- jatkuvaa silmäkipu ja –tulehdus
- uusi kipu, heikkous tai muuten epämiellyttävä olo reidessä, lonkassa tai nivusissa. Tällaiset oireet saattavat olla varhaisia merkkejä mahdollisesta epätyypillisestä reisiluun murtumasta.

Hyvin harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta)

- särky tai kipu suussa tai leukaluussa. Oireet saattavat olla varhaisia merkkejä vaikeasta leukaluun sairaudesta (leukaluun osteonekroosi eli leukaluun kuolio).
- kutina, kasvojen, huulien, kielen ja nielun turvotus johon liittyy hengitysvaikeudet. Sinulla saattaa olla vakava, mahdollisesti hengenvaarallinen allerginen reaktio (ks. kohta 2).
- vaikea-asteiset ihoreaktiot.
- korvakipu, eritteen vuoto korvasta, ja/tai korvatulehdus. Ne voivat olla korvan luuvaurion oireita. **Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
- astmakohtaus

Muita mahdollisia haittavaikutuksia

Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- flunssan kaltaiset oireet, kuten kuume, vilunväreet, epämiellyttävä olo, uupumus, luukipu ja kipeät lihakset ja nivelet. Nämä oireet häviävät yleensä muutaman tunnin tai päivän kuluessa. Keskustele sairaanhoitajan tai lääkärin kanssa, jos oireet tulevat hankaliksi tai jos ne kestävät useampien päivien ajan
- ruumiinlämmön kohoaminen
- vatsakipu, ruoansulatusvaivat, oksentelu, pahoinvointi tai ripuli (löysä uloste)

- alhainen veren kalsium- tai fosfaattipitoisuus
- muutokset verikokeiden arvoissa, esim. gamma-GT- tai kreatiniinipitoisuuksissa
- haarakatkokseksi kutsuttu sydämen rytmihäiriö
- kipua luustossa tai lihaksissa
- päänsärky, väsymyksen ja uupumuksen tunne
- janon tunne, kurkkukipu, makuaistin muutokset
- säärtien tai jalkaterien turpoaminen
- nivelsärky, niveltulehdus tai muut nivelvaivat
- lisäkilpirauhasen toimintahäiriöt
- mustelmat
- infektiot
- kaihiksi kutsuttu silmäsairaus
- ihon häiriöt
- hammasongelmat.

Melko harvinainen (saattaa esiintyä harvemmallalla kuin yhdellä potilaalla sadasta)

- vapina tai vilunväristykset
- ruumiinlämpötilan liiallinen lasku (alilämpö eli hypotermia)
- aivoverenkiertohäiriöksi kutsuttu aivojen verisuonisairaus (aivohalvaus tai aivoverenvuoto)
- sydämen ja verenkierron häiriöt (mukaan lukien sydämentykytys, sydänkohtaus, korkea verenpaine (hypertensio) ja suonikohjut)
- verisolumuutokset (anemia)
- korkea alkalisen fosfaasin pitoisuus veressä
- nesteen kertyminen elimistöön ja turvotus (imunesteturvotus)
- nestettä keuhkoissa
- mahasairaudet, kuten maha-suolitulehdus (gastroenteriitti) tai mahakatarri (gastriitti)
- sappikivet
- kyvyttömyys virtsata, virtsarakkotulehdus (kystiitti)
- migreeni
- hermokipu, hermojuurivaurio
- kuurous
- lisääntynyt herkkyys äänille, mauille tai kosketukselle tai hajuaistin muutokset
- nielemisvaikeudet
- suun haavaumat, huulten turpoaminen (huulitulehdus), sammas
- suun ympärillä olevan ihon kutina tai kihelmöinti
- lantiokipu, erite emättimestä, emättimen kutina tai kipu
- hyvänlaatuisiksi ihokasvaimiksi kutsuttu ihomuutos
- muistamattomuus
- univaikeudet, ahdistuneisuuden tunne, tunne-elämän epävakaus tai mielialan heilahtelut
- ihottuma
- hiustenlähtö
- vamma tai kipu pistoskohdassa
- painon lasku
- munuaiskysta (nesteen täyttämä rakkula munuaisessa).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Iasibonin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Laimentamisen jälkeen infuusioliuos säilyy muuttumattomana 24 tunnin ajan 2-8 °C:ssa (jääkaapissa).
- Älä käytä tätä lääkettä, jos liuos ei ole kirkas ja partikkeliton.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Iasibon sisältää

- Vaikuttava aine on ibandronihappo. Yksi ampulli, jossa on 2 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 2 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina)
- Muut aineet ovat natriumkloridi, jääetikka, natriumasetaatitrihydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Iasibon on väritön, kirkas liuos.

Iasibon 2 mg toimitetaan 1 ampullin pakkauksissa (tyypin I lasista valmistettu 4 ml:n ampulli).

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Kreikka

Valmistaja

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Kreikka

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

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

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

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

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

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

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

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Annostus: Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja etäpesäkkeitä luustossa

Suosittelut annostus luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja etäpesäkkeitä luustossa, on 6 mg laskimoon joka kolmas tai neljäs viikko. Annos on annettava vähintään 15 minuuttia kestäväna infuusiona.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Lievää (CLCr \geq 50 ja $<$ 80 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Keskivaikeaa (CLCr \geq 30 ja $<$ 50 ml/min) tai vaikeaa (CLCr $<$ 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, on noudatettava seuraavia suosituksia luustoon liittyvien tapahtumien estossa (ks. kohta 4.2).

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annos	Infusoitava määrä ¹ ja infuusioaika ²
\geq 50 CLCr $<$ 80	6 mg (6 ml infuusio-konsentraattia, liuosta varten)	100 ml 15 minuutin aikana
\geq 30 CLCr $<$ 50	4 mg (4 ml infuusio-konsentraattia, liuosta varten)	500 ml 1 tunnin aikana
$<$ 30	2 mg (2 ml infuusio-konsentraattia, liuosta varten)	500 ml 1 tunnin aikana

¹ 0,9 % natriumkloridiliuos tai 5 % glukoosiliuos

² Annostelu joka kolmas tai neljäs viikko

15 minuutin infuusiota ei ole tutkittu syöpäpotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min.

Annostus: Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoito

Iasibonia annostellaan tavallisesti sairaalaympäristössä. Lääkäri määrittelee annoksen seuraavien tekijöiden perusteella:

Ennen Iasibon-hoitoa potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuksella. Hyperkalsemian vaikeusaste ja kasvaintyyppi on huomioitava. Useimmille potilaille, joilla on vakava hyperkalsemia (albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus \geq 3 mmol/l tai \geq 12 mg/dl), 4 mg:n kerta-annos on riittävä. Keskivaikeassa hyperkalsemiassa (albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus $<$ 3 mmol/l tai $<$ 12 mg/dl) 2 mg on tehokas annos. Kliinisissä tutkimuksissa käytetty suurin annos on ollut 6 mg, mutta teho ei enää lisääntynyt tällä annoksella.

Huom! Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus lasketaan seuraavasti:

$$\text{Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus (mmol/l)} = \text{seerumin kalsiumpitoisuus (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumiini (g/l)}] + 0,8$$

tai

$$\text{Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus (mg/dl)} = \text{seerumin kalsiumpitoisuus (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumiini (g/dl)}].$$

Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuuden mmol/l-arvo saadaan mg/dl-arvoksi kertomalla se neljällä.

Useimmissa tapauksissa kohonnut seerumin kalsiumtaso saadaan laskemaan normaalitasolle seitsemän päivän kuluessa. Keskimääräinen palautumisaika (seerumin albumiinipitoisuudella korjatun

kalsiumpitoisuuden nousu uudelleen yli 3 mmol/l) on ollut 18-19 vuorokautta 2 mg:n ja 4 mg:n annoksilla. Keskimääräinen palautumisaika on ollut 26 vuorokautta 6 mg:n annoksella.

Antotapa ja antoreitti

Iasibon-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, annetaan infuusiona laskimoon.

Injektiopullon sisältö käytetään seuraavasti:

- Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja etäpesäkkeitä luustossa - lisätään 100 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta tai 100 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta ja annetaan vähintään 15 minuuttia kestävä infuusiona. Katso myös kohta koskien annostusta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla..
- Kasvainten tai metastaasien aiheuttaman hyperkalsemian hoito - Lisätään 500 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta tai 500 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta ja infuusio annetaan kahden tunnin aikana.

Huom!

Mahdollisten yhteensopimattomuuksien välttämiseksi on Iasibon-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, laimennettava ainoastaan isotoniseen natriumkloridiliuokseen tai 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen. Kalsiumia sisältäviä liuoksia ei pidä sekoittaa Iasibon-infuusiokonsentraattiin, liuosta varten.

Laimennetut liuokset on tarkoitettu kertakäyttöön. Vain kirkkaita ja partikkelittomia liuoksia saa käyttää.

Laimennetun liuoksen välitöntä käyttämistä suositellaan (ks. kohta 5. ”Iasibonin säilyttäminen”).

Iasibon-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, annetaan infuusiona laskimoon. Iasibon-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, antamista valtimoon tai laskimonviereiseen kudokseen on varottava, koska se voi aiheuttaa kudonvaurion.

Antotiheys

Iasibon-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, annetaan yleensä kertainfuusiona kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoidossa.

Luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja etäpesäkkeitä luustossa, Iasibon-infuusio toistetaan 3-4 viikon välein.

Hoidon kesto

Rajallinen määrä potilaita (50 potilasta) on saanut toisen infuusion hyperkalsemian hoitoon. Hoidon toistamista voidaan harkita, jos hyperkalsemia uusiutuu tai teho on riittämätön.

Iasibon-infuusio annetaan joka kolmas tai neljäs viikko potilaille, joilla on rintasyöpä ja etäpesäkkeitä luustossa. Kliinisissä tutkimuksissa hoitoa on jatkettu jopa 96 viikkoa.

Yliannostus

Tähän mennessä ei ole kokemusta Iasibon-infuusiokonsentraatin aiheuttamasta äkillisestä myrkytyksestä. Prekliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin suuria annoksia, havaittiin munuaisten ja maksan olevan toksisuuden kohde-elimiä. Munuaisten ja maksan toimintaa on siksi seurattava.

Kliinisesti merkittävää hypokalsemiaa (erittäin alhaiset seerumin kalsiumarvot) on hoidettava laskimonsisäisellä kalsiumglukonaatilla.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Iasibon 6 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten ibandronihappo

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan::

1. Mitä Iasibon on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Iasibonia
3. Miten Iasibonia annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Iasibonin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Iasibon on ja mihin sitä käytetään

Iasibonin vaikuttava aine on ibandronihappo ja se kuuluu lääkeaineryhmään bisfosfonaatit.

Sinulle määrätään Iasibonia, jos olet aikuinen ja sinulla on luustoon levinnyt rintasyöpä ("luustometastaaseja").

- Se auttaa estämään luunmurtumia.
- Se auttaa estämään muita luustoon liittyviä ongelmia, jotka voivat vaatia leikkausta tai sädehoitoa.

Iasibonia voidaan myös määrätä, jos veren kalsiumpitoisuus on kohonnut kasvaimen takia.

Iasibon vähentää kalsiumin vapautumista luustosta. Se auttaa pysäyttämään luustosi heikentymisen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Iasibonia

Älä käytä Iasibonia

- jos olet allerginen (yliherkkä) ibandronihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on tai on ollut alhainen veren kalsiumpitoisuusarvo.

Älä käytä tätä lääkettä, jos jokin edellä mainituista asioista koskee sinua. Jos olet epävarma, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen Iasibonin käytön aloittamista.

Varoitukset ja varotoimet

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu hyvin harvoin haittavaikutuksena esiintyneen leuan luukuoliota (leukaluun vaurio) potilailla, jotka ovat saaneet ibandronihappoa syöpäsairauksiin. Leuan luukuoliota voi esiintyä myös hoidon lopettamisen jälkeen.

Leuan luukuolion kehittymisen estäminen on tärkeää, sillä se on kivulias tila joka voi olla vaikeahoitoinen. Leuan luukuolion kehittymisen riskin vähentämiseksi sinun tulee noudattaa tiettyjä varotoimia.

Kerro lääkärille/sairaanhoitajalle (terveydenhuollon ammattilaiselle) ennen hoidon saamista,

- jos sinulla on suuhun tai hampaisiin liittyviä ongelmia, kuten huono hammasterveys, iensairaus tai suunniteltu hampaanpoisto
- jos et saa säännöllistä hammashoitoa tai sinulle ei ole tehty hammastarkastusta pitkään aikaan
- jos olet tupakoitsija (tämä voi suurentaa hammasongelmien riskiä)
- jos olet aiemmin saanut bifosfonaattihoitoa (käytetään luuhäiriöiden hoitoon tai ehkäisyyn)
- jos käytät kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä (kuten prednisolonia tai deksametasonia)
- jos sinulla on syöpä.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua käymään hammastarkastuksessa ennen Iasibonhoidon aloittamista.

Hoidon aikana sinun on huolehdittava hyvästä suuhygieniasta (mukaan lukien säännöllinen hampaiden harjaus) ja käytävä säännöllisissä hammastarkastuksissa. Jos sinulla on hammasproteesi, sen on istuttava hyvin. Jos saat hammashoitoa tai olet menossa hammasleikkaukseen (esim. hampaan poistoon), kerro lääkärille hammashoidosta ja kerro hammaslääkärille, että saat Iasibonhoitoa.

Ota heti yhteys lääkäriin tai hammaslääkäriin, jos sinulla on suuhun tai hampaisiin liittyviä ongelmia, esim. hampaiden heilumista, kipua tai turvotusta, huonosti paranevia haavoja tai eritevuotoa, sillä nämä voivat olla merkkejä leuan luukuoliosta.

Käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen kuin otat Iasibonia:

- jos olet allerginen muille bisfosfonaateille
- jos sinulla on korkeat tai matalat D-vitamiinin, kalsiumin tai muiden kivennäisaineiden pitoisuusarvot
- jos sinulla on munuaisongelmia
- jos sinulla on sydänongelmia ja lääkäri suosittelee rajoittamaan päivittäistä nestemäärää

Vakavia, joskus kuolemaan johtaneita allergisia reaktioita on raportoitu ibandronihappoa laskimoon saaneilla potilailla.

Jos sinulle tulee joku seuraavista oireista: hengenahdistus/hengitysvaikeus, kuristava olo kurkussa, kielen turpoaminen, huimaus, tajunnan menettämisen tunne, kasvojen punoitus tai turpoaminen, ihottumaa kehossa, pahoinvointi tai oksentelu, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hoitajaan (ks. kohta 4).

Lapset ja nuoret

Iasibonia ei pidä antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Iasibon

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, sillä Iasibon voi vaikuttaa joidenkin lääkkeiden vaikutustapaan. Myös jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa Iasibonin vaikutustapaan.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät aminoglykosideihin kuuluvaa antibiootti-injektiota esim. gentamisiinia. Sekä aminoglykosidit että Iasibon voivat molemmat laskea veren kalsiumpitoisuutta.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Iasibonia, jos olet raskaana, suunnittelet raskautta tai imetät. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voit ajaa ja käyttää koneita, sillä Iasibonilla ei odoteta olevan haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos haluat ajaa, käyttää koneita tai työvälineitä, keskustele asiasta ensin lääkärin kanssa.

Iasibon sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan 'natriumiton'.

3. Miten Iasibonia käytetään

Iasibonin käyttö

- Iasibonin antaa yleensä lääkäri tai muu syövän hoitoon perehtynyt hoitohenkilökunta.
- Se annetaan infuusiona laskimoon

Iasibonin käytön aikana lääkäri saattaa ottaa sinusta säännöllisesti verinäytteitä. Tällä varmistetaan, että sinulle annetaan oikea määrä lääkettä.

Miten paljon lääkettä saat

Lääkäri määrittää, miten paljon Iasibonia sinulle annetaan, sairaudestasi riippuen.

Jos sinulla on luustoon levinnyt rintasyöpä, suositusannostus on 1 injektiopulloa (6 mg) joka kolmas tai neljäs viikko vähintään 15 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.

Jos veren kalsiumpitoisuus on kasvaimen takia kohonnut, on suositusannostus sairauden vaikeusasteesta riippuen 2 mg tai 4 mg kerta-annoksena kaksi tuntia kestäväenä infuusiona laskimoon. Annos voidaan uusua, jos saatava vaste on riittämätön tai sairaus uusiutuu.

Lääkäri voi muuttaa annostusta ja laskimoinfuusion kestoa, jos sinulla on munuaisongelmia.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro heti sairaanhoitajalle tai lääkärille, jos havaitset yhdenkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä voit tarvita kiireellistä lääkinnällistä hoitoa:

Harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

- jatkuva silmäkipu ja -tulehdus
- uusi kipua, heikkous tai muuten epämiellyttävä olo reidessä, lonkassa tai nivusissa. Tällaiset oireet saattavat olla varhaisia merkkejä mahdollisesta epätyypillisestä reisiluun murtumasta.

Hyvin harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta) • särky tai kipu suussa tai leukaluussa. Oireet saattavat olla varhaisia merkkejä vaikeasta leukaluun sairaudesta (leukaluun osteonekroosi eli leukaluun kuolio). • kutina, kasvojen, huulien, kielen ja nielun turvotus johon liittyy hengitysvaikeudet. Sinulla saattaa olla vakava, mahdollisesti hengenvaarallinen allerginen reaktio (ks. kohta 2). • vaikea-asteiset ihoreaktiot. • korvakipu, eritteen vuoto korvasta, ja/tai korvatulehdus. Ne voivat olla korvan luuvaurion oireita.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- astmakohtaus

Muita mahdollisia haittavaikutuksia

Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- flunssan kaltaiset oireet, kuten kuume, vilunväreet, epämiellyttävä olo, uupumus, luukipu ja kipeät lihakset ja nivelet. Nämä oireet häviävät yleensä muutaman tunnin tai päivän kuluessa.

Keskustele sairaanhoitajan tai lääkärin kanssa, jos oireet tulevat hankaliksi tai jos ne kestävät useampien päivien ajan

- ruumiinlämmön kohoaminen
- vatsakipu, ruoansulatusvaivat, oksentelu, pahoinvointi tai ripuli (löysä uloste)
- alhainen veren kalsium- tai fosfaattipitoisuus
- muutokset verikokeiden arvoissa, esim. gamma-GT- tai kreatiniinipitoisuuksissa
- haarakatkokseksi kutsuttu sydämen rytmihäiriö
- kipua luustossa tai lihaksissa
- päänsärky, väsymyksen ja uupumuksen tunne
- janon tunne, kurkkukipu, makuaistin muutokset
- säärtien tai jalkaterien turpoaminen
- nivelsärky, niveltulehdus tai muut nivelvaivat
- lisäkilpirauhasen toimintahäiriöt
- mustelmat
- infektiot
- kaihiksi kutsuttu silmäsairaus
- ihon häiriöt
- hammasongelmat.

Melko harvinainen (saattaa esiintyä harvemmallalla kuin yhdellä potilaalla sadasta)

- vapina tai vilunväristykset
- ruumiinlämpötilan liiallinen lasku (alilämpö eli hypotermia)
- aivoverenkiertohäiriöksi kutsuttu aivojen verisuonisairaus (aivohalvaus tai aivoverenvuoto)
- sydämen ja verenkierron häiriöt (mukaan lukien sydämentykytys, sydänkohtaus, korkea verenpaine (hypertensio) ja suonikohjut)
- verisolumuutokset (anemia)
- korkea alkalisen fosfaatin pitoisuus veressä
- nesteen kertyminen elimistöön ja turvotus (imunesteturvotus)
- nestettä keuhkoissa
- maha-sairaudet, kuten maha-suolitulehdus (gastroenteriitti) tai mahakatarri (gastriitti)
- sappikivet
- kyvyttömyys virtsata, virtsarakkotulehdus (kystiitti)
- migreeni
- hermokipu, hermojuurivaurio
- kuurous
- lisääntynyt herkkyys äänille, mauille tai kosketukselle tai hajuaistin muutokset
- nielemisvaikeudet
- suun haavaumat, huulten turpoaminen (huulitulehdus), sammas
- suun ympärillä olevan ihon kutina tai kihelmöinti
- lantiokipu, erite emättimestä, emättimen kutina tai kipu
- hyvänlaatuisiksi ihokasvaimiksi kutsuttu ihomuutos
- muistamattomuus
- univaikeudet, ahdistuneisuuden tunne, tunne-elämän epävakaus tai mielialan heilahtelut
- ihottuma
- hiustenlähtö
- pistoskohdan vamma tai kipu pistoskohdassa
- painon lasku
- munuaiskysta (nesteen täyttämä rakkula munuaisessa).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen

ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Iasibonin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Laimentamisen jälkeen infuusioliuos säilyy muuttumattomana 24 tunnin ajan 2–8 °C:ssa (jääkaapissa).
- Älä käytä tätä lääkettä, jos liuos ei ole kirkas ja partikkeliton.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Iasibon sisältää

- Vaikuttava aine on ibandronihappo. Yksi injektioipullo, jossa on 6 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 6 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina)
- Muut aineet ovat natriumkloridi, jäätikka, natriumasetaattitrihydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Iasibon on väritön, kirkas liuos.

Iasibon 6 mg toimitetaan 1, 5 tai 10 injektioipullon pakkauksissa (tyypin I lasista valmistettu 9 ml:n injektioipullo, jossa bromobutylikumitulppa).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Pharmathen S.A.

Dervenakion 6

Pallini 15351

Attiki

Kreikka

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd

Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.

Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Pharmathen S.A.

Malta

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 04 300

Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti (Estonia)

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

Norge

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

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Slovenská republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Annostus: Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja etäpesäkkeitä luustossa

Suosittelut annostus luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja etäpesäkkeitä luustossa, on 6 mg laskimoon joka kolmas tai neljäs viikko. Annos on annettava vähintään 15 minuuttia kestäväna infuusiona.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Lievää (CLCr ≥ 50 ja < 80 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Keskivaikeaa (CLCr ≥ 30 ja < 50 ml/min) tai vaikeaa (CLCr < 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, on noudatettava seuraavia suosituksia luustoon liittyvien tapahtumien estossa (ks. kohta 4.2).

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annos	Infusoitava määrä ¹ ja infuusioaika ²
≥ 50 CLCr < 80	6 mg (6 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten)	100 ml 15 minuutin aikana
≥ 30 CLCr < 50	4 mg (4 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten)	500 ml 1 tunnin aikana
< 30	2 mg (2 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten)	500 ml 1 tunnin aikana

¹ 0,9 % natriumkloridiliuos tai 5 % glukoosiliuos

² Annostelu joka kolmas tai neljäs viikko

15 minuutin infuusiota ei ole tutkittu syöpäpotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min.

Annostus: Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoito

Iasibonia annostellaan tavallisesti sairaalaympäristössä. Lääkäri määrittelee annoksen seuraavien tekijöiden perusteella:

Ennen Iasibon-hoitoa potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella. Hyperkalsemian vaikeusaste ja kasvaintyyppi on huomioitava. Useimmille potilaille, joilla on vakava hyperkalsemia (albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus ≥ 3 mmol/l tai ≥ 12 mg/dl), 4 mg:n kerta-annos on riittävä. Keskivaikeassa hyperkalsemiassa (albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus < 3 mmol/l tai < 12 mg/dl) 2 mg on tehokas annos. Kliinisissä tutkimuksissa käytetty suurin annos on ollut 6 mg, mutta teho ei enää lisääntynyt tällä annoksella.

Huom! Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus lasketaan seuraavasti:

$$\text{Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus (mmol/l)} = \text{seerumin kalsiumpitoisuus (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumiini (g/l)}] + 0,8$$

tai

$$\text{Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus (mg/dl)} = \text{seerumin kalsiumpitoisuus (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumiini (g/dl)}].$$

Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuuden mmol/l-arvo saadaan mg/dl-arvoksi kertomalla se neljällä.

Useimmissa tapauksissa kohonnut seerumin kalsiumtaso saadaan laskemaan normaalitasolle seitsemän päivän kuluessa. Keskimääräinen palautumisaika (seerumin albumiinipitoisuudella korjatun kalsiumpitoisuuden nousu uudelleen yli 3 mmol/l) on ollut 18-19 vuorokautta 2 mg:n ja 4 mg:n annoksilla. Keskimääräinen palautumisaika on ollut 26 vuorokautta 6 mg:n annoksella.

Antotapa ja antoreitti

Iasibon-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, annetaan infuusiona laskimoon.

Injektiopullon sisältö käytetään seuraavasti:

- Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja etäpesäkkeitä luustossa - lisätään 100 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta tai 100 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta ja annetaan vähintään 15 minuuttia kestävä infuusiona. Katso myös kohta koskien annostusta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.
- Kasvainten tai metastaasiin aiheuttaman hyperkalsemian hoito - Lisätään 500 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta tai 500 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta ja infuusio annetaan kahden tunnin aikana.

Huom!

Mahdollisten yhteensopimattomuuksien välttämiseksi Iasibon-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, on laimennettava ainoastaan isotoniseen natriumkloridiliuokseen tai 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen. Kalsiumia sisältäviä liuoksia ei pidä sekoittaa Iasibon-infuusiokonsentraattiin, liuosta varten.

Laimennetut liuokset on tarkoitettu kertakäyttöön. Vain kirkkaita ja partikkelittomia liuoksia saa käyttää.

Laimennetun liuoksen välitöntä käyttämistä suositellaan (ks. kohta 5. ”Iasibonin säilyttäminen”).

Iasibon-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, annetaan infuusiona laskimoon. Iasibon-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, antamista valtimoon tai laskimonviereiseen kudokseen on varottava, koska se voi aiheuttaa kudonvaurion.

Antotiheys

Iasibon-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, annetaan yleensä kertainfuusiona kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoidossa.

Luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja etäpesäkkeitä luustossa, Iasibon-infuusio toistetaan 3-4 viikon välein.

Hoidon kesto

Rajallinen määrä potilaita (50 potilasta) on saanut toisen infuusion hyperkalsemian hoitoon. Hoidon toistamista voidaan harkita, jos hyperkalsemia uusiutuu tai teho on riittämätön.

Iasibon-infuusio annetaan joka kolmas tai neljäs viikko potilaille, joilla on rintasyöpä ja etäpesäkkeitä luustossa. Kliinisissä tutkimuksissa hoitoa on jatkettu jopa 96 viikkoa.

Yliannostus

Tähän mennessä ei ole kokemusta Iasibon-infuusiokonsentraatin aiheuttamasta äkillisestä myrkytyksestä. Prekliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin suuria annoksia, havaittiin munuaisten ja maksan olevan toksisuuden kohde-elimiä. Munuaisten ja maksan toimintaa on siksi seurattava.

Kliinisesti merkittävää hypokalsemiaa (erittäin alhaiset seerumin kalsiumarvot) on hoidettava laskimonsisäisellä kalsiumglukonaatilla.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Iasibon 50 mg kalvopäällysteiset tabletit ibandronihappo

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Iasibon on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Iasibonia
3. Miten Iasibonia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Iasibonin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Iasibon on ja mihin sitä käytetään

Iasibonin vaikuttava aine on ibandronihappo ja se kuuluu lääkeaineryhmään bisfosfonaatit.

Sinulle määrätään Iasibonia, jos olet aikuinen ja sinulla on luustoon levinnyt rintasyöpä ("luustometastaaseja").

- Se auttaa estämään luunmurtumia.
- Se auttaa estämään muita luustoon liittyviä ongelmia, jotka voivat vaatia leikkausta tai sädehoitoa.

Iasibon vähentää kalsiumin vapautumista luustosta. Se auttaa pysäyttämään luustosi heikentymisen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Iasibonia

Älä ota Iasibonia:

- jos olet allerginen ibandronihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6), jos sinulla on tietynlaisia ruokatorven (esofagus) sairauksia, kuten ahtauma tai nielemisvaikeus
- jos et voi seistä tai istua pystyasennossa vähintään yhtä tuntia (60 minuuttia)
- jos veresi kalsiumarvo on tai on joskus ollut alhainen.

Älä ota tätä lääkettä, jos jokin yllä olevista koskee sinua. Jos et ole varma, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen Iasibonin ottamista.

Varoitukset ja varotoimet

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu hyvin harvoin haittavaikutuksena esiintyneen leuan luukuoliota (leukaluun vaurio) potilaille, jotka ovat saaneet ibandronihappoa syöpäsairauksiin. Leuan luukuoliota voi esiintyä myös hoidon lopettamisen jälkeen.

Leuan luukuolion kehittymisen estäminen on tärkeää, sillä se on kivulias tila joka voi olla vaikeahoitoinen. Leuan luukuolion kehittymisen riskin vähentämiseksi sinun tulee noudattaa tiettyjä varotoimia.

Kerro lääkärille/sairaanhoitajalle (terveydenhuollon ammattilaiselle) ennen hoidon saamista,

- jos sinulla on suuhun tai hampaisiin liittyviä ongelmia, kuten huono hammasterveys, iensairaus tai suunniteltu hampaanpoisto
- jos et saa säännöllistä hammashoitoa tai sinulle ei ole tehty hammastarkastusta pitkään aikaan
- jos olet tupakoitsija (tämä voi suurentaa hammasongelmien riskiä)
- jos olet aiemmin saanut bifosfonaattihoitoa (käytetään luuhäiriöiden hoitoon tai ehkäisyyn)
- jos käytät kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä (kuten prednisolonia tai deksametasonia)
- jos sinulla on syöpä.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua käymään hammastarkastuksessa ennen Iasibonhoidon aloittamista.

Hoidon aikana sinun on huolehdittava hyvästä suuhygieniasta (mukaan lukien säännöllinen hampaiden harjaus) ja käytävä säännöllisissä hammastarkastuksissa. Jos sinulla on hammasproteesi, sen on istuttava hyvin. Jos saat hammashoitoa tai olet menossa hammasleikkaukseen (esim. hampaan poistoon), kerro lääkärille hammashoidosta ja kerro hammaslääkärille, että saat Iasibonhoitoa.

Ota heti yhteys lääkäriin tai hammaslääkəriin, jos sinulla on suuhun tai hampaisiin liittyviä ongelmia, esim. hampaiden heilumista, kipua tai turvotusta, huonosti paranevia haavoja tai eritevuotoa, sillä nämä voivat olla merkkejä leuan luukuoliosta.

Käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen Iasibonin käytön aloittamista:

- jos olet allerginen joillekin muille bisfosfonaateille.
- jos sinulla on nielemis- tai ruoansulatusvaikeuksia
- jos veresi D-vitamiini ja kivennäisainesten pitoisuudet ovat korkeat tai matalat
- jos sinulla on munuaissairauksia

Ruokatorvessa saattaa esiintyä ärsytystä, tulehdus tai haava, jonka oireita ovat usein voimakas rintakipu, voimakas kipu ruoan ja/tai juoman nielemisen jälkeen, voimakas pahoinvointi tai oksentelu. Tällaista voi esiintyä etenkin, jos et juo kokonaista lasillista vettä ja/tai jos käyt makuulle tunnin kuluessa Iasibon-tabletin ottamisesta. Jos sinulle kehittyy tällaisia oireita, lopeta Iasibonin ottaminen ja käänny heti lääkärin puoleen (ks. kohdat 3 ja 4).

Lapset ja nuoret

Iasibonia ei pidä antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Iasibon

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.. Iasibon voi vaikuttaa joidenkin lääkkeiden vaikutustapaan. Myös jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa Iasibonin vaikutustapaan.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä:

- kalsiumia, magnesiumia, rautaa tai alumiinia sisältäviä lisäravinteita,
- asetyylisalisyylihappoa ja ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä (eli NSAIDeja esim. ibuprofeenia tai naprokseenia). Tulehduskipulääkkeet ja Iasibon voivat molemmat ärsyttää mahalaukua ja suolistoa
- aminoglykosideihin kuuluvaa antibiootti-injektiota esim. gentamisiinia. Sekä aminoglykosidit että Iasibon voivat molemmat laskea veren kalsiumpitoisuutta.

Vatsahapon erityistä vähentävät lääkkeet, kuten simetidiini ja ranitidiini, voivat hieman lisätä Iasibonin vaikutuksia.

Iasibonin ruuan ja juoman kanssa

Älä käytä Iasibonia ruuan tai muun juoman kuin veden kanssa. Iasibonin teho heikkenee, jos se otetaan samanaikaisesti ruoan tai muun juoman kanssa (ks. kohta 3).

Ota Iasibon-tabletit vähintään 6 tuntia kestäneen paaston jälkeen ennen ruokaa, juomaa tai muita lääkkeitä tai lisäravinteita (esim. kalsiumia sisältäviä valmisteita (maito), alumiiniumia, magnesiumia ja rautaa). Vettä voit juoda milloin tahansa. Otettuasi tabletin, odota vielä vähintään 30 minuuttia. Sen jälkeen voit nauttia päivän ensimmäisen ruoan ja juoman sekä ottaa lääkkeitä tai lisäravinteita (ks. kohta 3).

Raskaus ja imetys

Älä käytä Iasibonia, jos olet raskaana, suunnittelet raskautta tai imetät. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voit ajaa ja käyttää koneita, sillä Iasibonilla ei odoteta olevan haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Jos haluat ajaa, käyttää koneita tai työvälineitä, keskustele asiasta ensin lääkärin kanssa.

Iasibon sisältää laktoosia.

Jos lääkäri on kertonut, ettet siedä tai ettei kehosi pysty sulattamaan tiettyjä sokereita, neuvottele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Iasibonia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Ota Iasibon-tabletit vähintään 6 tuntia kestäneen paaston jälkeen ennen ruokaa, juomaa tai muita lääkkeitä tai lisäravinteita. Vettä voit juoda milloin tahansa. Älä ota tablettia runsaasti kalsiumia sisältävän veden kanssa. Vähämineraalista pullotettua vettä suositellaan käytettäväksi, jos juomaveden kalsiumpitoisuuden epäillään olevan korkea (kova vesi).

Iasibonin käytön aikana lääkäri saattaa ottaa sinusta säännöllisesti verinäytteitä. Tällä varmistetaan, että sinulle annetaan oikea määrä lääkettä.

Lääkkeen otto

On tärkeää, että otat Iasibonia oikeaan aikaan ja oikealla tavalla. Iasibon voi aiheuttaa ruokatorven ärsytystä, tulehdusta tai haavaumia.

Voit estää näitä oireita noudattamalla seuraavia ohjeita:

- Ota tabletti heti herättyäsi ennen päivän ensimmäistä ateriaa, juomaa, lääkkeitä tai lisäravinteita
- Nauti tablettien kanssa lasillinen (n. 200 ml) pelkkää vettä. Älä nauti tabletin kanssa mitään muuta kuin vettä.
- Niele tabletti kokonaisena. Älä pureskele, imeskele tai murskaa tablettia. Älä anna tabletin liueta suussa.
- Kun olet ottanut tabletin, odota vielä vähintään 30 minuuttia. Sitten voit nauttia ensimmäisen aterian ja juoman sekä ottaa lääkkeitä tai lisäravinteita.
- Ota tabletti pystyasennossa (istuen tai seisten) ja pysy pystyasennossa vielä tunnin ajan (60 minuuttia). Muuten lääke voi valua takaisin ruokatorveen.

Miten paljon lääkettä otetaan

Iasibonin tavallinen annostus on yksi tabletti päivittäin. Jos sinulla on kohtalaisia munuaisvaivoja, lääkäri saattaa pienentää annoksen yhteen tablettiin joka toinen päivä. Jos sinulla on vakavia munuaisvaivoja, lääkäri saattaa pienentää annoksen yhteen tablettiin viikossa.

Jos otat enemmän Iasibonia kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta tablettia, ota heti yhteys lääkäriin tai mene sairaalaan. Ennen lähtöä juo lasillinen maitoa. Älä yritä oksentaa. Älä asetu makuulle.

Jos unohtat ottaa lasibonia

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Jos otat tabletin joka päivä, jätä unohtamasi tabletti kokonaan väliin. Jatka seuraavana päivänä lääkkeen ottamista tavanomaiseen tapaan. Jos otat tabletin joka toinen päivä tai kerran viikossa, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Jos lopetat lasibonin käytön

Jatka lasibonin käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää, koska lääke auttaa ainoastaan, jos sitä otetaan jatkuvasti.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota heti yhteys sairaanhoitajaan tai lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä voit tarvita kiireellistä lääkinnällistä hoitoa:

Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- pahoinvointi, närästys, nielemiskipu (ruokatorventulehdus)

Melko harvinainen (saattaa esiintyä harvemmallalla kuin yhdellä potilaalla sadasta)

- vaikea-asteinen mahakipu. Tämä saattaa olla ohutsuolen alkuosan (pohjukais-suoli) vuotavan haavan tai mahalaukun tulehduksen (gastriitin) oire.

Harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

- jatkuva silmäkipu ja -tulehdus • uusi kipu, heikkous tai muutoin epämiellyttävä olo reidessä, lonkassa tai nivusissa. Tällaiset oireet saattavat olla varhaisia merkkejä mahdollisesta epätavallisesta reisiluun murtumasta.

Hyvin harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta)

- särky tai kipu suussa tai leukaluussa. Oireet saattavat olla varhaisia merkkejä vaikeasta leukaluun sairaudesta (leukaluun osteonekroosi eli leukaluun kuolio).
- kutina, kasvojen, huulien, kielen ja nielun turvotus johon liittyy hengitysvaikeudet. Sinulla saattaa olla vakava, mahdollisesti hengenvaarallinen allerginen reaktio.
- vaikea-asteiset ihoreaktiot.
- korvakipu, eritteiden vuoto korvasta, ja/tai korvatulehdus. Ne voivat olla korvan luuvaurion oireita.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- astma-kohtaus

Muita mahdollisia haittavaikutuksia

Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- vatsakipu, ruoansulatushäiriö
- matala veren kalsiumpitoisuus
- heikotus.

Melko harvinainen (saattaa esiintyä harvemmallalla kuin yhdellä potilaalla sadasta)

- rintakipu
- ihon kutina tai kihelmöinti (parestesiat)
- flunssan kaltaiset oireet, yleinen sairauden- tai kivuntunne
- suun kuivuminen, outo maku suussa tai nielemisvaikeudet
- anemia
- korkea urea- tai lisäkilpirauhashormonipitoisuus veressä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Iasibonin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä läpipainolevyssä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Iasibon sisältää

- Vaikuttava aine on ibandronihappo. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).

Muut aineet ovat:

- tabletin ydin: povidoni, mikrokiteinen selluloosa, kros-povidoni, esigelatinoitu maissitärkkelys, glyserolidibehenaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi.
- tabletin päällyste: titaanidioksidi (E171), laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (E464), makrogoli 4000

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja polyamidi/Al/PVC – alumiinifolioläpipainopakkausissa. Pakkauskoot: 3, 6, 9, 28 ja 84 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Kreikka

Valmistajat

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351

Attiki
Kreikka

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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

Česká republika
PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

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

Danmark
Bluefish Pharmaceuticals AB
Tlf: +46 8 51911600

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska
PROXIMUM d.o.o.
Tel: +385 1 30 111 28

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

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

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

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Slovenská republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.