

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibandronic Acid Accord 2 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Ibandronic Acid Accord 6 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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 (steriili konsentraatti).

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ibandronihappo 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

Ibandronihappohoitoa saaville potilaille on annettava pakkausseloste ja potilaskortti.

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 kestävässä infuusiona.

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

Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoito

Ennen ibandronihappohoitoa 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 lisääny 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.

Ibandronihapon konsentraatti liuosta varten pitää annostella 2 tunnin pituisena infuusiona laskimoon.

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

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

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 5.2):

Kreatiniinipuhdistuma (CLcr) (ml/min)	Annos/	Infusoitava määrä ¹ ja infusioaika 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.

Iäkkäät potilaat (> 65-vuotiaat)

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

Pediatriset potilaat

Ibandronihapon 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

Laskimonsisäiseen käyttöön.

Injektiopullon sisältöä käsitellään seuraavalla tavalla:

Luustoon liittyvien tapahtumien ehkäisy – lisätään 100 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta tai 100 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta ja annetaan vähintään 15 minuuttia kestävästä 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.

Ibandronic Acid Accord -infuusiokonsentraatti, liuosta varten, annetaan infuusiona laskimoon.

Ibandronic Acid Accord -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 ibandronihappohoidon 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 Ibandronic Acid Accordia 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 myyntiin 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 pehmytkudosleesioita 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, parodontaalisaireus, huonosti sopivat hammasproteesit, aiempi hammassairaus, invasiiviset hammaskäsittelyt, kuten hampaanpoisto.

Kaikkia potilaita on rohkaistava ylläpitämään hyvää suuhygieniaa, käymään säännöllisissä hammastarkastuksissa ja ilmoittamaan välittömästi mahdollisista suuoireista, kuten hampaan liikkumisesta, kivusta tai turvotuksesta tai parantumattomista haavaumista tai eritevuodosta, ibandronihappohoidon aikana. Hoidon aikaisia invasiivisia hammaskäsittelyjä saa tehdä vain huolellisen harkinnan jälkeen, ja niiden tekemistä on vältettävä lähellä ibandronihapon antoa.

Jos potilaalle kehitty leukaluun osteonekroosi, hoitosuunnitelma on tehtävä tiiviissä yhteistyössä hoitavan lääkärin ja leukaluun osteonekroosiin erikoistuneen hammaslääkärin tai suukirurgin kanssa. Ibandronihappohoidon keskeyttämistä tilapäisesti on harkittava, kunnes sairaus paranee ja riskitekijät ovat mahdollisuuksien mukaan vähentyneet.

Ulomman korvakäytävän osteonekroosi

Ulomman korvakäytävän osteonekroosia on raportoitu bifosfonaattien käytön yhteydessä, pääasiassa pitkäaikaiseen käyttöön liittyen. Ulomman korvakäytävän osteonekroosin riskitekijöitä ovat mm. steroidien käyttö ja kemoterapia sekä paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai vamma. Ulomman korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on otettava huomioon hoidettaessa bifosfonaatteja saavia potilaita, joilla on korvaoireita, kuten krooninen korvainfektio.

Epätuypilliset reisiluun murtumat

Epätuypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoidoa 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 traumausten 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 bisfosfonaattihoidoa 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 keskeyttämispäätöksen 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 ibandronihappohoidon aikana. Kuitenkin potilaiden munuaisten toiminnan ja seerumin kalsium-, fosfaatti- ja magnesiumarvojen seuranta suositellaan ibandronihappohoidon 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.

Potilaat, joiden yliherkkyys muille biofosfonaateille on tiedossa

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä muille biofosfonaateille.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo tätä lääkeainetta sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia, eli se on käytännöllisesti katsoen natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eliminoitumiseen liittyviä yhteisvaikutuksia ei pidetä todennäköisinä, koska ibandronihappo ei estä tärkeimpiä ihmisen maksan P450-isoentsyymejä eikä sen ole osoitettu indusoivan maksan sytokromi P450 -järjestelmää rotilla (ks. kohta 5.2). Ibandronihappo eliminoituu ainoastaan munuaisten kautta eikä se läpikäy biotransformaatiota.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti bisfosfonaatteja ja aminoglykosidejä, 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 ibandronihappoa ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ibandronihappo äidinmaitoon. Imettävien rottien maidossa esiintyi ibandronihappoa pieninä pitoisuuksina laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Ibandronihappoa 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 ibandronihapolla ei ole mitään tai on vain mitätöntä vaikutusta 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 ehkäisyyn potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja liittyi 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 ibandronihapon annoksella 2 mg tai 4 mg; Luustoon liittyvien tapahtumien ehkäisy potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja: 152 potilasta, joita hoidettiin ibandronihapon annoksella 6 mg) sekä makkinoilletulon 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 raportoitiin annettaessa ibandronihappoa laskimoon

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	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†, bronkospasmi†, angioedeema†, anafylaktinen reaktio/sokki*†	Astman paheneminen
Umpieritys		Lisäkilpirauhasen häiriö				
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus		Hypokalsemia**	Hypofosfatemia			
Psyykkiset häiriöt			Unihäiriöt, ahdistuneisuus, tunnetilojen epävakaisuus			
Hermosto		Päänsärky, huimaus, makuaistin häiriö (makuaistin vääristyminen)	Aivoverenkiertohäiriö, hermojuurivaurio, muistamattomuus, migreeni, hermosärky, hypertonia, hyperestesia, parestesia suun ympärillä, parosmia			
Simät		Kaihi		Silmätulehdus†**		
Kuulo ja tasapainoelin			Kuurous			
Sydän		Haarakatkos	Sydänlihaksen iskemia, sydämen ja verisuoniston häiriö, sydämentykytykset			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nielutulehdus	Keuhkoedeema, hengityksen vinkuminen			

Ruoansulatuselimistö		Ripuli, oksentelu, dyspepsia, maha-suolikanavan kipi, 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, niveliin liittyvä häiriö, luustokipu		Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat†	Leukaluun osteonekroosi†* *, ulkoisen korvakäytävän osteonekroosi (bifosfonaattiluo-kan haittavaikutus)†	
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 fosfaasin pitoisuus suurentunut, painon lasku			
Vammat ja myrkytykset			Vamma, kipu injektiokohdassa			

** Ks. lisätietoa alla

† Havaittu markkinoilletulon jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypokalsemia

Munuaisten kalsiumerityksen vähenemiseen liittyy seerumin fosfaattiarvojen laskua, joka ei vaadi hoitotoimenpiteitä. Seerumin kalsiumpitoisuus saattaa laskea hypokalsemisiin 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 osteonekroosia on raportoitu, pääasiassa syöpäpotilailla, jotka ovat saaneet luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten ibandronihappoa (ks. kohta 4.4). Leukaluun osteonekroosia on raportoitu myös ibandronihapon myyntiin 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Toistaiseksi ei ole raportoitu ibandronihappo-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 lääkevalmisteet, bisfosfonaatit, ATC-koodi: M05BA06

Vaikutusmekanismi

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 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 vähenemisenä.

Kuvassa esitettyjä 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.

Ibandronihapon annos	Potilaat, joilla aikaansaatiin vaste, %	90%:n luottamusväli
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 valmisteella on annoksesta riippuva luun osteolyysia 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 tulomuuttaja, 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 SMPR-luvulla mitattuja luustoon liittyviä tapahtumia merkitsevästi tehokkaammin kuin plasebo ($p = 0,004$). Ibandronihapon 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 luustometastasoitua)

	Kaikki luustoon liittyvät tapahtumat		
	Plasebo n = 158	Ibandronihappoa 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 vastemuuttajat tehon arvioinnissa

Luukipua mittaava pisteluku parani 6 mg:n laskimonsisäisellä ibandronihappoannoksella 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	Ibandronihappoa 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.

Ibandronihappoa saaneilla potilailla luun resorption 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

Ibandronihapon 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 % verenkierron 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 määrittymenetelmän 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 luustometastasointia.

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 postmenopausaalisilla naisilla) vastaa 50–60 % kokonaispuhdistumasta ja on yhteydessä kreatiniinipuhdistumaan. Lasketun kokonaispuhdistuman ja munuaispuhdistuman välisen eron katsotaan heijastavan luuhun imeytyvää osuutta.

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 rotalla.

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 vapaaehtoihin. 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 vapaaehtoihin (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. Keski vaikeaa (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).

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-analyysissä 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)

Ibandronihapon 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 kaneille laskimoon. Rotilla tehdyissä oraalisisä lisäntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa vaikutukset hedelmällisyyteen koostuivat implantaatiota edeltävien menetysten (preimplantation loss) lisääntymisistä, 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 miesten hedelmällisyyttä päiväannoksella 1 mg/kg ja naisten hedelmällisyyttä päiväannoksella 1,2 mg/kg. Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuuskokeissa ibandronihapon haittavaikutukset olivat tämän lääkevalmisteryhmän (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

Natriumasetaattitrihydraatti

Jäätikka

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Ibandronic Acid Accord -infuusiokonsentraattia ei pidä sekoittaa kalsiumpitoisiin liuoksiin.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Laimennettu liuos:

0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen (9 mg/ml) tai 5-prosenttiseen glukoosiin laimennettu valmiste säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 36 tuntia 25 °C:ssa ja 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu infuusioneste on käytettävä välittömästi. Jos laimennosta ei käytetä heti, säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä 24 tunnin säilytysaikaa 2–8 °C:ssa saa ylittää paitsi, jos laimentaminen on tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Katso laimennetun valmisteiden säilytysohjeet kohdasta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyypin I lasinen 6 ml:n injektiopullo, jossa on etyleeni-tetrafluoroetyleeni-/kumitulppa, alumiinisuljin ja violetti repäisykorkki. Pakkaus sisältää yhden injektiopullon, jossa on 2 ml konsentraattia. Tyypin I lasinen 6 ml:n injektiopullo, jossa on etyleeni-tetrafluoroetyleeni-/kumitulppa, alumiinisuljin ja vaaleanpunainen repäisykorkki. Pakkaus sisältää 1, 5 tai 10 injektiopulloa, joissa on 6 ml konsentraattia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä :19. marraskuuta 2012
Viimeisin myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 18. syyskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibandronic Acid Accord 3 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 3 ml injektioneustettä, sisältää 3 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).

Yksi millilitra liuosta sisältää 1 mg ibandronihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio).

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Osteoporoosin hoito postmenopausaalisilla naisilla, joilla on kohonnut murtumariski (ks. kohta 5.1). Nikamamurtumien riskin on osoitettu vähentyvän. Tehoa ei ole osoitettu reisiluun kaulan murtumisissa.

4.2 Annostus ja antotapa

Ibandronihappohoitoa saaville potilaille on annettava pakkausseoste ja potilaskortti.

Hoitavan lääkärin tulee olla perehtynyt syövän hoitoon.

Annostus

Ibandronihapon suositeltu annos on 3 mg injektiona laskimoon 15–30 sekunnin kuluessa kolmen kuukauden välein.

Potilaille on annettava kalsium- ja D-vitamiinilisä (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.5).

Jos annos jää väliin, injektio on annettava niin pian kuin se on järjestettävissä. Seuraavat injektiot on ajoitettava tämän jälkeen aina 3 kuukauden päähän edellisestä injektioista.

Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoa osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Yksittäisen potilaan ibandronihappohoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti uudelleen hoidosta saatavien hyötyjen ja siitä mahdollisesti aiheutuvien riskien perusteella etenkin, jos hoito on jatkunut 5 vuotta tai kauemmin.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Ibandronihappoinjektion käyttöä ei suositella potilaille, joiden seerumin kreatiniiniarvo on yli 200 µmol/l (2,3 mg/dl) tai (mitattu tai arvioitu) kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, koska kliinistä tutkimustietoa näiden potilaiden hoidosta on niukasti (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2).

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa, jossa seerumin kreatiniiniarvo on enintään 200 µmol/l (2,3 mg/dl) tai (mitattu tai arvioitu) kreatiniinipuhdistuma on vähintään 30 ml/min.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

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

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää ibandronihappoa alle 18-vuotiaille lapsille. Ibandronihappoa ei ole tutkittu tällä potilasryhmällä (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Laskimoon 15–30 sekunnin kestoisena injektiona kolmen kuukauden välein.

Laskimonsisäistä antoreittiä on ehdottomasti noudatettava (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Hypokalsemia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Virheellinen annostelu

On huolehdittava tarkoin siitä, ettei ibandronihappoinjektiota anneta valtimoon eikä laskimoa ympäröiviin kudoksiin, missä se voi aiheuttaa kudosisäilytyksiä.

Hypokalsemia

Kuten muutkin laskimoon annosteltavat bisfosfonaatit, myös ibandronihappo voi aiheuttaa hetkellisen seerumin kalsiumarvojen laskun.

Hypokalsemia pitää korjata ennen kuin ibandronihappoinjektiohoito aloitetaan. Muut luuston ja kivennäisaineiden aineenvaihduntahäiriöt pitää myös hoitaa tehokkaasti ennen ibandronihappoinjektiohoidon aloittamista.

Kaikkien potilaiden on saatava riittävä kalsium- ja D-vitamiinilisä.

Anafylaktinen reaktio/sokki

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on jokin muu samanaikainen sairaus tai potilas käyttää lääkevalmisteita, jotka voivat vaikuttaa haitallisesti munuaisiin, hänen tilaansa on seurattava hoidon aikana säännöllisesti hyvää kliinistä menettelytapaa noudattaen.

Vähäisestä kliinisestä kokemuksesta johtuen ibandronihappoinjektioita ei suositella potilaille, joiden seerumin kreatiniiniarvo on yli 200 µmol/l (2,3 mg/dl) tai (mitattu tai arvioitu) kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min (ks. kohta 4.2 ja kohta 5.2).

Sydämen vajaatoiminta

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

Leukaluun osteonekroosi

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

Hoidon tai uuden hoitajakson 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, parodontaalisairaus, huonosti sopivat hammasproteesit, aiempi hammassairaus, invasiiviset hammaskäsittelyt, kuten hampaanpoisto.

Kaikkia potilaita on rohkaistava ylläpitämään hyvää suuhygieniaa, käymään säännöllisissä hammastarkastuksissa ja ilmoittamaan välittömästi mahdollisista suuoireista, kuten hampaan liikkumisesta, kivusta tai turvotuksesta tai parantumattomista haavaumista tai eritevuodosta, ibandronihappohoidon aikana. Hoidon aikaisia invasiivisia hammaskäsittelyjä saa tehdä vain huolellisen harkinnan jälkeen, ja niiden tekemistä on vältettävä lähellä ibandronihapon antoa.

Jos potilaalle kehitty leukaluun osteonekroosi, hoitosuunnitelma on tehtävä tiiviissä yhteistyössä hoitavan lääkärin ja leukaluun osteonekroosiin erikoistuneen hammaslääkärin tai suukirurgin kanssa. Ibandronihappohoidon keskeyttämistä tilapäisesti on harkittava, kunnes sairaus paranee ja riskitekijät ovat mahdollisuuksien mukaan vähentyneet.

Ulomman korvakäytävän osteonekroosi

Ulomman korvakäytävän osteonekroosia on raportoitu bifosfonaattien käytön yhteydessä, pääasiassa pitkäaikaiseen käyttöön liittyen. Ulomman korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat mm. steroidien käyttö ja kemoterapia sekä paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai vamma. Ulomman korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on otettava huomioon hoidettaessa bifosfonaatteja saavia potilaita, joilla on korvaoireita, kuten krooninen korvainfektio.

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 traumausten 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

molemmipuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoiton keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämiss päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon.

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Ibandronihappoinjektio on olennaisesti 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

4.6 Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ibandronihappo on tarkoitettu vain postmenopausaalisisille naisille eivätkä hedelmällisessä iässä olevat naiset saa käyttää sitä.

Ibandronihapon käytöstä raskauden aikana ei ole olemassa riittävästi tietoja. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet jonkinasteista lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisillä ei tunneta.

Ibandronihappoa ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ibandronihappo äidinmaitoon. Imettävillä rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että ibandronihappoa löytyy maidosta vähäisiä määriä laskimonsisäisen annon jälkeen. Ibandronihappoa ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ibandronihapon vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Ibandronihappo heikensi rottien hedelmällisyyttä oraalisisissa lisääntymistutkimuksissa. 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 Ibandronihapolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vakavimpia raportoituja haittavaikutuksia ovat anafylaktinen reaktio/sokki, reisiluun epätyypilliset murtumat, leukaluun osteonekroosi ja silmätulehdus (ks. kohta Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus ja kohta 4.4). Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat nivelsärky ja influenssan kaltaiset oireet. Näitä oireita havaittiin yleensä ensimmäisen annoksen yhteydessä ja ne olivat yleensä lyhytkestoisia ja voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia ja hävisivät hoitoa jatkettaessa ilman erityisiä hoitotoimenpiteitä (ks. kappale ”influenssan kaltainen sairaus”).

Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Taulukossa 1 on lueteltu kaikki tiedossa olevat haittavaikutukset. Suun kautta annetun ibandronihapon 2,5 mg:n päiväannoksen turvallisuutta tutkittiin 1251 potilaalla, joita hoidettiin neljässä kliinisessä

plasebokontrolloidussa tutkimuksessa. Näistä potilaista suurin osa oli mukana kolmivuotisessa murtumia selvittäneessä avaintutkimuksessa (MF 4411).

Osteoporoosia sairastavilla postmenopausaalisilla naisilla tehdyssä kaksivuotisessa avaintutkimuksessa (BM16550) kolmen kuukauden välein laskimoon annettujen 3 mg:n ibandronihappoinjektioiden ja suun kautta otettujen 2,5 mg:n päivittäisten ibandronihappoannosten yleinen turvallisuus oli sama. Haittavaikutuksia kokeneiden potilaiden osuus oli yhden ja kahden vuoden käytön jälkeen 26,0 % ja 28,6 %, kun ibandronihappoa annettiin 3 mg:n injektioina kolmen kuukauden välein. Haittavaikutukset olivat pääasiassa lieviä tai kohtalaisia. Useimmat haittavaikutukset eivät vaatineet hoidon keskeyttämistä.

Alla luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Yleisyydsuokituksessa 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 yleisyydsuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset, joita esiintyi postmenopausaalisilla osteoporoosipotilailla, jotka faasin III tutkimuksissa BM16550 ja MF4411 tai markkinoilletulon jälkeen saivat 3 mg:n ibandronihappoinjektion kerran kolmessa kuukaudessa tai ibandronihappoa 2,5 mg päivässä.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä		Astman paheneminen	Yliherkkyysreaktio	Anafylaktinen reaktio/sokki*†
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus		hypokalsemia†		
Hermosto	Päänsärky			
Silmät			Silmätulehdus *†	
Verisuonisto		Laskimotulehdus/ laskimontukkotulehdus		
Ruoansulatuselimistö	Gastriitti, dyspepsia, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, ummetus			
Iho ja ihonalainen kudosis	Kutina		Angioedeema, kasvojen turvotus/edeema, urtikaria	Stevens-Johnsonin oireyhtymä†, erythema multiforme†, rakkulainen dermatiitti†
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Nivelsärky, lihaskipu, tuki- ja liikuntaelinten kipu, selkäkipu	Luukipu	Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat †	Leukaluun osteonekroosi *†, ulkoisen korvakäytävän osteonekroosi (bifosfonaattiluokan haittavaikutus)†
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Influenssan kaltainen sairaus*, uupumus	Reaktio pistoskohdassa, astenia		

* Katso lisätietoa alla

† Havaittu markkinoilletulon jälkeen.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Influenssan kaltainen sairaus

Influenssan kaltaisena sairautena raportoitiin akuutin vaiheen reaktioita tai oireita kuten lihaskipua, nivelsärkyä, kuumetta, vilunväristyksiä, väsymystä, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta ja luukipua.

Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroosia on raportoitu, pääasiassa syöpäpotilailla, jotka ovat saaneet luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten ibandronihappoa (ks. kohta 4.4). Leukaluun osteonekroosia on raportoitu myös ibandronihapon myyntiin 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

Ibandronihappoinjektion yliannostuksen hoidosta ei ole olemassa mitään erityisiä tietoja.

Samaan lääkeaineryhmään kuuluvista muista lääkeaineista saatujen tietojen perusteella voidaan olettaa, että laskimoon annettu yliannos voi aiheuttaa hypokalsemiaa, hypofosfataemiaa ja hypomagnesemiaa. Kliinisesti merkittävä seerumin kalsium-, fosfori- ja magnesiumpitoisuuden lasku tulisi korjata antamalla vastaavasti kalsiumglukonaattia, kaliumia tai natriumfosfaattia ja magnesiumsulfaattia laskimonsisäisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Ibandronihappo on erittäin potentti bisfosfonaatti, joka kuuluu typeä sisältävien bisfosfonaattiyhdisteiden ryhmään. Näiden vaikutus kohdistuu selektiivisesti luustoon ja erityisesti osteoklastien toiminnan estämiseen vaikuttamatta suoraan luun muodostumiseen. Ibandronihappo ei häiritse osteoklastien muodostumista prekursorisoluista. Se saa aikaan luumassan nettolisäystä ja vähentää murtumien esiintymistiheyttä alentamalla kiihtynyttä luun vaihtumisnopeutta postmenopausaalisilla naisilla kohti premenopausaalista tasoa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ibandronihapon farmakodynaaminen vaikutus on luun resorption esto. Ibandronihappo estää sukurauhastoiminnan lakkauttamisella, retinoideilla sekä kasvaimilla tai kasvainuutteilla kokeellisesti

aiheutetun luun tuhoutumisen *in vivo*. Nuorilla, nopeasti kasvavilla rotilla myös endogeeninen luun resorptio estyy, jolloin normaali luumassa lisääntyy suhteessa verrokkeihin.

Eläinmallit vahvistavat, että ibandronihappo on erittäin potenti osteoklastien aktiivisuuden estäjä. Kasvavilla rotilla ei havaittu heikentynyttä mineralisaatiota edes annoksilla, jotka olivat yli 5000-kertaisia osteoporoosin hoidossa käytettyihin annoksiin verrattuna.

Sekä päivittäin että jaksottaisesti annosteltaessa (pitkitetty lääkkeetön jakso) pitkäaikaisessa käytössä rotilla, koirilla ja apinoilla muodostunut uudisluu oli laadultaan normaalia ja luun mekaaninen lujuus säilyi tai lisääntyi jopa toksisia annoksia käytettäessä. Ihmisillä ibandronihapon murtumia estävä teho osoitettiin kliinisessä tutkimuksessa (MF 4411) sekä ibandronihapon päivittäisen että jaksottaisen (9–10 viikon lääkkeetön jakso) annostelun yhteydessä.

Eläinmalleissa ibandronihappo aiheutti annoksesta riippuvaisia, luun resorption estymistä osoittavia biokemiallisia muutoksia, mukaan lukien luun kollageenin hajoamista osoittavien biokemiallisten merkkiaineiden, kuten deoksyrydinoliinin ja tyypin I kollageenin ristosidoksia sisältävien N-telopeptidien (NTX), pitoisuuksien laskua virtsassa.

Postmenopausaalisten naisten hoidossa käytetyt päivittäiset ja jaksottaiset (9–10 viikon lääkkeetön jakso vuosineljännestä kohti) suun kautta otetut ibandronihappoannokset samoin kuin myös laskimoon annetut annokset aiheuttivat biokemiallisia muutoksia, jotka viittaavat annoksesta riippuvaan luun resorptiota estävää vaikutukseen.

Laskimoon annetut ibandronihappoinjektiot pienensivät tyypin I kollageenin alfa-ketjun C-telopeptidin (CTX) pitoisuutta seerumissa 3–7 vuorokauden kuluessa hoidon alkamisesta ja osteokalsiinin pitoisuutta 3 kuukauden kuluessa.

Hoidon lopettamisen jälkeen arvot palautuvat hoitoa edeltäneelle patologiselle tasolle, mikä on osoitus postmenopausaaliseen osteoporoosiin liittyvästä lisääntyneestä luun resorptiosta.

Postmenopausaalisille naisille tehtiin luubiopsianäytteiden histologinen analyysi, kun he olivat saaneet kahden ja kolmen vuoden ajan ibandronihappoa 2,5 mg päivässä suun kautta ja enintään 1 mg jaksottaisina annoksina laskimoon 3 kuukauden välein, ja tulokset osoittivat, että luu oli laadultaan normaalia eikä mineralisaatiohäiriöön viittaavia merkkejä havaittu. Luun aineenvaihdunnan odotettu hidastuminen, laadullisesti normaali luu ja mineralisaatiohäiriöiden puuttuminen havaittiin myös 3 mg:n ibandronihappoinjektioita käytettäessä kahden vuoden hoidon jälkeen.

Kliininen teho

Itsenäiset riskitekijät, esim. matala luun mineraalitiheys, ikä, aikaisempi murtumien esiintyvyys, murtumien esiintyvyys suvussa, nopea luun aineenvaihdunta ja alhainen BMI, on huomioitava määriteltäessä kenellä naisista on kohonnut osteoporoottisten murtumien riski.

Ibandronihappo 3 mg:n injektioina 3 kuukauden välein

Luun mineraalitiheys (BMD)

Kaksivuotisessa satunnaistetussa monikeskus-kaksoissokkovertailussa ("non-inferiority study") (BM16550) 3 kuukauden välein laskimoon annetut 3 mg:n ibandronihappoinjektiot todettiin vähintään yhtä tehokkaiksi kuin ibandronihapon suun kautta otetut 2,5 mg:n päiväannokset osteoporoosia sairastavien (lannerangan BMD oli 2,5 SD (T-score) luun huipputiheyttä pienempi) postmenopausaalisten naisten aineistossa (1 386 naista, ikäjakauma 55–80 vuotta). Tämä osoitettiin sekä primaarisessa analyysissä vuoden kuluttua että varmistusanalyysissä kahden vuoden kuluttua (päätetapahtuma) (taulukko 2).

Tutkimuksen BM16550 yhden vuoden tuloksista tehty primaarinen analyysi ja kahden vuoden kuluttua tehty varmistusanalyysi osoittivat 3 mg:n injektioina 3 kuukauden välein annetun hoidon ja suun kautta 2,5 mg:n päivittäisinä annoksina annetun hoidon yhdenvertaisuuden ("non-inferiority"),

kun tehon mittarina oli BMD:n suureneminen (keskiarvo) lannerangan, koko lonkan, reisiluun kaulan ja trokanterin alueella (taulukko 2).

Taulukko 2: Lannerangan, koko lonkan, reisiluun kaulan ja trokanterin BMD:n suhteellinen muutos (keskiarvo) lähtötasosta yhden vuoden (primaarinen analyysi) ja kahden vuoden hoidon jälkeen (perprotocol-populaatio) tutkimuksessa BM 16550.

	1 vuoden tulokset tutkimuksesta BM 16550		2 vuoden tulokset tutkimuksesta BM 16550	
Suhteelliset muutokset (keskiarvo) lähtötasosta, % [95 %:n luottamusväli]	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 377)	Ibandronihappo 3 mg:n injektioina 3 kuukauden välein (n = 365)	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 334)	Ibandronihappo 3 mg:n injektioina 3 kuukauden välein (n = 334)
Lannerangan, L2-L4, BMD	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
Koko lonkan BMD	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]
Reisiluun kaulan BMD	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
Trokanterin BMD	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

Lisäksi prospektiivisesti suunnitelluissa yhden ja kahden vuoden analyyseissä 3 mg:n ibandronihappoinjektiot 3 kuukauden välein todettiin tehokkaammiksi kuin suun kautta annetut 2,5 mg:n päivittäiset ibandronihappoannokset, kun kriteerinä oli lannerangan BMD:n suureneminen ($p < 0,001$ vuoden kuluttua ja $p < 0,001$ kahden vuoden kuluttua).

Lannerangan BMD oli suurentunut tai pysynyt muuttumattomana (hoitovaste) yhden vuoden hoidon jälkeen 92,1 prosentilla potilaista, jotka saivat 3 mg:n injektioita 3 kuukauden välein, ja 84,9 prosentilla potilaista, jotka saivat päivittäin 2,5 mg:n annoksia suun kautta ($p = 0,002$). Kahden vuoden hoidon jälkeen lannerangan BMD oli suurentunut tai pysynyt muuttumattomana 92,8 prosentilla 3 mg:n injektioita saaneista ja 84,7 prosentilla 2,5 mg:n annoksia suun kautta saaneista potilaista ($p = 0,001$).

Koko lonkan BMD:n osalta hoitovasteen oli saavuttanut vuoden kuluttua 82,3 prosenttia potilaista, jotka saivat 3 mg:n injektioita 3 kuukauden välein, ja 75,1 prosenttia potilaista, jotka saivat 2,5 mg päivittäin suun kautta ($p = 0,02$). Kahden vuoden hoidon jälkeen koko lonkan BMD oli suurentunut tai pysynyt muuttumattomana 85,6 prosentilla 3 mg:n injektioita saaneista ja 77,0 prosentilla 2,5 mg:n annoksia suun kautta saaneista potilaista ($p = 0,004$).

Niiden potilaiden osuus, joilla sekä lannerangan että koko lonkan BMD oli suurentunut tai pysynyt muuttumattomana vuoden kestäneen hoidon jälkeen, oli 76,2 % ryhmässä, joka sai 3 mg:n injektioita 3 kuukauden välein, ja 67,2 % ryhmässä, joka sai 2,5 mg:n päivittäisiä annoksia suun kautta ($p = 0,007$). Kahden vuoden kuluttua tämän kriteerin täytti 80,1 % ryhmästä, joka sai 3 mg:n injektioita 3 kuukauden välein, ja 68,8 % ryhmästä, joka sai 2,5 mg:n annoksia päivittäin ($p = 0,001$).

Luun aineenvaihduntaa kuvaavat biokemialliset merkkiaineet

Seerumin CTX-pitoisuuksien kliinisesti merkittävää vähenemistä havaittiin kaikkina mittausajankohtina. Mediaanin suhteellinen muutos lähtötasosta oli 12 kuukauden kuluttua $-58,6\%$, kun annettiin 3 mg injektioina laskimoon 3 kuukauden välein, ja $-62,6\%$, kun annettiin 2,5 mg päivittäin suun kautta. Lisäksi hoitovaste ($\geq 50\%$ lasku lähtötasosta) saavutettiin 64,8 prosentilla potilaista, jotka saivat 3 mg:n injektioita 3 kuukauden välein, ja 64,9 prosentilla potilaista, jotka saivat 2,5 mg päivittäin suun kautta. Seerumin CTX-arvon lasku säilyi koko 2 vuoden jakson ajan yli puolella hoitovasteen saavuttaneista potilaista molemmissa hoitoryhmissä.

Tutkimuksen BM 16550 tulosten perusteella voidaan olettaa, että ibandronihappo ehkäisee murtumia vähintään yhtä tehokkaasti, kun se annetaan 3 mg:n injektioina laskimoon 3 kuukauden välein, kuin jos ibandronihappoa otetaan 2,5 mg:n päivittäisinä annoksina suun kautta.

Ibandronihappo 2,5 mg päivässä tabletteina

Alustavassa kolme vuotta kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa murtumien estotutkimuksessa (MF 4411) havaittiin tilastollisesti merkitsevä ja lääketieteellisesti merkityksellinen väheneminen uusien nikamaluhistumien ja kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuudessa (taulukko 3). Tässä tutkimuksessa käytettiin ibandronihapon suun kautta otettavaa annosta, 2,5 mg päivässä ja tutkimushoitona jaksottain 20 mg. Ibandronihappo otettiin 60 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ruoka- tai juoma-annosta (lääkkeen oton jälkeinen paasto). Tutkimukseen otettiin mukaan 55-80-vuotiaita naisia, joiden menopaussista oli ainakin viisi vuotta ja joilla lannerangan BMD oli 2-5 SD:tä alle premenopausaalisen keskiarvon (T-score) ainakin yhdessä nikamassa [L1-L4]. Lisäksi sisäänottokriteerinä oli 1-4 nikamamurtuman esiintyminen. Kaikki potilaat saivat 500 mg kalsiumia ja 400 IU:ta D-vitamiinia päivittäin. Tehoa tutkittiin 2928 potilaalla. Ibandronihapolla (2,5 mg päivässä) saavutettiin tilastollisesti merkitsevä ja lääketieteellisesti merkitsevä väheneminen uusien nikamamurtumien ilmaantuvuudessa. Tämä annostus vähensi uusien, radiologisesti todettujen nikamamurtumien esiintymistä 62 % (p = 0,0001) kolme vuotta kestäneen tutkimuksen aikana. Kahden vuoden hoidon jälkeen suhteellinen riski oli vähentynyt 61 % (p = 0,0006). Yhden vuoden hoidon jälkeen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (p = 0,056). Murtumia estävä vaikutus säilyi koko tutkimuksen ajan eikä tehon heikkenemisestä havaittu merkkejä.

Kliiniset nikamamurtumat vähenivät myös merkittävästi eli 49 % kolmen vuoden hoidon jälkeen (p = 0,011). Ibandronihapon voimakasta vaikutusta nikamamurtumien ehkäisyyn heijastaa myös se, että potilaan pituuden menetys väheni tilastollisesti merkitsevästi plaseboon verrattuna (p < 0,0001).

Taulukko 3. Tulokset kolmen vuoden tutkimuksesta, jossa selvitettiin murtumia (MF 4411) (% , 95 %:n luottamusväli)

	Plasebo (n = 974)	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 977)
Uusien nikamaluhistumien suhteellisen riskin väheneminen		62 % (40,9; 75,1)
Uusien nikamaluhistumien ilmaantuvuus	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Kliinisten nikamamurtumien suhteellisen riskin väheneminen		49 % (14,03; 69,49)
Kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuus	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
Mineraalitiheys (BMD) – lannerangasta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
Mineraalitiheys (BMD) – koko lonkan alueesta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Ibandronihapon tehoa tutkittiin lisäksi tekemällä subpopulaatioanalyysi potilasjoukolla, jonka lähtötason lannerangan BMD:n T-score oli alle -2,5 (taulukko 4). Nikamamurtumien riskin väheneminen tässä ryhmässä oli hyvin yhdenmukaista koko potilasjoukon tulosten kanssa.

Taulukko 4. Tulokset murtumia selvittävästä kolmen vuoden tutkimuksesta (MF 4411) (% , 95 %:n luottamusväli) potilailla, joilla lähtötason lannerangan BMD:n T-score oli alle -2,5

	Plasebo (n = 587)	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 575)
Uusien nikamalahistumien suhteellisen riskin väheneminen		59 % (34,5; 74,3)
Uusien nikamalahistumien ilmaantuvuus	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Kliinisten nikamamurtumien suhteellisen riskin väheneminen		50 % (9,49; 71,91)
Kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuus	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
Mineraalitiheys (BMD) – lannerangasta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
Mineraalitiheys (BMD) – koko lonkan alueesta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

Huomioitaessa tutkimuksen MF4411 koko potilasjoukko nikaman ulkopuolisten murtumien vähentymistä ei havaittu. Kuitenkin päivittäin otettava ibandronihappo oli tehokas korkean riskin potilaiden alaryhmässä (reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-pisteystys < -3.0), jossa nikaman ulkopuolisten murtumien riski väheni 69 %.

Päivittäinen suun kautta annettu hoito 2,5 mg:n ibandronihapotableteilla sai aikaan BMD:n enenevän lisääntymisen sekä nikamissa että luuston muissa osissa.

Lannerangan BMD lisääntyi kolmessa vuodessa 5,3 % verrattuna plaseboon ja 6,5 % verrattuna lähtötasoon. Mineraalitiheyden lisäykset lonkassa verrattuna lähtötasoon olivat seuraavat: reisiluun kaulan alue 2,8 %, koko lonkan alue 3,4 % ja trokanterialue 5,5 %.

Luun vaihduntaa kuvaavien biokemiallisten merkkiaineiden (kuten virtsan CTX ja seerumin osteokalsiini) pitoisuudet vähenivät odotetusti menopaussia edeltävälle tasolle ja maksimaalinen esto saavutettiin 3-6 kuukauden kuluessa, kun ibandronihappoa annettiin 2,5 mg päivässä.

Luun resorptiota kuvaavissa biokemiallisissa merkkiaineissa havaittiin kliinisesti merkittävä väheneminen (50 %) jo yhden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta käytettäessä ibandronihapon annosta 2,5 mg.

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

Ibandronihappoa ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla, joten teho- ja turvallisuustietoa ei ole saatavana tälle potilasryhmälle.

5.2 Farmakokinetiikka

Useissa eläimillä ja ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että ibandronihapon primääriset farmakologiset vaikutukset luuhun eivät ole suoraan verrannollisia sen pitoisuuteen plasmassa.

Ibandronihapon pitoisuus plasmassa suurenee annoksesta riippuvasti 0,5–6 mg:n laskimonsisäisen annoksen jälkeen.

Imeytyminen

Ei oleellinen.

Jakautuminen

Ibandronihappo sitoutuu nopeasti luuhun tai erittyy virtsaan alkuvaiheen systeemisen altistuksen jälkeen. Loppuvaiheen jakautumistilavuus ihmisillä on ainakin 90 l ja luuhun sitoutuva osuus on arviolta noin 40–50 % verenkierrossa olevasta annoksesta. Ibandronihappo sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin noin 85–87 %:isesti (määritettynä *in vitro* terapeuttisilla ibandronihapon pitoisuuksilla) ja tämän vuoksi mahdollisuus muiden lääkevalmisteiden välisiin interaktioihin syrjäyttämisen seurauksena on vähäinen.

Biotransformaatio

Ei ole olemassa näyttöä siitä, että ibandronihappo metaboloituu eläimillä tai ihmisillä.

Eliminaatio

Ibandronihappo poistuu verenkierrosta absorboitumalla luuhun (tämän osuudeksi on arvioitu 40–50 % menopaussin ohittaneilla naisilla), ja loppu eliminoituu muuttumattomana munuaisten kautta.

Havaittu puoliintumisaika vaihtelee suuresti, loppuvaiheen puoliintumisaika on yleensä 10–72 tuntia. Todellinen loppuvaiheen puoliintumisaika on todennäköisesti olennaisesti pidempi kuten muillakin bisfosfonaateilla, koska laskennalliset arvot riippuvat suurelta osin tutkimuksen kestosta, käytetystä annoksesta sekä määrityksen herkkyydestä. Alussa havaittu plasmapitoisuus laskee nopeasti ja saavuttaa 10 % huippupitoisuudesta kolmen tunnin sisällä laskimonsisäisen tai kahdeksan tunnin sisällä suun kautta otetun annoksen jälkeen.

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 erittymisessä (ks. kohta 4.5). Ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450 -isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450-järjestelmää rotilla.

Farmakokinetiikka erityistapauksissa

Sukupuoli

Ibandronihapon farmakokinetiikka on samanlainen miehillä ja naisilla.

Rotu

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Ibandronihapon munuaispuhdistuma eriaisteisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on suoraan verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan (CL_{Cr}).

Annosta ei tarvitse säätää potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma \geq 30 ml/min).

Annettaessa suun kautta 10 mg ibandronihappoa päivittäin 21 vuorokauden ajan vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) kärsiville henkilöille pitoisuudet plasmassa olivat 2–3 kertaa korkeammat kuin niillä, joilla munuaisten toiminta oli normaali ja ibandronihapon kokonaispuhdistuma oli 44 ml/min. Annettaessa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille laskimonsisäisesti 0,5 mg ibandronihappoa kokonaispuhdistuma, munuaispuhdistuma ja muu

kuin munuaisten kautta tapahtuva puhdistuma laskivat vastaavasti 67 %, 77 % ja 50 %. Kuitenkaan siedettävyyttä ei vähentynyt altistuksen kasvaessa. Rajallisesta kliinisestä kokemuksesta johtuen ibandronihappoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.4). Ibandronihapon farmakokinetiikkaa on tutkittu loppuvaiheen munuaissairauden yhteydessä vain muutamilla hemodialyysipotilailla, joten ibandronihapon farmakokinetiikkaa ei tunneta potilailla, joiden hoidossa ei käytetä hemodialyysiä. Koska tutkimustietoa on niukasti, ibandronihappoa ei pidä antaa potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Ibandronihapon käytöstä ei ole olemassa farmakokineettisiä tietoja potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Maksalla ei ole merkittävää osuutta ibandronihapon eliminaatiossa, koska ibandronihappo ei metaboloidu vaan eliminoituu erittymällä munuaisten kautta ja sitoutumalla luuhun. Annoksen säätö ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla.

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)

Monimuuttuja-analyyseissä iällä ei havaittu olevan itsenäistä vaikutusta mihinkään tutkittuun farmakokineettiseen parametriin. Ainoa huomioon otettava tekijä on munuaistoiminnan aleneminen iän myötä (ks. kappale ”Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta”).

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.1)

Ibandronihapon käyttöä ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirilla toksisia vaikutuksia, kuten merkkejä munuaisvauriosta, havaittiin vasta lääkeaineen altistuksilla, joita pidetään huomattavasti ihmisen suurinta altistusta suurempana. Näin ollen näillä tuloksilla ei katsota olevan merkitystä kliinisen käytön kannalta.

Mutageenisuus/karsinogeenisuus

Viitteitä karsinogeenisuudesta ei ole havaittu. Genotoksisuustesteissä ei löydetty merkkejä ibandronihapon vaikutuksista geeneihin.

Lisääntymistoksisuus

Spesifisiä tutkimuksia ei ole tehty 3 kuukauden välein annettavalla hoidolla. Tutkimuksissa, joissa ibandronihappoa annettiin rotille ja kaniineille päivittäin laskimoon, ibandronihapolla ei havaittu olevan suoria sikiöön kohdistuvia toksisia eikä teratogeenisiä vaikutuksia. Rottien F₁-sukupolven jälkeläisillä havaittiin painonnousun hidastumista. 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 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. Muut ibandronihapon haittavaikutukset rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuutta selvittävissä tutkimuksissa olivat samoja, joita havaitaan bisfosfonaattien luokassa. Näihin kuuluu hedelmöityneen munasolun kiinnittymisten väheneminen kohdun limakalvolla, häiriöt luonnollisessa synnytyksessä ja sisäelimiin liittyvien muutosten määrän lisääntyminen (munuaisallas-virtsajohdin-syndrooma).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Etikkahappo, väkevä
Natriumasetaattitrihydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ibandronihappoinjektionestettä ei saa sekoittaa kalsiumia sisältävien liuosten eikä muiden laskimoon annettavien lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Esitäytetyt ruiskut ovat väritöntä lasia, ja niissä on harmaa mäntäkumitulppa ja kärjen suojus. Ruiskut sisältävät 3 ml injektionestettä.

Pakkauksessa on joko 1 injektioneula ja 1 esitäytetty ruisku tai 4 injektioneulaa ja 4 esitäytettyä ruiskua

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Jos lääkevalmiste annetaan jo olemassa olevaan infuusioletkuun, infusoitava liuos voi olla vain joko isotonista fysiologista suolaliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta. Tämä koskee myös liuoksia, joita käytetään kanyyliin ja muiden lääkkeiden annosteluun käytettävien laitteiden huuhteluun.

Käyttämätön injektioneeste, ruisku ja injektioneula on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Lääkevalmisteiden joutumista luontoon on vältettävä.

Noudata huolella seuraavia ruiskujen ja lääkinnällisten terävien esineiden käyttöön ja hävittämiseen liittyviä ohjeita:

- Neulat ja ruiskut ovat kertakäyttöisiä.
- Laita kaikki käytetyt neulat ja ruiskut terävän esineen läpäisemättömään säilytysastiaan
- Pidä tämä säilytysastia lasten ulottumattomissa.
- Älä hävitä säilytysastiaa talousjätteiden mukana.
- Hävitä täysinäinen säilytysastia paikallisten vaatimusten tai terveydenhuollon ammattilaisen antamien ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/798/005

EU/1/12/798/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä : 19 marraskuu 2012

Viimeisin myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 18. syyskuuta 2017

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 vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomińska 50,95-200 Pabianice, Puola

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Ibandronic Acid Accord 2 mg ja 6 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten (onkologiset käyttöaiheet):
Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

Ibandronic Acid Accord 3 mg injektioneeste, liuos (osteoporoosiin):
Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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 sovittujen 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).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että leuan osteonekroosia koskeva potilaskortti toteutetaan.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibandronic Acid Accord 2 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ibandronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 2 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 injektiopullo (2 mg/2 ml)

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
Laimennetun valmisteen kesto aika, ks. pakkausseloste.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/798/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

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)

Ibandronic Acid Accord 2 mg steriili konsentraatti
ibandronihappo
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 mg/2 ml

6. MUUTA

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

Ibandronic Acid Accord 6 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ibandronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 6 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 injektiopullo (6 mg/6 ml)
5 injektiopulloa (6 mg/6 ml)
10 injektiopulloa (6 mg/6 ml)

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
Laimennetun valmistein kesto aika, ks. pakkausseloste.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

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)

Ibandronic Acid Accord 6 mg steriili konsentraatti
ibandronihappo
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6 mg/6 ml

6. MUUTA

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

Ibandronic acid Accord 3 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
Ibandronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 3 ml injektionestettä, sisältää 3 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumkloridi, etikkahappo, väkevä, natriumasetaattitrihydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 esitäytetty ruisku + 1 injektioneula
4 esitäytettyä ruiskua + 4 injektioneulaa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ainoastaan laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Käyt. viim

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/798/005, 1 esitötetty ruisku
EU/1/12/798/006, 4 esitötettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

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
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ibandronic acid Accord 3 mg injektioneste
Ibandronihappo
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ibandronic Acid Accord 2 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten **Ibandronic Acid Accord 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 Ibandronic Acid Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ibandronic Acid Accord -valmistetta
3. Miten Ibandronic Acid Accord -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ibandronic Acid Accord -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ibandronic Acid Accord on ja mihin sitä käytetään

Ibandronic Acid Accord -valmisteen vaikuttava aine on ibandronihappo ja se kuuluu lääkeaineryhmään bisfosfonaatit.

Sinulle määrätään Ibandronic Acid Accord -valmistetta, 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.

Ibandronic Acid Accord -valmistettävöidaan myös määrätä, jos veren kalsiumpitoisuus on kohonnut kasvaimen takia.

Ibandronic Acid Accord vähentää kalsiumin vapautumista luustosta. Se auttaa pysäyttämään luustosi heikentymisen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ibandronic Acid Accord -valmistetta

Älä käytä Ibandronic Acid Accord -valmistetta,

- jos olet allerginen ibandronihapolle tai lääkkeen jollekin muulle kohdassa 6 mainitulle apuaineelle.
- 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 Ibandronic Acid Accord -valmisteen käytön aloittamista.

Varoitukset ja varotoimet

Valmisteen myyntiin tulon jälkeen leuan osteonekroosia (leukaluun vauriota) on ilmoitettu esiintyneen hyvin harvoin potilailla, jotka ovat saaneet ibandronihappoa syöpäsairauksiin. Leuan osteonekroosia voi ilmetä myös hoidon lopettamisen jälkeen.

Leuan osteonekroosin kehittymisen estäminen on tärkeää, sillä se on kivulias ja vaikeasti hoidettava sairaus. Leuan osteonekroosin kehittymisen riskiä voi vähentää muutamien varotoimin.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle (terveydenhuollon ammattilaiselle) ennen hoidon saamista, jos

- sinulla on ongelmia suussa tai hampaissa, kuten huono hammasterveys, iensairaus tai suunniteltu hampaanpoisto
- et käy säännöllisesti hammashoidossa tai sinulle ei ole tehty hammastarkastusta pitkään aikaan
- olet tupakoitsija (tämä voi suurentaa hammasongelmien riskiä)
- olet aiemmin saanut bifosfonaattihoitoa (käytetään luuhäiriöiden hoitoon tai ehkäisyyn)
- olet käyttänyt kortikosteroidi-nimisiä lääkkeitä (kuten prednisolonia tai deksametasonia)
- sinulla on syöpä.

Lääkäri voi pyytää sinua käymään hammastarkastuksessa ennen ibandronihappohoidon aloittamista.

Hoidon aikana sinun on huolehdittava hyvästä suuhygieniasta (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 ibandronihappohoitoa.

Ota heti yhteys lääkäriin tai hammaslääkärin, jos sinulla on ongelmia suussa tai hampaissa, esim. liikkuva hammas, kipua tai turvotusta, paranemattomia haavaumia tai eritevuotoa, sillä nämä voivat olla merkkejä leuan osteonekroosista.

Käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen Ibandronic Acid Accord -valmisteen käytön aloittamista:

- jos olet allerginen muille bisfosfonaateille
- jos sinulla on korkeat tai matalat D-vitamiinin, kalsiumin tai muiden kivennäisaineiden pitoisuusarvot
- jos sinulla on munuaissairaus
- jos sinulla on sydänongelmia ja lääkäri on suositellut sinua rajoittamaan päivittäin nauttimaasi nestemäärää.

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

Jos sinulla esiintyy 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

Ibandronic Acid Accord -valmistetta ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille.

Muut lääkevalmisteet ja Ibandronic Acid Accord

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Ibandronic Acid Accord voi vaikuttaa joidenkin lääkkeiden vaikutustapaan. Myös jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa Ibandronic Acid Accord -valmisteen vaikutustapaan.

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

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä-

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voit ajaa ja käyttää koneita, sillä Ibandronic Acid Accord -valmisteen ei odoteta vaikuttavan tai sen vaikutus on vähäpätöinen ajokykyyn, koneiden tai työvälineiden käyttökykyyn. Jos haluat ajaa, käyttää koneita tai työvälineitä, keskustele asiasta ensin lääkärin kanssa.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioipullo eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Ibandronic Acid Accord –valmistetta käytetään

Ibandronic Acid Accord -valmisteen käyttö

- Lääkäri tai muu hoitohenkilökunta, jolla on kokemusta syövän hoidosta, antaa yleensä Ibandronic Acid Accord -valmisteen
- Se annetaan infuusiona laskimoon.

Ibandronic Acid Accord -valmisteen käytön aikana lääkäri saattaa ottaa sinusta säännöllisesti verinäytteitä. Tällä varmistetaan, että sinulle annetaan oikea määrä lääkettä.

Kuinka paljon annetaan

Lääkäri selvittää, kuinka paljon Ibandronic Acid Accord -valmistetta sinulle sairaudestasi johtuen annetaan.

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

Jos veren kalsiumpitoisuus on kasvaimen takia kohonnut, on suositusannostus sairauden vaikeusasteesta riippuen 2 mg tai 4 mg kerta-annoksena kaksi tuntia kestäväna infuusiona laskimoon. Annos voidaan uusida, 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 yhdenkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä voit tarvita kiireellistä lääkinnällistä hoitoa:

Harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1000:sta)

- jatkuvaa silmäkipua ja -tulehdusta
- uutta kipua, heikkoutta tai muuten epämiellyttävää oloa reidessäsi, lonkassasi tai nivusissäsi. Tällaiset oireet saattavat olla varhaisia merkkejä mahdollisesta epätyypillisestä reisiluun murtumasta.

Hyvin harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta)

- särkyä tai kipua suussa tai leukaluussa. Oireet saattavat olla varhaisia merkkejä vaikeasta leukaluun sairaudesta (leukaluun osteonekroosi eli kuollut luukudos).
- Kerro lääkärille, jos sinulla on korvakipua, eritettä korvasta ja/tai korvatulehdus. Nämä voivat olla merkkejä korvan luuvauriosta.
- kutina, kasvojen, huulien, kielen ja nielun turvotus, johon liittyy hengitysvaikeuksia. Sinulla saattaa olla vakava, mahdollisesti hengenvaarallinen allerginen reaktio (ks. kohta 2).
- vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- astma-kohtaukset

Muita mahdollisia haittavaikutuksia

Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- 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
- kehon lämpötilan nousu
- vatsa- ja mahakipu, ruoansulatushäiriö, pahoinvointi, oksentelu tai ripuli (löysät ulosteet)
- alhainen veren kalsium- tai fosfaattipitoisuus
- muutokset verikokeiden arvoissa esim. maksaenstyymit ja kreatiniini
- sydämen rytmihäiriö, nk. ”sydämen haarakatkos”
- luu- tai lihaskipu
- päänsärky, huimaus, heikkouden tunne
- jano, kurkkukipu, makuhäiriöt
- jalkojen tai käsien turvotus
- nivelkivut, niveltulehdus tai muut nivelongelmat
- lisäkilpirauhasen häiriöt
- mustelmat
- tulehdukset
- silmän häiriö (kaihi)
- iho-ongelmat
- hampaisiin liittyvät häiriöt

Melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)

- vapina tai värinä
- kehon lämpötilan lasku (hypotermia)
- aivojen verisuoniin vaikuttava tila, nk. serebrovaskulaarinen häiriö (aivohalvaus tai aivoverenvuoto)
- sydämen ja verenkierron häiriöt (mukaan lukien sydämen tykytys, sydänkohtaus, kohonnut verenpaine, suonikohjut)
- verisolumuutokset (anemia)
- veren alkaalisen fosfataasin pitoisuuden nousu
- nesteen kertyminen ja turvotus (imusolmukkeiden turvotus)
- nesteen kertyminen keuhkoihin
- vatsan häiriöt esim. gastroenteriitti tai gastriitti
- sappikivet
- virtsaamisvaikeus, kystiitti (virtsarakon tulehdus)
- migreeni
- hermosärky, hermojuuren vahingoittuminen
- kuurous
- lisääntynyt herkkyys äänille, maulle tai kosketukselle tai hajuharha
- nielemisvaikeus
- suun haavaumat, turvonneet huulet (huulitulehdus), suun sammas
- suun ympäräsihon kutina tai kihelmöinti
- lantiokipu, erityisesti emättimestä, emättimen kutina tai kipu
- hyvänlaatuisen ihokasvain
- muistinmentys
- unihäiriöt, ahdistuneisuuden tunne, mielialan epävakaisuus tai mielialan vaihtelut
- ihottuma
- hiustenlähtö
- vamma tai kipu pistoskohdassa
- painonlasku
- munuaiskysta (nesteen täyttämä pussi munuaisissa)

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. Ibandronic Acid Accord –valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennettu liuos:

0,9-prosenttiseen natriumkloridiin tai 5-prosenttiseen glukoosiin laimennettu valmiste säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 36 tuntia 25 °C:ssa ja 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu infuusioneste on käytettävä välittömästi. Jos laimennosta ei käytetä heti, säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä 24 tunnin säilytysaikaa 2–8 °C:ssa saa ylittää paitsi, jos laimentaminen on tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos liuos ei ole kirkas ja partikkeliton.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ibandronic Acid Accord sisältää

- Vaikuttava aine on ibandronihappo.

Ibandronic Acid Accord 2 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 2 mg ibandronihappoa 2 ml:ssa infuusiokonsentraattia, liuosta varten (2,25 mg ibandronaattinatriummonohydraattia)

Ibandronic Acid Accord 6 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 6 mg ibandronihappoa 6 ml:ssa infuusiokonsentraattia, liuosta varten (6,75 mg ibandronaattinatriummonohydraattia).

- Muut aineet ovat natriumkloridi, natriumasetaatitrihydraatti, jäätikka ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Ibandronic Acid Accord -valmisteen kuvaus ja pakkaukoko

Ibandronic Acid Accord on infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti). Se on väritön, kirkas liuos.

Se on saatavissa tyyppin I lasisissa injektiopulloissa, joissa on kumitulppa ja alumiinisulkimet sekä repäisykorkit.

Ibandronic Acid Accord 2 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 2 ml konsentraattia. Yksi pakkaus sisältää 1 injektiopullon.

Ibandronic Acid Accord 6 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää 6 ml konsentraattia. Se on saatavissa pakkauksissa, jotka sisältävät 1, 5 tai 10 injektiopulloa. Kaikkia pakkaukokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja Valmistaja**Myyntiluvan haltija**

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

Valmistaja

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Puola

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<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 luustometastaseja, on noudatettava seuraavia suosituksia luustoon liittyvien tapahtumien estossa.

Kreatiniinipuhdistuma (CLCr) (ml/min)	Annos	Infusoitava määrä ¹ ja infusioaika 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

Ibandronic Acid Accord -valmiste annostellaan tavallisesti sairaalaympäristössä. Lääkäri määrittelee annoksen seuraavien tekijöiden perusteella:

Ennen Ibandronic Acid Accord -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:

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 (seerumin albumiinipitoisuudella korjatun seerumin kalsiumpitoisuuden suureneminen uudelleen yli 3 mmol/l:n tasoon) 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

Ibandronic Acid Accord -infuusiokonsentraattia, liuosta varten, annetaan infuusiona laskimoon.

Injektiopullon sisältö käytetään seuraavasti:

- Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja luumetastaaseja - lisätään 100 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta tai 100 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta ja infuusio annetaan vähintään 15 minuutin aikana. Katso myös ylläoleva annostuskappale munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla
- Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoito – lisätään 500 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta tai 500 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta ja infuusio annetaan 1-2 tunnin aikana.

Huom!

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

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

Laimennetun liuoksen välitöntä käyttämistä suositellaan (ks. kohta 5. Ibandronic Acid Accord – valmisteen säilyttäminen).

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

Antotiheys

Ibandronic Acid Accord -infuusiokonsentraattia, liuosta varten, annetaan yleensä kertainfuusiona kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoidossa.

Luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja etäpesäkkeitä luustossa, Ibandronic Acid Accord -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.

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

Jos käytät enemmän Ibandronic Acid Accord -valmistetta kuin sinun pitäisi:

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

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

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ibandronic acid Accord 3 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa 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.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ibandronic acid Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ibandronic acid Accordia
3. Miten Ibandronic acid Accordia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ibandronic acid Accordin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ibandronic acid Accord on ja mihin sitä käytetään

Ibandronic acid Accord kuuluu lääkeaineryhmään nimeltään bisfosfonaatit. Sen vaikuttava aine on ibandronihappo.

Ibandronic acid Accord voi estää luukatoa estämällä luun hajoamisen ja lisäämällä luumassaa useimmilla Ibandronic acid Accordia käyttävillä naisilla, vaikka he itse eivät voi nähdä tai tuntea eroa. Ibandronic acid Accord voi vähentää luumurtumia. Tutkimuksissa on todettu selkänikamamurtumien vähenevän mutta ei lonkkamurtumien.

Ibandronic acid Accordia on määrätty sinulle postmenopausaalisen osteoporoosin hoitoon, koska sinulla on suurentunut murtumariski. Osteoporoosilla tarkoitetaan luiden ohenemista ja haurastumista, joka on yleistä naisilla vaihdevuosien jälkeen. Vaihdevuosien aikana naisen munasarjat lopettavat naissukupuolihormonin, estrogeenin, tuotannon. Tämä hormoni auttaa pitämään luuston kunnossa. Mitä aikaisemmin vaihdevuodet alkavat naisella, sitä suurempi on murtumien riski osteoporoosissa.

Muihin murtumien vaaraa lisääviin tekijöihin kuuluvat seuraavat:

- riittämätön kalsiumin ja D-vitamiinin saanti ravinnosta
- tupakointi tai liiallinen alkoholin käyttö
- riittämätön kävely tai muu omaa painoa kannattava liikunta
- perinnöllinen taipumus osteoporoosiin.

Terveelliset elämäntavat maksimoivat hoidostasi saatavan hyödyn. Näihin kuuluvat:

- monipuolinen ruokavalio, joka sisältää riittävästi kalsiumia ja D-vitamiinia
- kävely tai muu painoa kannattava liikunta
- tupakoimattomuus ja liiallisen alkoholin käytön välttäminen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ibandronic acid Accordia

Älä käytä Ibandronic acid Accordia

- jos sinulla on tai on ollut alhainen veren kalsiumpitoisuus. Ota yhteys lääkäriisi.
- jos olet allerginen ibandronihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Valmisteen myyntiin tulon jälkeen leuan osteonekroosia (leukaluun vauriota) on ilmoitettu esiintyneen hyvin harvoin potilailla, jotka ovat saaneet ibandronihappoa osteoporoosiin. Leuan osteonekroosia voi ilmetä myös hoidon lopettamisen jälkeen.

Leuan osteonekroosin kehittymisen estäminen on tärkeää, sillä se on kivulias ja vaikeasti hoidettava sairaus. Leuan osteonekroosin kehittymisen riskiä voi vähentää muutamien varotoimin.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle (terveydenhuollon ammattilaiselle) ennen hoidon saamista, jos

- sinulla on ongelmia suussa tai hampaissa, kuten huono hammasterveys, iensairaus tai suunniteltu hampaanpoisto
- et käy säännöllisesti hammashoidossa tai sinulle ei ole tehty hammastarkastusta pitkään aikaan
- olet tupakoitsija (tämä voi suurentaa hammasongelmien riskiä)
- olet aiemmin saanut bifosfonaattihoitoa (käytetään luuhäiriöiden hoitoon tai ehkäisyyn)
- olet käyttänyt kortikosteroidi-nimisiä lääkkeitä (kuten prednisolonia tai deksametasonia)
- sinulla on syöpä.

Lääkäri voi pyytää sinua käymään hammastarkastuksessa ennen ibandronihappohoidon aloittamista.

Hoidon aikana sinun on huolehdittava hyvästä suuhygieniasta (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 ibandronihappohoitoa.

Ota heti yhteys lääkäriin tai hammaslääkärin, jos sinulla on ongelmia suussa tai hampaissa, esim. liikkuva hammas, kipua tai turvotusta, paranemattomia haavaumia tai eritevuotoa, sillä nämä voivat olla merkkejä leuan osteonekroosista.

Joidenkin potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta, kun käytetään Ibandronic acid Accordia. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Ibandronic acid Accordia:

- jos sinulla on tai on joskus ollut jokin munuaissairaus tai munuaisten vajaatoiminta tai jos olet tarvinnut dialyysihoitoa tai sinulla on jokin muu sairaus, joka voi vaikuttaa munuaisten toimintaan
- jos sinulla on häiriöitä kivennäisaineiden aineenvaihdunnassa (kuten D-vitamiinin puutos).
- jos sinun on käytettävä kalsium- ja D-vitamiinivalmisteita Ibandronic acid Accordia saadessasi. Kerro lääkärillesi, ellet voi käyttää näitä valmisteita.
- jos sinulla on sydänsairauksia 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

Ibandronic acid Accordia ei pidä antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Ibandronic acid Accord

Kerro lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Ibandronic acid Accord on tarkoitettu vain vaihdevuodet ohittaneille naisille eivätkä naiset, jotka voivat vielä tulla raskaaksi, saa käyttää sitä.

Älä käytä Ibandronic acid Accordia, jos olet raskaana tai imetät.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voit ajaa ja käyttää koneita. Ibandronic acid Accordilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Ibandronic acid Accord sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos (3 ml) eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Ibandronic acid Accordia käytetään

Ibandronic acid Accord -injektionesteen suositeltu annos on 3 mg (1 esitäytetty ruisku) pistoksena laskimoon 3 kuukauden välein.

Laskimoon annettavan pistoksen voi antaa vain lääkäri tai pätevä/koulutettu hoitohenkilökunta. Älä pistä injeksiota itse.

Injektioneste voidaan antaa vain laskimoon. Sitä ei saa antaa muualle elimistöön.

Ibandronic acid Accordin käytön jatkaminen

Jotta hoidosta voidaan saada paras mahdollinen hyöty, on tärkeää, että pistosten antamista jatketaan 3 kuukauden välein niin kauan kuin lääkärisi on määrännyt.

Ibandronic acid Accord tehoaa osteoporoosiin vain niin kauan kuin jatkat hoitoa, vaikka et voi nähdä etkä tuntea eroa. Kun olet käyttänyt Ibandronic acid Accordia 5 vuoden ajan, tarkista lääkäriltä, onko Ibandronic acid Accord -hoitoa tarpeen jatkaa.

Sinun on myös otettava kalsium- ja D-vitamiinivalmisteita lääkärisi ohjeiden mukaisesti.

Jos käytät enemmän Ibandronic acid Accordia kuin sinun pitäisi

Veren kalsium-, fosfori- tai magnesiumarvot voivat laskea. Lääkärisi saattaa ryhtyä toimenpiteisiin näiden muutosten korjaamiseksi ja antaa näitä kivennäisaineita pistoksina.

Jos unohdat käyttää Ibandronic acid Accordia

Sinun tulisi sopia uusi vastaanottoaika, jotta saat seuraavan pistoksesi mahdollisimman pian. Palaa tämän jälkeen takaisin 3 kuukauden välein annettaviin pistoksiin viimeisimmästä pistospäivästä laskien.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Harvinainen (alle yhdellä potilaalla tuhannesta)

- kutina, kasvojen, huulien, kielen ja nielun turvotus, johon liittyy hengitysvaikeutta.
 - jatkuva silmäkipua ja –tulehdusta (jos pitkittyy)
 - uutta kipua, heikkoutta tai muuten epämuikavaa oloa reidessäsi, lonkassasi tai nivusissäsi.
- Tällaiset oireet saattavat olla varhaisia merkkejä mahdollisesta epätyypillisestä reisiluun murtumasta.

Hyvin harvinainen (alle yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta)

- särkyä tai kipua suussa tai leukaluussa. Oireet saattavat olla varhaisia merkkejä vaikeasta leukaluun sairaudesta (leukaluun osteonekroosi eli kuollut luukudos).
- Kerro lääkärille, jos sinulla on korvakipua, eritettä korvasta ja/tai korvatulehdus. Nämä voivat olla merkkejä korvan luuvauriosta.
- vakava, mahdollisesti hengenvaarallinen allerginen reaktio (ks. kohta 2).
- vaikeat, ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Muita mahdollisia haittavaikutuksia

Yleinen (yli yhdellä potilaalla sadasta)

- päänsärky
- mahakipu (kuten mahatulehdus), ruoansulatusvaivat, pahoinvointi, ripuli (löysä uloste) tai ummetus
- kipua lihaksissa, nivelissä tai selässä
- väsymyksen ja uupumuksen tunne
- flunssan kaltaiset oireet, kuten kuume, vilunväreet, epämiellyttävä olo, luukipu ja kipeät lihakset ja nivelet. Keskustele hoitajan tai lääkärin kanssa, jos oireet tulevat hankaliksi tai jos ne kestävät useampien päivien ajan
- ihottuma.

Melko harvinainen (alle yhdellä potilaalla sadasta)

- laskimotulehdus
- kipu tai vaurio pistokohdassa
- luukipu
- heikkouden tunne
- astma-kohtaukset.
- alhaisen veren kalsiumpitoisuuden (hypokalsemia) oireet, mukaan lukien lihaskrampit tai -kouristukset ja/tai pistely sormissa tai suun ympärillä.

Harvinainen (alle yhdellä potilaalla tuhannesta)

- nokkosihottuma.

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. Ibandronic acid Accordin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja ruiskussa olevan viimeisen käyttöpäivän (”Käyt. viim.”) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Pistoksen antajan on heitettävä pois käyttämättä jäänyt liuos ja pantava käytetty ruisku ja injektioneula asianmukaiseen keräysastiaan.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ibandronic acid Accord sisältää

- Yksi esitötetty 3 ml:n ruisku liuosta sisältää 3 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina). Yksi millilitra liuosta sisältää 1 mg ibandronihappoa.
- Muut aineet ovat natriumkloridi, etikkahappo, natriumasetatitrihydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Ibandronic acid Accordin kuvaus ja pakkauskoot

Ibandronic acid Accord 3 mg injektioneste esitötetyssä ruiskussa on kirkasta väritöntä liuosta. Jokainen esitötetty ruisku sisältää 3 ml injektionestettä. Ibandronic acid Accordia on saatavana joko 1 injektioneulan ja 1 esitötetyn ruiskun tai 4 injektioneulan ja 4 esitötetyn ruiskun pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja Valmistaja

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Ks. lisätietoja valmisteyhteenvedosta.

Ibandronic acid Accord 3 mg injektionesteen esitäytetyssä ruiskussa antaminen laskimoon

Ibandronic acid Accord 3 mg injektioneste esitäytetyssä ruiskussa annetaan injektiona laskimoon 15–30 sekunnin kuluessa.

Liuos ärsyttää kudoksia, ja siksi laskimonsisäisen antoreitin ehdoton noudattaminen on tärkeää. Jos injektio annetaan vahingossa laskimoa ympäröiviin kudoksiin, pistokohdan paikallista ärsytystä, kipua ja tulehtumista voi esiintyä.

Ibandronic acid Accord 3 mg injektionestettä esitäytetyssä ruiskussa **ei saa** sekoittaa kalsiumia sisältävien liuosten (kuten Ringer-laktaattiliuoksen, kalsiumhepariinin) eikä muiden laskimoon annettavien lääkevalmisteiden kanssa. Jos Ibandronic acid Accord annetaan jo olemassa olevan infuusioletkun kautta, infusoitava liuos voi olla vain joko isotonista fysiologista suolaliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta.

Annos on jäänyt väliin

Jos annos jää väliin, injektio on annettava niin pian kuin se on järjestettävissä. Seuraavat injektiot on ajoitettava tämän jälkeen aina 3 kuukauden päähän edellisestä injektioista.

Yliannostus

Käytettävissä ei ole spesifistä tietoa Ibandronic acid Accordin yliannostuksen hoidosta.

Tähän lääkeaineryhmään kuuluvien valmisteiden yliannostuksesta saatujen tietojen perusteella yliannostus laskimoon voi aiheuttaa hypokalsemiaa, hypofosfatemiaa ja hypomagnesemiaa, joka voi aiheuttaa parestesiaa. Vaikeissa tapauksissa voi olla tarpeen antaa infuusiona laskimoon sopivina annoksina kalsiumglukonaattia, kaliumia tai natriumfosfaattia ja magnesiumsulfaattia.

Yleisohje

Kuten muutkin laskimoon annettavat bisfosfonaatit Ibandronic acid Accord 3 mg injektioneste esitäytetyssä ruiskussa voi aiheuttaa ohimenevää seerumin kalsiumarvojen laskua.

Hypokalsemia ja muut luu- ja mineraaliaineenvaihdunnan häiriöt on tutkittava ja hoidettava tehokkaasti ennen laskimoon annettavien Ibandronic acid Accord -injektioiden aloittamista. Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on tärkeää kaikille potilaille. Kaikkien potilaiden on saatava kalsium- ja D-vitamiinilisä.

Jos potilaalla on jokin muu samanaikainen sairaus tai potilas käyttää lääkevalmisteita, jotka voivat vaikuttaa haitallisesti munuaisiin, hänen tilaansa on seurattava hoidon aikana säännöllisesti hyvää kliinistä menettelytapaa noudattaen.

Käyttämätön injektio-liuos, ruisku ja injektioneula on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.