

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Iasibon 1 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ampull 1 ml infusioonilahuse kontsentraadiga sisaldab 1 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Iasibon on näidustatud täiskasvanutel.

- Luukahjustuste (patoloogilised luumurrud, radioteraapiat või kirurgilist ravi vajavad tüsistused luudes) profülaktika rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel.
- Metastaseerunud või metastaseerumata kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Iasibon-ravi võib alustada vaid vähktõve ravi kogemustega arst.

Annustamine

Luukahjustuste profülaktika rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel

Soovitav annus luukahjustuste ärahoidmiseks rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel on 6 mg intravenoosse süstena iga 3...4 nädala järel. Annus manustatakse infusiooni teel vähemalt 15 minuti jooksul.

Lühemat (st 15 min) infusiooni kestust tohib kasutada ainult normaalse neerufunktsiooni või kerge neerukahjustusega patsientidel. Puuduvad andmed lühema infusiooniaja kasutamise iseloomustamiseks patsientidel kreatiniini kliirensiga alla 50 ml/min. Annustamise ja manustamise soovitused sellele patsientide grupile vt *Neerukahjustusega patsiendid* (vt lõik 4.2).

Kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi

Enne Iasibon-ravi peab patsient olema piisavalt rehydreeritud 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidi lahusega. Arvestada tuleb hüperkaltseemia raskusastet ja samuti kasvaja tüüpi. Osteolüütiliste luumetastaasidega patsiendid vajavad tavaliselt madalamaid annuseid kui humoraalset tüüpi hüperkaltseemiaga patsiendid. Enamikule raske hüperkaltseemiaga patsientidest (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis* ≥ 3 mmol/l või ≥ 12 mg/dl) on piisavaks üksikannuseks 4 mg. Keskmise hüperkaltseemia (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis < 3 mmol/l või < 12 mg/dl) korral on piisavaks annuseks 2 mg. Kliiniliste uuringute käigus on suurimaks kasutatud annuseks olnud 6 mg, mis ei muuda aga ravi tõhusamaks.

* Märkus: albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldust seerumis arvutatakse järgnevalt:

$$\begin{aligned} \text{Albumiini järgi korrigeeritud} \\ \text{kaltsiumisisaldus seerumis (mmol/l)} &= \text{seerumi kaltsium} \\ & \text{(mmol/l) - [0,02 x} \\ & \text{albumiin (g/l)] + 0,8} \end{aligned}$$

Või

$$\begin{aligned} \text{Albumiini järgi korrigeeritud} \\ \text{kaltsiumisisaldus seerumis (mg/dl)} &= \text{seerumi kaltsium (mg/dl)} \\ & + 0,8 \times [4 - \text{albumiin} \\ & \text{(g/dl)}] \end{aligned}$$

Albumiini järgi korrigeeritud seerumi kaltsiumisisalduse mõõtühiku mmol/l teisendamisel mg/dl-ks tuleb esimene näitaja korrutada 4-ga.

Enamikul juhtudest pöördub seerumi tõusnud kaltsiumitase tagasi normaalvahemikku 7 päevaga. Keskmine aeg retsidiivi tekkeks (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisalduse tõus seerumis uuesti üle 3 mmol/l) oli annuste 2 mg ja 4 mg puhul 18...19 päeva. Keskmine aeg retsidiivi tekkeks annuse 6 mg juures oli 26 päeva.

Piiratud arv patsientidest (50 patsienti) said hüperkaltsemia raviks ka teise infusiooni. Ravi kordamise vajadust võib kaaluda, kui hüperkaltsemia taastub või ravi ei olnud piisavalt efektiivne.

Iasibon infusioonilahuse kontsentraat tuleb manustada 2 tundi kestva veeniinfusiooni teel.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustusega patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥ 50 ja < 80 ml/min) patsientidel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥ 30 ja < 50 ml/min) või raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel, keda ravitakse luukahjustuste ärahoidmiseks rinnavähi ja luumetastaaside korral, tuleb järgida alltoodud annustamissoovitusi (vt lõik 5.2):

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Annus	Infusiooni maht ¹ ja kestus ²
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml infusioonilahuse kontsentraati)	100 ml 15 minuti jooksul
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml infusioonilahuse kontsentraati)	500 ml 1 tunni jooksul
< 30	2 mg (2 ml infusioonilahuse kontsentraati)	500 ml 1 tunni jooksul

¹ 0,9% naatriumkloriidi lahus või 5% glükoosilahus

² Manustamine iga 3...4 nädala järel

15 minutit kestvat infusiooni ei ole uuritud vähihaigetel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min.

Eakad (>65-aastased)

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Iasibon'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Intravenoosseks manustamiseks.

Ampulli sisu tuleb kasutada järgmiselt:

- Luukahjustuste profülaktika – lisada 100 ml isotoonilisse naatriumkloriidi lahusesse või 100 ml 5% dekstroosilahusesse ja manustada infusiooni teel vähemalt 15 minuti jooksul. Vt ka neerukahjustusega patsientidele mõeldud annustamise lõiku eespool.
- Kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi – lisada 500 ml isotoonilisse naatriumkloriidi lahusesse või 500 ml 5% dekstroosilahusesse ja manustada infusiooni teel 2 tunni jooksul.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutada ainult selget lahust, mis ei sisalda võõrosakesi. Iasibon infusioonilahuse kontsentrati manustatakse intravenoosse infusiooni teel.

Peab olema ettevaatlik, et mitte manustada Iasibon infusioonilahuse kontsentrati arterisse või paravenoosselt, sest see võib põhjustada koekahjustust.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Hüpokaltseemia.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Luu- ja mineraalide ainevahetuse häiretega patsiendid

Enne luumetastaasidega haiguse ravi Iasibon'iga tuleb korrigeerida hüpokaltseemia ning teised luu- ja mineraalide ainevahetuse häired.

Kõikide patsientide puhul on tähtis piisava koguse kaltsiumi ja D-vitamiini saamine. Kui igapäeva toidus on kaltsiumi ja/või D-vitamiini sisaldus ebapiisav, peab patsient kasutama lisapreparaate.

Anafülaktiline reaktsioon/šokk

Intravenoosselt teel manustatava ibandronhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud anafülaktilise reaktsiooni/šoki juhtumid, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhtumeid.

Iasibon'i manustamisel intravenoosse süstena peavad käepärast olema vajalikud esmaabi- ja jälgimisvahendid. Anafülaktilise või muu raskekujulise ülitundlikkus-/allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb ravimi süstimine otsekohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Lõualuu osteonekroos

Ibandronaadi onkoloogilistel näidustustel saavatel patsientidel on turuletulekujärgselt väga harva teatatud lõualuu osteonekroosi juhtudest (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kellel on suuõõnes paranemata avatud pehmete kudede kahjustused, tuleb ravi või uue ravikuuri alustamine edasi lükata.

Kaasuvate riskifaktoritega patsientidel on enne ibandronaadiga ravi alustamist soovitatav teostada hammaste uuring koos preventiivse raviga ning individuaalne kasu ja riski suhte hindamine.

Lõualuu osteonekroosi tekkeriski hindamisel tuleb arvesse võtta järgmisi riskifaktoreid:

- luuesorptsiooni inhibeeriva ravimi toime tugevus (risk on suurem tugeva toimega ravimite puhul), manustamistee (risk on suurem parenteraalse manustamise puhul) ning kumulatiivne annus;
- vähk, kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatiad, infektsioon), suitsetamine;
- samaaegne ravi: kortikosteroidid, kemoterapia, angiogeneesi inhibiitorid, pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi;
- halb suuõõne hügieen, parodondi haigused, halvasti sobivad proteesid, anamneesis hambahaigus, invasiivsed hambaraviprotseduurid (nt hamba ekstraktsioon).

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et Iasibon-ravi ajal tuleb hoida head suuõõne hügieeni, käia regulaarselt hambaarsti juures kontrollil ja teatada otsekohe igasugustest suuõõne sümptomitest, nagu hammaste liikuvus, valu või turse või mitteparanevad haavandid või eritus. Ravi ajal tohib invasiivseid hambaravi protseduure läbi viia ainult pärast hoolikat kaalumist ning nende teostamisest tuleb hoiduda Iasibon'i manustamise vahetus läheduses.

Lõualuu osteonekroosiga patsientide raviplaani peavad koostama tihedas koostöös raviarst ja hambaarst või suukirurg, kellel on lõualuu osteonekroosi ravikogemus. Tuleks kaaluda Iasibon-ravi ajutist katkestamist kuni seisundi paranemiseni ja soodustavate riskifaktorite vähendamist, kui see on võimalik.

Väliskuulmekanali osteonekroos

Bifosfonaatide kasutamise korral on teatatud väliskuulmekanali osteonekroosist, peamiselt pikaajalise ravi korral. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalike riskitegurite hulka kuuluvad steroidide kasutamine, keemiaravi ja/või lokaalsed riskitegurid, nagu infektsioon või trauma. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalust tuleb arvesse võtta bifosfonaate saavate patsientide puhul, kellel tekivad kõrvadega seotud sümptomid, sh krooniline kõrvapõletik.

Reieluu atüüpilised murrud

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohhanteersetest ja diafüüsi murdudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas – vahetult allpool väikest pöörli kuni ülalpool põndaülist laienemist. Need murrud tekivad mittetraumaatilistena või pärast minimaalset traumat ning mõned patsiendid kogevad enne täieliku reieluumurru teket nädalaid või kuid kestvat valu reies või kubemes, millega sageli kaasnevad pingemurru kuvatavad tunnused. Murrud on sageli kahepoolsed, mistõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka vastaspoolset reieluud. Teatatud on ka selliste murdude halvast paranemisest. Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpilist reieluumurdu, tuleb patsiendi seisundi ja individuaalse kasu-riski hindamise järel kaaluda bisfosfonaatravi lõpetamist.

Bisfosfonaatravi ajal tuleb patsiente nõustada, et nad teataksid igasugusest valust reie, puusa või kubeme piirkonnas ja igal nimetatud sümptomitega patsiendil tuleb hinnata võimaliku atüüpilise reieluumurru esinemist.

Neerukahjustusega patsiendid

Kliinilistes uuringutes ei ole Iasibon'i pikaajalisel kasutamisel saadud viiteid neerufunktsiooni kahjustava toime kohta. Sellele vaatamata soovitatakse Iasibon-ravi saava patsiendi kliinilise seisundi hindamisel jälgida neerufunktsiooni ja määrata kaltsiumi, fosfaatide ja magneesiumi sisaldust seerumis (vt lõik 4.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Kuna kliinilised andmed puuduvad, ei saa anda annustamisjuhiseid raske maksakahjustusega patsientide kohta (vt lõik 4.2).

Südamekahjustusega patsiendid

Südamepuudulikkuse riskiga patsientide puhul vältida vedeliku liigset ülekannet.

Patsiendid, kellel esineb teadaolev ülitundlikkus teiste bisfosfonaatide suhtes

Teadaoleva ülitundlikkuse esinemisel teiste bisfosfonaatide suhtes tuleb ravimit manustada ettevaatusega.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iasibon'iga sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ampull, seega see on põhiliselt „naatriumi vaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metaboolsete koostoitmete teke ei ole tõenäoline, kuna ibandroonhape ei pärsi peamisi inimese maksas olevaid P450 isoensüüme ega indutseeri maksa tsütokroom P450 süsteemi rottidel (vt lõik 5.2). Ibandroonhape eritub ainult renaalse sekretsiooni teel ega läbi biotransformatsiooni.

Bisfosfonaatide manustamisel koos aminoglükosiididega on soovitatav ettevaatus, kuna mõlemad ained võivad vähendada kaltsiumi sisaldust seerumis pikaks ajaks. Tähelepanu tuleks pöörata ka samaaegse hüpomagneseemia võimalusele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ibandroonhappe kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed rottidega on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Seetõttu ei tohi Iasibon'i kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Pole teada, kas ibandroonhape eritub rinnapiima. Uuringud lakteerivate rottidega on näidanud ibandroonhappe madalate kontsentratsioonide esinemist rinnapiimas pärast ravimi intravenooset manustamist. Iasibon'i ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Puuduvad andmed ibandroonhappe toime kohta inimestel. Reproduktiooniuringutes, kus ravimit manustati rottidele suu kaudu, põhjustas ibandroonhape fertiilsuse langust. Uuringutes, kus ravimit manustati rottidele intravenoosel teel, põhjustas ibandroonhape fertiilsuse langust suurtes ööpäevastes annustes (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste omaduste ning kirjeldatud kõrvaltoimete põhjal on oodata, et Iasibon'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige tõsisemad kirjeldatud kõrvaltoimed on anafülaktiline reaktsioon/šokk, reieluu atüüpilised murrud, lõualuu osteonekroos ja silmapõletik (vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ ja lõik 4.4). Kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi seostatakse kõige sagedamini kehatemperatuuri tõusuga. Harvem kirjeldatakse seerumi kaltsiumisisalduse langust normivahemiku piiridest allapoole (hüpokaltseemia). Enamikul juhtudest ei ole spetsiifiline ravi vajalik ja sümptomid kaovad mõne tunni/päeva möödudes.

Rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel luukahjustuste profülaktikaks kasutamisel seostatakse ravimit kõige sagedamini asteeniaga, millele järgnevad kehatemperatuuri tõus ja peavalu.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on loetletud kesksetest III faasi uuringutest (kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi: 311 patsienti raviti ibandroonhappega annuses 2 mg või 4 mg; luukahjustuste profülaktika rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel: 152 patsienti raviti ibandroonhappega annuses 6 mg) ja turuletulekujärgse kasutamise käigus saadud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Ibandroonhappe intravenoosel manustamisel kirjeldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon	Tsüstiit, vaginiit, suuõõne kandidoos			
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakasvajad		Healoomuline nahakasvaja			
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia, vere düskraasia			
Immuunsüsteemi häired				Ülitundlikkus†, bronhospasm†, angioödem†, anafülaktiline reaktsioon/šokk †**	Astma ägenemine
Endokriinsüsteemi häired	Kõrvalkilpnäärme häire				
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaltseemia **	Hüpofosfaateemia			
Psühhiaatrilised häired		Unehäired, ärevus, emotsionaalne labiilsus			
Närvisüsteemi häired	Peavalu, pearinglus, düsgeusia (maitsehäire)	Tserebrovaskulaarne häire, närvijuure kahjustus, amneesia, migreen, neuralgia, hüpertooniam, hüperesteesia, suuümbruse paresteesia, parosmia			
Silma kahjustused	Katarakt		Silmapõletik†**		
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kurtus			
Südame häired	Hisi kimbu sääre blokaad	Müokardi isheemia, kardiovaskulaarne häire, südamepekslemine			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Farüngiit	Kopsuturse, striidor			

Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, oksendamise, düspepsia, seedetrakti valu, hambakahjustus	Gastroenteriit, gastriit, suuhaavandid, düsfaagia, huulepõletik			
Maksa ja sapiteede häired		Sapikivitõbi			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahakahjustus, verevalum	Lööve, alopeetsia		Stevensi-Johnsoni sündroom†, multiformne erüteem†, bulloosne dermatiit†	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Osteoartriit, lihasvalu, liigesvalu, liigesekahjustus, luuvalu		Atüüpilised reieluu subtrochanteerised ja diafüüsi murrud†	Lõualuu osteonekroos†** , väliskuumekanal osteonekroos (bifosfonaatide klassiefekt)†	
Neerude ja kuseteede häired		Uriinipeetus, neerutsüst			
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Vaagnapiirkonna valu			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik, gripitaoline haigus**, perifeersed tursed, asteenia, janu	Hüpotermia			
Uuringud	Gamma-GT taseme tõus, kreatiniinisalduse suurenemine	Vere alkaalse fosfataasi tõus, kaalulangus			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Vigastus, süstekoha valu			

** Vt lisainformatsiooni allpool

† Tuvastatud turuletulekujargse kasutamise käigus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpokaltseemia

Sageli kaasneb kaltsiumi renalse ekskretsiooniga fosfaatide taseme langus seerumis, mis ei vaja ravi. Kaltsiumi tase seerumis võib langeda hüpokaltseemilistele väärtustele.

Gripitaoline haigus

Kirjeldatud on gripilaadset sündroomi, mis hõlmab palavikku, külmavärinaid, luu- ja /või lihasvalu taolist valu. Enamikel juhtudel ei olnud vajadust spetsiifilise ravi järele ning sümptomid taandusid paari tunni/päeva jooksul.

Lõualuu osteonekroos

Teatud on lõualuu osteonekroosi juhtudest, valdavalt luuresorptsiooni inhibeerivaid ravimeid (nagu ibandronhappe) saanud vähihaigetel (vt lõik 4.4). Lõualuu osteonekroosi juhtudest on teatud ibandronhappe turuletulekujärgsel kasutamisel.

Silmapõletik

Ibandronhappe kasutamisel on kirjeldatud silmapõletiku (uveiidi, episkleriidi ja skleriidi) juhtusid. Mõnikord ei taandunud need juhud enne ibandronhappe ärajätmist.

Anafülaktiline reaktsioon/šokk

Intravenoosel teel manustatava ibandronhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud anafülaktilise reaktsiooni/šoki juhtumeid, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhtumeid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tänase seisuga ei ole Iasibon'i infusioonikontsentraadi üleannustamisest teatud. Kuna prekliiniliste uuringute põhjal kahjustuvad kõrgete annuste manustamisel nii neerud kui ka maks, tuleb jälgida nende mõlema organi funktsiooni. Kliiniliselt olulist hüpokaltseemiat korrigeeritakse kaltsiumglükonaadi intravenoosse manustamisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Luuhaiguste raviks kasutatavad ravimid, bisfosfonaat, ATC-kood: M05BA06

Ibandronhappe kuulub bisfosfonaatide hulka. Sellesse ravimgruppi kuuluvad ained toimivad spetsiifiliselt luukoosse. Nende selektiivne toime põhineb bisfosfonaatide afiinsusel mineraalse luuaine suhtes. Bisfosfonaatide toime aluseks on osteoklastide aktiivsuse pärssimine, kuid täpne toimemehhanism ei ole veel teada.

In vivo hoiab ibandronhappe ära luukoe destruktsiooni, mida on eksperimentaalselt tekitatud gonaadide funktsiooni pärssimise, retinoidide, kasvajate või kasvajaekstraktidega. Endogeense luukoe resorptsiooni pärssimist on kirjeldatud ka kineetilistes ⁴⁵Ca-uuringutes ja samuti uuringutes, kus on hinnatud eelnevalt luustikku seondunud radioaktiivse tetratsükliini vabanemist.

Farmakoloogiliselt efektiivsetest annustest märkimisväärselt suuremate ibandronhappe annuste kasutamine ei mõjutanud luukoe mineralisatsiooni.

Pahaloomulise kasvaja põhjustatud luuresorptsioonile on iseloomulik liigne luukoe kadu, mida ei tasakaalusta uue luukoe moodustumine. Ibandronhappe pärsib selektiivselt osteoklastide aktiivsust, vähendades luukoe resorptsiooni ja selle tulemusena pahaloomulisest haigusest tingitud skeleti tüsistusi.

Kliinilised uuringud kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi kohta

Pahaloomulisest kasvajast tingitud hüperkaltseemia kliinilised uuringud näitasid, et ibandroonhappe inhibeeriv toime kasvajast tingitud osteolüüsi ja spetsiifiliselt kasvajast tingitud hüperkaltseemiasse väljendub kaltsiumi sisalduse langusena seerumis ja kaltsiumi vähenenud eritumisena uriini.

Kliinilistes uuringutes on raviks soovitatud annuste vahemiku juures saadud järgnevad vastusreaktsioonid (koos vastava usaldusvahemikuga). Enne uuringu alustamist oli albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis pärast adekvaatset vedelikravi $\geq 3,0$ mmol/l.

Ibandroonhappe annus	Ravile reageerinud patsientide %	90% usaldusvahemik
2 mg	54	44...63
4 mg	76	62...86
6 mg	78	64...88

Uuritud patsientide ja kasutatud annuste puhul oli keskmine aeg normokaltseemia saavutamiseks 4...7 päeva. Keskmine aeg retsidiivi (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumi tase seerumis tõusis taas üle 3,0 mmol/l) tekkeks oli 18...26 päeva.

Luukahjustuste profülaktika kliinilised uuringud rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel

Kliinilised uuringud rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel on näidanud ravimi inhibeerivat toimet luukoe osteolüüsi (väljendub luuresorptsiooni markerites) ja mõju luukahjustuste esinemissagedusele, mis mõlemad on annusest sõltuvad.

Luukahjustuste profülaktikat rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel hinnati randomiseeritud, platseebokontrollitud III faasi uuringus, mis kestis 96 nädalat ja kus manustati intravenoosselt 6 mg ibandroonhapet. Rinnavähiga naispatsiendid, kellel esinesid radioloogiliste uuringutega kinnitatud luumetastaasid, randomiseeriti platseebogrupperi (158 patsienti) või 6 mg ibandroonhappe saajate gruppi (154 patsienti). Uuringu tulemused on kokkuvõtlikult toodud allpool.

Esmased tulemusnäitajad toimivuse kohta

Uuringu esmasteks tulemusnäitajateks oli SMPR (*skeletal morbidity period rate*, skeletihäiguste esinemissagedus teatud ajavahemikus). Tegemist on liit-tulemusnäitajaga, mille alakomponentideks olid järgnevad skeletiga seotud tüsistused (*skeletal related events*, SRE):

- luu radioteraapia luumurdude/luumurru ohu tõttu
- luumurdude kirurgiline ravi
- lülisambamurrud
- mittevertebraalsed murrud.

SMPR analüüs oli ajaliselt kohandatud ning ühte või enam tüsistust ühe 12-nädalase perioodi sees peeti tõenäoliselt omavahel seotuks. Seetõttu arvestati analüüsi teostamisel esinenud mitmest tüsistusest vaid ühte. Sellest uuringust saadud andmed näitasid, et ibandroonhappe 6 mg intravenoosne manustamine vähendas statistiliselt oluliselt SRE-de esinemist võrreldes platseeboga, hinnatuna ajaliselt kohandatud SMPR järgi ($p=0,004$). Ibandroonhappe 6 mg manustamisel oli ka SRE-de arv statistiliselt oluliselt väiksem ja SRE suhteline risk vähenes platseeboga võrreldes 40 % (suhteline risk 0,6; $p=0,003$). Efektiivsustulemused on toodud tabelis 2.

Tabel 2 Efektiivsustulemused (metastaatilise luuhaigusega rinnavähiga haiged)

	Kõik skeletiga seotud tüsistused (SREs)		
	Platseebo n=158	Ibandroonhappe 6 mg n=154	p-väärtus
SMPR (patsiendi aasta kohta)	1,48	1,19	p=0,004

Tüsistuste arv (patsiendi kohta)	3,64	2,65	p=0,025
SRE suhteline risk	-	0,60	p=0,003

Teisene tulemusnäitaja toimivuse kohta

Luuvalu skoori järgi saavutati 6 mg ibandroonhappe intravenoosel manustamisel statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseeboga. Valu vähenemine oli kogu uuringu vältel püsivalt alla algväärtuse ja sellega kaasnes oluliselt väiksem valuvaigistite kasutamine. Elukvaliteedi langus oli ibandroonhappega ravitud patsientide seas oluliselt väiksem kui platseebo saajatel. Teisesed efektiivsustulemused on esitatud tabelis 3.

Tabel 3 Teisesed efektiivsustulemused (metastaatilise luuhaigusega rinnavähahaiged)

	Platseebo n=158	Ibandroonhappe 6 mg n=154	p-väärtus
Luuvalu *	0,21	-0,28	p<0,001
Valuvaigistite kasutamine*	0,90	0,51	p=0,083
Elukvaliteet *	-45,4	-10,3	p=0,004

* Keskmise muutus algväärtusest kuni viimase hindamiseni.

Ibandroonhappet saanud patsientidel esines märkimisväärne langus uriinist määratud luukoe resorptsiooni markerite osas (püridinoliin ja deoksüpüridinoliin), mis oli platseeboga võrreldes statistiliselt oluline.

Uuringus, kus osales 130 metastaatilise rinnavähiga patsienti, võrreldi 1 tunni või 15 minuti jooksul manustatud ibandroonhappe ohutust. Neerufunktsiooni näitajate osas erinevust ei täheldatud. 15 minutit kestnud infusiooni järgselt oli ibandroonhappe üldine kõrvaltoimete profiil kooskõlas pikemaajalise infusiooni puhul teadaoleva ohutusprofiiliga ning 15 minutit kestva infusiooniga seoses ei ilmnenud uusi ohutusprobleeme.

15 minutit kestvat infusiooni ei ole uuritud vähahaigetel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min.

Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.2)

Iasibon'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ibandroonhappe annuste 2 mg, 4 mg ja 6 mg manustamisel kahetunnise infusiooni teel olid farmakokineetilised parameetrid annusega lineaarsed.

Jaotumine

Pärast algset süsteemset imendumist seondub ibandroonhappe kiiresti luukoosse või väljutatakse uriiniga. Inimestel on terminaalne jaotusruumala vähemalt 90 l ja luukoosse jõudva annuse kogus arvutuslikult 40...50 % tsirkuleerivast annusest. Valkudega seondub inimeste vereplasmas terapeutiliste kontsentratsioonide juures ligikaudu 87 % toimeainest ja seega ei ole koostoime teiste ravimitega seoses seondumiskohalt tõrjumisega tõenäoline.

Biotransformatsioon

Puuduvad tõestusmaterjalid ibandroonhappe metaboliseerumise kohta inimeste või loomade organismis.

Eritumine

Kindlaks tehtud poolväärtuste vahemik on lai ja annusest sõltuv ning testi suhtes sensitiivne, kuid terminaalne poolväärtusaeg on üldiselt vahemikus 10...60 tundi. Siiski langevad esialgsed plasmatasemed kiiresti, saavutades 10 % maksimaalsest plasmakontsentratsioonist 3 ja 8 tunni möödumisel vastavalt pärast ravimi intravenooset ja suukaudset manustamist. Süsteemset kuhjumist ei täheldatud, kui luumetastaasidega patsientidele manustati ibandroonhapet veeni üks kord iga 4 nädala järel 48 nädala jooksul.

Ibandroonhappe üldkliirens on väike - keskmise väärtusega 84...160 ml/min. Renaalne kliirens (ligikaudu 60 ml/min tervetel menopausijärgses eas naistel) moodustab ligikaudu 50...60 % üldkliirensist ja on seotud kreatiniini kliirensiga. Arvatakse, et erinevus üld- ja renaalse kliirensi vahel peegeldab toimeaine omastamist luukoe poolt.

Tõenäoliselt ei kuulu renaalse eliminatsiooni sekretoorse tee alla teadaolevad happelised või aluselised transportsüsteemid, mis osalevad teiste toimeainete eritumises. Lisaks ei pärsi ibandroonhappe peamisi inimese maksas olevaid P450 isoensüüme ega indutseeri maksa tsütokroom P450 süsteemi rottidel.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Sugu

Ibandroonhappe biosaadavus ja farmakokineetilised omadused on meestel ja naistel sarnased.

Rass

Ibandroonhappe dispositsiooni osas puuduvad viited kliiniliselt olulistele rassilistele erinevustele kollase ja valge rassi esindajate seas. Mustanahaliste kohta on väga vähe andmeid.

Neerukahjustusega patsiendid

Ibandroonhappe ekspositsioon erineva neerukahjustuse raskusastmega patsientidel on seotud kreatiniini kliirensiga (CLCr). Raske neerukahjustusega isikutel (keskmise arvatud CLCr=21,2 ml/min) suurenes annuse järgi kohandatud keskmine AUC_{0-24h} 110 % tervete vabatahtlikega võrreldes. Kliinilise farmakoloogia uuringus WP18551 suurenes ühekordse 6 mg annuse veenisisesel manustamisel (15 minutit kestnud infusiooni) järgselt keskmine AUC₀₋₂₄ kerge (keskmise arvatud CLCr=68,1 ml/min) ja mõõduka (keskmise arvatud CLCr=41,2 ml/min) neerukahjustuse korral vastavalt 14% ja 86% võrreldes tervete vabatahtlikega (keskmise arvatud CLCr=120 ml/min). Keskmine C_{max} ei suurenenud kerge neerukahjustusega patsientidel ja suurenes 12% mõõduka neerukahjustusega patsientidel. Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens \geq 50 ja $<$ 80 ml/min) patsientidel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens \geq 30 ja $<$ 50 ml/min) või raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens $<$ 30 ml/min) patsientidel, keda ravitakse luukahjustuste ärahoidmiseks rinnavähi ja luumetastaaside korral, on soovitatav annuse korrigeerimine (vt lõik 4.2).

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)

Puuduvad farmakokineetilised andmed ibandroonhappe kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel. Maksal puudub oluline roll ibandroonhappe kliirensis, kuna toimeaine väljutatakse neerude kaudu ja luukoosse omastamise teel. Seetõttu ei ole maksakahjustusega patsientide ravimisel annuse kohandamine vajalik. Kuna plasmavalkudega seondub terapeutiliste kontsentratsioonide juures ligikaudu 87 % toimeainest, ei põhjusta hüpoproteineemia raske maksahaiguse puhul kliiniliselt olulist tõusu vaba fraktsiooni plasmakontsentratsioonis.

Eakad (vt lõik 4.2)

Multivariatiiivse analüüsi järgi ei leitud, et vanus oleks uuritud farmakokineetilise parameetri osas sõltumatuks mõjuteguriks. Kuna ea tõustes neerutalitlus langeb, on see ainukeseks faktoriks, mida peaks silmas pidama (vt lõik neerukahjustus).

Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.1)

Puuduvad andmed Iasibon'i kasutamise kohta alla 18-aastastel patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel. Sarnaselt teistele bisfosfonaatidele on süsteemse toksilisuse esmasteks sihtorganiteks neerud.

Mutageensus/kartsinogeensus:

Kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud. Genotoksilisuse test ei ole näidanud ibandroonhappe mõju geneetilistele omadustele.

Reproduktsoonitoksilisus:

Ibandroonhappe intravenoosel manustamisel rottidele ja küülikutele ei täheldatud kahjulikku toimet lootele ega väärengute teket. Reproduktsooniuringutes, kus ravimit manustati rottidele suu kaudu, avaldus toime fertiilsusele saagenud implantatsioonieelsete loote kaotustena annuste 1 mg/kg ööpäevas ja suuremate puhul. Reproduktsooniuringutes, kus ravimit manustati rottidele intravenoosel teel, vähenes ibandroonhappe toimel spermatoosidide arv annuste 0,3 ja 1 mg/kg ööpäevas puhul ning meeste fertiilsus annuse 1 mg/kg ööpäevas ja naiste fertiilsus annuse 1,2 mg/kg ööpäevas puhul. Ibandroonhappega teostatud reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ilmnenud kõrvaltoimed ei erinenud ravimite klassile (bisfosfonaadid) tüüpilistest kõrvaltoimetest. Siia alla kuuluvad implantatsioonide vähenemine, sünnituse loomuliku kulu mõjutamine (düstookia), vistseraalsete arenguhäirete saagenemine (neeruvaagna-ureeteri sündroom) ja hammaste väärengud rottidel F1 põlvkonnas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid

Jää-äädikhape

Naatriumatsetaatrihüdraat

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Võimaliku sobimatuse vältimiseks tohib Iasibon infusioonikonsentraati lahjendada ainult isotoonilise naatriumkloriidi lahuse või 5 % glükoosilahusega.

Iasibon'i ei tohi segada kaltsiumit sisaldavate lahustega.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

Pärast valmistamist: 24 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja enne valmistamist säilitamisel eritingimusi.

Pärast valmistamist: Hoida külmkapis (2°C...8 °C).

Mikrobiaalse saastumise vältimiseks tuleb ravim kasutada kohe. Vastasel korral vastutab säilitamise aja ja tingimuste eest kasutaja ning see ei tohiks temperatuuril 2°C...8°C ületada 24 tundi, v.a lahuse valmistamisel kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iasibon 1 mg on saadaval 1 ampulli sisaldavate pakenditena (2 ml I tüüpi klaasist ampull).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Ravimite sattumine keskkonda tuleb viia miinimumini.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/659/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21 jaanuar 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30. september 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Iasibon 2 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ampull 2 ml infusioonilahuse kontsentraadiga sisaldab 2 mg ibandronhapet (naatriummonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Iasibon on näidustatud täiskasvanutel.

- Luukahjustuste (patoloogilised luumurrud, radioteraapiat või kirurgilist ravi vajavad tüsistused luudes) profülaktika rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel.
- Metastaseerunud või metastaseerumata kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Iasibon-ravi võib alustada vaid vähktõve ravi kogemustega arst.

Annustamine

Luukahjustuste profülaktika rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel

Soovitav annus luukahjustuste ärahoidmiseks rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel on 6 mg intravenoosse süstena iga 3...4 nädala järel. Annus manustatakse infusiooni teel vähemalt 15 minuti jooksul.

Lühemat (st 15 min) infusiooni kestust tohib kasutada ainult normaalse neerufunktsiooni või kerge neerukahjustusega patsientidel. Puuduvad andmed lühema infusiooniaja kasutamise iseloomustamiseks patsientidel kreatiniini kliirensiga alla 50 ml/min. Annustamise ja manustamise soovitus sellele patsientide gruppidele vt *Neerukahjustusega patsiendid* (vt lõik 4.2).

Kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi

Enne Iasibon-ravi peab patsient olema piisavalt rehydreeritud 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidi lahusega. Arvestada tuleb hüperkaltseemia raskusastet ja samuti kasvaja tüüpi. Osteolüütiliste luumetastaasidega patsiendid vajavad tavaliselt madalamaid annuseid kui humoraalset tüüpi hüperkaltseemiaga patsiendid. Enamikule raske hüperkaltseemiaga patsientidest (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis* ≥ 3 mmol/l või ≥ 12 mg/dl) on piisavaks üksikannuseks 4 mg. Keskmise hüperkaltseemia (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis < 3 mmol/l või < 12 mg/dl) korral on piisavaks annuseks 2 mg. Kliiniliste uuringute käigus on suurimaks kasutatud annuseks olnud 6 mg, mis ei muuda aga ravi tõhusamaks.

* Märkus: albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldust seerumis arvutatakse järgnevalt:

$$\text{Albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis (mmol/l)} = \text{seerumi kaltsium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumiin (g/l)}] + 0,8$$

Või

$$\text{Albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis (mg/dl)} = \text{seerumi kaltsium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumiin (g/dl)}]$$

Albumiini järgi korrigeeritud seerumi kaltsiumisisalduse mõõtühiku mmol/l teisendamisel mg/dl-ks tuleb esimene näitaja korrutada 4-ga.

Enamikul juhtudest pöördub seerumi tõusnud kaltsiumitase tagasi normaalvahemikku 7 päevaga. Keskmise aeg retsidiivi tekkeks (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisalduse tõus seerumis uuesti üle 3 mmol/l) oli annuste 2 mg ja 4 mg puhul 18...19 päeva. Keskmise aeg retsidiivi tekkeks annuse 6 mg juures oli 26 päeva.

Piiratud arv patsientidest (50 patsienti) said hüperkaltseemia raviks ka teise infusiooni. Ravi kordamise vajadust võib kaaluda, kui hüperkaltseemia taastub või ravi ei olnud piisavalt efektiivne.

Iasibon infusioonilahuse kontsentratsioon tuleb manustada 2 tundi kestva veeniinfusiooni teel.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustusega patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥ 50 ja < 80 ml/min) patsientidel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥ 30 ja < 50 ml/min) või raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel, keda ravitakse luukahjustuste ärahoidmiseks rinnavähi ja luumetastaaside korral, tuleb järgida alltoodud annustamissoovitusi (vt lõik 5.2).

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Annus	Infusiooni maht ¹ ja kestus ²
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml infusioonilahuse kontsentrati)	100 ml 15 minuti jooksul
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml infusioonilahuse kontsentrati)	500 ml 1 tunni jooksul
< 30	2 mg (2 ml infusioonilahuse kontsentrati)	500 ml 1 tunni jooksul

¹ 0,9% naatriumkloriidi lahus või 5% glükoosilahus

² Manustamine iga 3...4 nädala järel

15 minutit kestvat infusiooni ei ole uuritud vähihaigetel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min.

Eakad (>65-aastased)

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Iasibon'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Intravenoosseks manustamiseks.

Ampulli sisu tuleb kasutada järgmiselt:

- Luukahjustuste profülaktika – lisada 100 ml isotoonilisse naatriumkloriidi lahusesse või 100 ml 5% dekstroosilahusesse ja manustada infusiooni teel vähemalt 15 minuti jooksul. Vt ka neerukahjustusega patsientidele mõeldud annustamise lõiku eespool.
- Kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi – lisada 500 ml isotoonilisse naatriumkloriidi lahusesse või 500 ml 5% dekstroosilahusesse ja manustada infusiooni teel 2 tunni jooksul.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutada ainult selget lahust, mis ei sisalda võõrosakesi. Iasibon infusioonilahuse kontsentrati manustatakse intravenoosse infusiooni teel.

Peab olema ettevaatlik, et mitte manustada Iasibon infusioonilahuse kontsentrati arterisse või paravenoosselt, sest see võib põhjustada koekahjustust.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Hüpokaltseemia.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Luu- ja mineraalide ainevahetuse häiretega patsiendid

Enne luumetastaasidega haiguse ravi Iasibon'iga tuleb korrigeerida hüpokaltseemia ning teised luu- ja mineraalide ainevahetuse häired.

Kõikide patsientide puhul on tähtis piisava koguse kaltsiumi ja D-vitamiini saamine. Kui igapäeva toidus on kaltsiumi ja/või D-vitamiini sisaldus ebapiisav, peab patsient kasutama lisapreparaate.

Anafülaktiline reaktsioon/šokk

Intravenoosselt teel manustatava ibandronhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud anafülaktilise reaktsiooni/šoki juhtumid, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhtumeid.

Iasibon'i manustamisel intravenoosse süstena peavad käepärast olema vajalikud esmaabi- ja jälgimisvahendid. Anafülaktilise või muu raskekujulise ülitundlikkus-/allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb ravimi süstimine otsekohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Lõualuu osteonekroos

Ibandronaadi onkoloogilistel näidustustel saavatel patsientidel on turuletulekujärgselt väga harva teatatud lõualuu osteonekroosi juhtudest (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kellel on suuõõnes paranemata avatud pehmete kudede kahjustused, tuleb ravi või uue ravikuuri alustamine edasi lükata.

Kaasuvate riskifaktoritega patsientidel on enne ibandronaadiga ravi alustamist soovitatav teostada hammaste uuring koos preventiivse raviga ning individuaalne kasu ja riski suhte hindamine.

Lõualuu osteonekroosi tekkeriski hindamisel tuleb arvesse võtta järgmisi riskifaktoreid:

- luuesorptsiooni inhibeeriva ravimi toime tugevus (risk on suurem tugeva toimega ravimite puhul), manustamistee (risk on suurem parenteraalse manustamise puhul) ning kumulatiivne annus;
- vähk, kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatiad, infektsioon), suitsetamine;
- samaaegne ravi: kortikosteroidid, kemoteraapia, angiogeneesi inhibiitorid, pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi;
- halb suuõõne hügieen, parodondi haigused, halvasti sobivad proteesid, anamneesis hambahaigus, invasiivsed hambaraviprotseduurid (nt hamba ekstraktsioon).

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et Iasibon-ravi ajal tuleb hoida head suuõõne hügieeni, käia regulaarselt hambaarsti juures kontrollil ja teatada otsekohe igasugustest suuõõne sümptomitest, nagu hammaste liikuvus, valu või turse või mitteparanevad haavandid või eritus. Ravi ajal tohib invasiivseid hambaravi protseduure läbi viia ainult pärast hoolikat kaalumist ning nende teostamisest tuleb hoiduda Iasibon'i manustamise vahetus läheduses.

Lõualuu osteonekroosiga patsientide raviplaani peavad koostama tihedas koostöös raviarst ja hambaarst või suukirurg, kellel on lõualuu osteonekroosi ravikogemus. Tuleks kaaluda Iasibon-ravi ajutist katkestamist kuni seisundi paranemiseni ja soodustavate riskifaktorite vähendamist, kui see on võimalik.

Väliskuumekanalite osteonekroos

Bifosfonaatide kasutamise korral on teatatud väliskuumekanalite osteonekroosist, peamiselt pikaajalise ravi korral. Väliskuumekanalite osteonekroosi võimalike riskitegurite hulka kuuluvad steroidide kasutamine, keemiaravi ja/või lokaalsed riskitegurid, nagu infektsioon või trauma. Väliskuumekanalite osteonekroosi võimalust tuleb arvesse võtta bifosfonaate saavate patsientide puhul, kellel tekivad kõrvadega seotud sümptomid, sh krooniline kõrvapõletik.

Reieluu atüüpilised murrud

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohhanterestest ja diafüüsi murdudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas – vahetult allpool väikest pöörli kuni ülalpool põndaülist laienemist. Need murrud tekivad mittetraumaatilistena või pärast minimaalset traumat ning mõned patsiendid kogevad enne täieliku reieluumurru teket nädalaid või kuid kestvat valu reies või kubemes, millega sageli kaasnevad pingemurru kuvatavad tunnused. Murrud on sageli kahepoolsed, mistõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka vastaspoolset reieluud. Teatatud on ka selliste murdude halvast paranemisest. Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpilist reieluumurdu, tuleb patsiendi seisundi ja individuaalse kasu-riski hindamise järel kaaluda bisfosfonaatravi lõpetamist.

Bisfosfonaatravi ajal tuleb patsiente nõustada, et nad teataksid igasugusest valust reie, puusa või kubeme piirkonnas ja igal nimetatud sümptomitega patsiendil tuleb hinnata võimaliku atüüpilise reieluumurru esinemist.

Neerukahjustusega patsiendid

Kliinilistes uuringutes ei ole Iasibon'i pikaajalisel kasutamisel saadud viiteid neerufunktsiooni kahjustava toime kohta. Sellele vaatamata soovitatakse Iasibon-ravi saava patsiendi kliinilise seisundi hindamisel jälgida neerufunktsiooni ja määrata kaltsiumi, fosfaatide ja magneesiumi sisaldust seerumis (vt lõik 4.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Kuna kliinilised andmed puuduvad, ei saa anda annustamisjuhiseid raske maksakahjustusega patsientide kohta (vt lõik 4.2).

Südamekahjustusega patsiendid

Südamepuudulikkuse riskiga patsientide puhul vältida vedeliku liigset ülekannet.

Patsiendid, kellel esineb teadaolev ülitundlikkus teiste bisfosfonaatide suhtes

Teadaoleva ülitundlikkuse esinemisel teiste bisfosfonaatide suhtes tuleb ravimit manustada ettevaatusega.

Teadaolevat toimet omavad ained

Iasibon'iga sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ampull, seega see on põhiliselt „naatriumi vaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metaboolsete koostoitete teke ei ole tõenäoline, kuna ibandroonhape ei pärsi peamisi inimese maksas olevaid P450 isoensüüme ega indutseeri maksa tsütokroom P450 süsteemi rottidel (vt lõik 5.2). Ibandroonhape eritub ainult renaalse sekretsiooni teel ega läbi biotransformatsiooni.

Bisfosfonaatide manustamisel koos aminoglükosiididega on soovitatav ettevaatus, kuna mõlemad ained võivad vähendada kaltsiumi sisaldust seerumis pikaks ajaks. Tähelepanu tuleks pöörata ka samaaegse hüpomagneesemia võimalusele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ibandroonhappe kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed rottidega on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Seetõttu ei tohi lasibon'i kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Pole teada, kas ibandroonhape eritub rinnapiima. Uuringud lakteerivate rottidega on näidanud ibandroonhappe madalate kontsentratsioonide esinemist rinnapiimas pärast ravimi intravenooset manustamist. Lasibon'i ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Puuduvad andmed ibandroonhappe toime kohta inimestel. Reproduktiooniuringutes, kus ravimit manustati rottidele suu kaudu, põhjustas ibandroonhape fertiilsuse langust. Uuringutes, kus ravimit manustati rottidele intravenoosel teel, põhjustas ibandroonhape fertiilsuse langust suurtes ööpäevastes annustes (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste omaduste ning kirjeldatud kõrvaltoimete põhjal on oodata, et lasibon'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige tõsisemad kirjeldatud kõrvaltoimed on anafülaktiline reaktsioon/šokk, reieluu atüüpilised murrud, lõualuu osteonekroos ja silmapõletik (vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ ja lõik 4.4).

Kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi seostatakse kõige sagedamini kehatemperatuuri tõusuga. Harvem kirjeldatakse seerumi kaltsiumisisalduse langust normivahemiku piiridest allapoole (hüpokaltseemia). Enamikul juhtudest ei ole spetsiifiline ravi vajalik ja sümptomid kaovad mõne tunni/päeva möödudes.

Rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel luukahjustuste profülaktikaks kasutamisel seostatakse ravimit kõige sagedamini asteeniaga, millele järgnevad kehatemperatuuri tõus ja peavalu.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on loetletud kesksetest III faasi uuringutest (kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi: 311 patsienti raviti ibandroonhappega annuses 2 mg või 4 mg; luukahjustuste profülaktika rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel: 152 patsienti raviti ibandroonhappega annuses 6 mg) ja turuletulekujärgse kasutamise käigus saadud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Ibandroonhappe intravenoosel manustamisel kirjeldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon	Tsüstiit, vaginiit, suuõõne kandidoos			
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad		Healoomuline nahakasvaja			
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia, vere düskraasia			
Immuunsüsteemi häired				Ülitundlikkus†, bronhospasm†, angioödeem†, anafülaktiline reaktsioon/šokk †**	Astma ägenemine
Endokriinsüsteemi häired	Kõrvalkilpnäärme häire				
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpo-kaltseemia**	Hüpofosfaateemia			
Psühhiaatrilised häired		Unehäired, ärevus, emotsionaalne labiilsus			
Närvisüsteemi häired	Peavalu, pearinglus, düsgeusia (maitsehäire)	Tserebrovaskulaarne häire, närvijuure kahjustus, amneesia, migreen, neuralgia, hüpertoonia, hüperesteesia, suuümbruse paresteesia, parosmia			
Silma kahjustused	Katarakt		Silma-põletik†**		
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kurtus			
Südame häired	Hisi kimbu sääre blokaad	Müokardi isheemia, kardiovaskulaarne häire, südamepekslemine			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi	Farüngiit	Kopsuturse, striidor			

häired					
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, oksendamine, düspepsia, seedetrakti valu, hambakahjustus	Gastroenteriit, gastriit, suuhaavandid, düsfaagia, huulepõletik			
Maksa ja sapiteede häired		Sapikivitõbi			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahakahjustus, verevalum	Lööve, alopeetsia		Stevensi-Johnsoni sündroom†, multiformne erüteem†, bulloosne dermatiit†	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Osteoartriit, lihasvalu, liigesvalu, liigeskahjustus, luuvalu		Atüüpilised reieluu subtrochanteerised ja diafüüsmurrud†	Lõualuu osteonekroos†** , väliskuumekanalite osteonekroos (bifosfonaatide klassiefekt)†	
Neerude ja kuseteede häired		Uriinipeetus, neerutsüst			
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Vaagnapiirkonna valu			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik, gripitaoline haigus**, perifeersed tursed, asteenia, janu	Hüpotermia			
Uuringud	Gamma-GT taseme tõus, kreatiniinisalduse suurenemine	Vere alkaalse fosfataasi tõus, kaalulangus			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Vigastus, süstekoha valu			

** Vt lisainformatsiooni allpool

† Tuvastatud turuletulekujärgse kasutamise käigus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpokaltseemia

Sageli kaasneb kaltsiumi renaalsete ekskretsioonidega fosfaatide taseme langus seerumis, mis ei vaja ravi. Kaltsiumi tase seerumis võib langeda hüpokaltseemilistele väärtustele.

Gripitaoline haigus

Kirjeldatud on gripilaadset sündroomi, mis hõlmab palavikku, külmavärinaid, luu- ja /või lihasvalu taolist valu. Enamikel juhtudel ei olnud vajadust spetsiifilise ravi järele ning sümptomid taandusid paari tunni/päeva jooksul.

Lõualuu osteonekroos

Teatud on lõualuu osteonekroosi juhtudest, valdavalt luuresorptsiooni inhibeerivaid ravimeid (nagu ibandronhappe) saanud vähihaigetel (vt lõik 4.4). Lõualuu osteonekroosi juhtudest on teatud ibandronhappe turuletulekujärgsel kasutamisel.

Silmapõletik

Ibandronhappe kasutamisel on kirjeldatud silmapõletiku (uveiidi, episkleriidi ja skleriidi) juhtusid. Mõnikord ei taandunud need juhud enne ibandronhappe ärajätmist.

Anafülaktiline reaktsioon/šokk

Intravenoosel teel manustatava ibandronhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud anafülaktilise reaktsiooni/šoki juhtumeid, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhtumeid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tänase seisuga ei ole Iasibon'i infusioonikontsentraadi üleannustamisest teatud. Kuna prekliiniliste uuringute põhjal kahjustuvad kõrgete annuste manustamisel nii neerud kui ka maks, tuleb jälgida nende mõlema organi funktsiooni. Kliiniliselt olulist hüpokaltseemiat korrigeeritakse kaltsiumglükonaadi intravenoosse manustamisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Luuhaiguste raviks kasutatavad ravimid, bisfosfonaat, ATC-kood: M05BA06

Ibandronhappe kuulub bisfosfonaatide hulka. Sellesse ravimgruppi kuuluvad ained toimivad spetsiifiliselt luukoosse. Nende selektiivne toime põhineb bisfosfonaatide afiinsusel mineraalse luuaine suhtes. Bisfosfonaatide toime aluseks on osteoklastide aktiivsuse pärssimine, kuid täpne toimemehhanism ei ole veel teada.

In vivo hoiab ibandronhappe ära luukoe destruktsiooni, mida on eksperimentaalselt tekitatud gonaadide funktsiooni pärssimise, retinoidide, kasvajate või kasvajaekstraktidega. Endogeense luukoe resorptsiooni pärssimist on kirjeldatud ka kineetilistes ⁴⁵Ca-uuringutes ja samuti uuringutes, kus on hinnatud eelnevalt luustikku seondunud radioaktiivse tetratsükliini vabanemist.

Farmakoloogiliselt efektiivsetest annustest märkimisväärselt suuremate ibandronhappe annuste kasutamine ei mõjutanud luukoe mineralisatsiooni.

Pahaloomulise kasvaja põhjustatud luuresorptsioonile on iseloomulik liigne luukoe kadu, mida ei tasakaalusta uue luukoe moodustumine. Ibandronhappe pärsib selektiivselt osteoklastide aktiivsust, vähendades luukoe resorptsiooni ja selle tulemusena pahaloomulisest haigusest tingitud skeleti tüsistusi.

Kliinilised uuringud kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi kohta

Pahaloomulisest kasvajast tingitud hüperkaltseemia kliinilised uuringud näitasid, et ibandroonhappe inhibeeriv toime kasvajast tingitud osteolüüsi ja spetsiifiliselt kasvajast tingitud hüperkaltseemiasse väljendub kaltsiumi sisalduse langusena seerumis ja kaltsiumi vähenenud eritumisena uriini.

Kliinilistes uuringutes on raviks soovitatud annuste vahemiku juures saadud järgnevad vastusreaktsioonid (koos vastava usaldusvahemikuga). Enne uuringu alustamist oli albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis pärast adekvaatset vedelikravi $\geq 3,0$ mmol/l.

Ibandroonhappe annus	Ravile reageerinud patsientide %	90% usaldusvahemik
2 mg	54	44...63
4 mg	76	62...86
6 mg	78	64...88

Uuritud patsientide ja kasutatud annuste puhul oli keskmine aeg normokaltseemia saavutamiseks 4...7 päeva. Keskmine aeg retsidiivi (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumi tase seerumis tõusis taas üle 3,0 mmol/l) tekkeks oli 18...26 päeva.

Luukahjustuste profülaktika kliinilised uuringud rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel

Kliinilised uuringud rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel on näidanud ravimi inhibeerivat toimet luukoe osteolüüsi (väljendub luuresorptsiooni markerites) ja mõju luukahjustuste esinemissagedusele, mis mõlemad on annusest sõltuvad.

Luukahjustuste profülaktikat rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel hinnati randomiseeritud, platseebokontrollitud III faasi uuringus, mis kestis 96 nädalat ja kus manustati intravenoosselt 6 mg ibandroonhapet. Rinnavähiga naispatsiendid, kellel esinesid radioloogiliste uuringutega kinnitatud luumetastaasid, randomiseeriti platseebogruppi (158 patsienti) või 6 mg ibandroonhappe saajate gruppi (154 patsienti). Uuringu tulemused on kokkuvõtlikult toodud allpool.

Esmased tulemusnäitajad toimivuse kohta

Uuringu esmasteks tulemusnäitajateks oli SMPR (*skeletal morbidity period rate*, skeletihaiguste esinemissagedus teatud ajavahemikus). Tegemist on liit-tulemusnäitajaga, mille alakomponentideks olid järgnevad skeletiga seotud tüsistused (*skeletal related events*, SRE):

- luu radioteraapia luumurdude/luumurru ohu tõttu
- luumurdude kirurgiline ravi
- lülisambamurrud
- mittevvertebraalsed murrud.

SMPR analüüs oli ajaliselt kohandatud ning ühte või enam tüsistust ühe 12-nädalase perioodi sees peeti tõenäoliselt omavahel seotuks. Seetõttu arvestati analüüsi teostamisel esinenud mitmest tüsistusest vaid ühte. Sellest uuringust saadud andmed näitasid, et ibandroonhappe 6 mg intravenoosne manustamine vähendas statistiliselt oluliselt SRE-de esinemist võrreldes platseeboga, hinnatuna ajaliselt kohandatud SMPR järgi ($p=0,004$). Ibandroonhappe 6 mg manustamisel oli ka SRE-de arv statistiliselt oluliselt väiksem ja SRE suhteline risk vähenes platseeboga võrreldes 40 % (suhteline risk 0,6; $p=0,003$). Efektiivsustulemused on toodud tabelis 2.

Tabel 2 Efektiivsustulemused (metastaatilise luuhaigusega rinnavähahaiged)

	Kõik skeletiga seotud tüsistused (SREs)		
	Platseebo n=158	Ibandroonhappe 6 mg n=154	p-väärtus
SMPR (patsiendi aasta kohta)	1,48	1,19	p=0,004

Tüsistuste arv (patsiendi kohta)	3,64	2,65	p=0,025
SRE suhteline risk	-	0,60	p=0,003

Teisene tulemusnäitaja toimivuse kohta

Luuvalu skoori järgi saavutati 6 mg ibandroonhappe intravenoosel manustamisel statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseeboga. Valu vähenemine oli kogu uuringu vältel püsivalt alla algväärtuse ja sellega kaasnes oluliselt väiksem valuvaigistite kasutamine. Elukvaliteedi langus oli ibandroonhappega ravitud patsientide seas oluliselt väiksem kui platseebo saajatel. Teised efektiivsustulemused on esitatud tabelis 3.

Tabel 3 Teised efektiivsustulemused (metastaatilise luuhaigusega rinnavähiga)

	Platseebo n=158	Ibandroonhappe 6 mg n=154	p-väärtus
Luuvalu *	0,21	-0,28	p<0,001
Valuvaigistite kasutamine*	0,90	0,51	p=0,083
Elukvaliteet *	-45,4	-10,3	p=0,004

* Keskmise muutus algväärtusest kuni viimase hindamiseni.

Ibandroonhappet saanud patsientidel esines märkimisväärne langus uriinist määratud luukoe resorptsiooni markerite osas (püridinoliin ja deoksüpüridinoliin), mis oli platseeboga võrreldes statistiliselt oluline.

Uuringus, kus osales 130 metastaatilise rinnavähiga patsienti, võrreldi 1 tunni või 15 minuti jooksul manustatud ibandroonhappe ohutust. Neerufunktsiooni näitajate osas erinevust ei täheldatud. 15 minutit kestnud infusiooni järgselt oli ibandroonhappe üldine kõrvaltoimete profiil kooskõlas pikemaajalise infusiooni puhul teadaoleva ohutusprofiiliga ning 15 minutit kestva infusiooniga seoses ei ilmnenud uusi ohutusprobleeme.

15 minutit kestvat infusiooni ei ole uuritud vähiga haigetel kreatiniini kliirensiga <50 ml/min.

Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.2)

Iasibon'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ibandroonhappe annuste 2 mg, 4 mg ja 6 mg manustamisel kahetunnise infusiooni teel olid farmakokineetilised parameetrid annusega lineaarsed.

Jaotumine

Pärast algset süsteemset imendumist seondub ibandroonhappe kiiresti luukoesse või väljutatakse uriiniga. Inimestel on terminaalne jaotusruumala vähemalt 90 l ja luukoesse jõudva annuse kogus arvutuslikult 40...50 % tsirkuleerivast annusest. Valkudega seondub inimeste vereplasmas terapeutiliste kontsentratsioonide juures ligikaudu 87% toimeainest ja seega ei ole koostoime teiste ravimitega seoses seondumiskohalt tõrjumisega tõenäoline.

Biotransformatsioon

Puuduvad tõestusmaterjalid ibandroonhappe metaboliseerumise kohta inimeste või loomade organismis.

Eritumine

Kindlaks tehtud poolväärtuste vahemik on lai ja annusest sõltuv ning testi suhtes sensitiivne, kuid terminaalne poolväärtusaeg on üldiselt vahemikus 10...60 tundi. Siiski langevad esialgsed plasmatasemed kiiresti, saavutades 10 % maksimaalsest plasmakontsentratsioonist 3 ja 8 tunni möödumisel vastavalt pärast ravimi intravenooset ja suukaudset manustamist. Süsteemset kuhjumist ei täheldatud, kui luumetastaasidega patsientidele manustati ibandroonhapet veeni üks kord iga 4 nädala järel 48 nädala jooksul.

Ibandroonhappe üldkliirens on väike - keskmise väärtusega 84...160 ml/min. Renaalne kliirens (ligikaudu 60 ml/min tervetel menopausijärgses eas naistel) moodustab ligikaudu 50...60 % üldkliirensist ja on seotud kreatiniini kliirensiga. Arvatakse, et erinevus üld- ja renaalse kliirensi vahel peegeldab toimeaine omastamist luukoe poolt.

Tõenäoliselt ei kuulu renaalse eliminatsiooni sekretoorse tee alla teadaolevad happelised või aluselised transportsüsteemid, mis osalevad teiste toimeainete eritumises. Lisaks ei pärsi ibandroonhappe peamisi inimese maksas olevaid P450 isoensüüme ega indutseeri maksa tsütokroom P450 süsteemi rottidel.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Sugu

Ibandroonhappe biosaadavus ja farmakokineetilised omadused on meestel ja naistel sarnased.

Rass

Ibandroonhappe dispositsiooni osas puuduvad viited kliiniliselt olulistele rassilistele erinevustele kollase ja valge rassi esindajate seas. Mustanahaliste kohta on väga vähe andmeid.

Neerukahjustusega patsiendid

Ibandroonhappe ekspositsioon erineva neerukahjustuse raskusastmega patsientidel on seotud kreatiniini kliirensiga (CL_{Cr}). Raske neerukahjustusega isikutel (keskmise arvatud CL_{Cr}=21,2 ml/min) suurenes annuse järgi kohandatud keskmine AUC_{0-24h} 110% tervete vabatahtlikega võrreldes.

Kliinilise farmakoloogia uuringus WP18551 suurenes ühekordse 6 mg annuse veenisisesel manustamisel (15 minutit kestnud infusiooni) järgselt keskmine AUC₀₋₂₄ kerge (keskmise arvatud CL_{Cr}=68,1 ml/min) ja mõõduka (keskmise arvatud CL_{Cr}=41,2 ml/min) neerukahjustuse korral vastavalt 14% ja 86% võrreldes tervete vabatahtlikega (keskmise arvatud CL_{Cr}=120 ml/min). Keskmine C_{max} ei suurenenud kerge neerukahjustusega patsientidel ja suurenes 12% mõõduka neerukahjustusega patsientidel. Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥50 ja <80 ml/min) patsientidel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥30 ja <50 ml/min) või raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel, keda ravitakse luukahjustuste ärahoidmiseks rinnavähi ja luumetastaaside korral, on soovitatav annuse korrigeerimine (vt lõik 4.2).

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)

Puuduvad farmakokineetilised andmed ibandroonhappe kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel. Maksal puudub oluline roll ibandroonhappe kliirensis, kuna toimeaine väljutatakse neerude kaudu ja luukoosse omastamise teel. Seetõttu ei ole maksakahjustusega patsientide ravimisel annuse kohandamine vajalik. Kuna plasmavalkudega seondub terapeutiliste kontsentratsioonide juures ligikaudu 87% toimeainest, ei põhjusta hüpoproteineemia raske maksahaiguse puhul kliiniliselt olulist tõusu vaba fraktsiooni plasmakontsentratsioonis.

Eakad (vt lõik 4.2)

Multivariatiiivse analüüsi järgi ei leitud, et vanus oleks uuritud farmakokineetilise parameetri osas sõltumatuks mõjuteguriks. Kuna ea tõustes neerutalitlus langeb, on see ainukeseks faktoriks, mida peaks silmas pidama (vt lõik neerukahjustus).

Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.1)

Puuduvad andmed Iasibon'i kasutamise kohta alla 18-aastastel patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel. Sarnaselt teistele bisfosfonaatidele on süsteemse toksilisuse esmasteks sihtorganiteks neerud.

Mutageensus/kartsinogeensus:

Kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud. Genotoksilisuse test ei ole näidanud ibandroonhappe mõju geneetilistele omadustele.

Reproduktsoonitoksilisus:

Ibandroonhappe intravenoosel manustamisel rottidele ja küülikutele ei täheldatud kahjulikku toimet lootele ega väärengute teket. Reproduktsooniuuringutes, kus ravimit manustati rottidele suu kaudu, avaldus toime fertiilsusele saagenud implantatsioonieelsete loote kaotustena annuste 1 mg/kg ööpäevas ja suuremate puhul. Reproduktsooniuuringutes, kus ravimit manustati rottidele intravenoosel teel, vähenes ibandroonhappe toimel spermatoosidide arv annuste 0,3 ja 1 mg/kg ööpäevas puhul ning meeste fertiilsus annuse 1 mg/kg ööpäevas ja naiste fertiilsus annuse 1,2 mg/kg ööpäevas puhul. Ibandroonhappega teostatud reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ilmnenud kõrvaltoimed ei erinenud ravimite klassile (bisfosfonaadid) tüüpilistest kõrvaltoimetest. Siia alla kuuluvad implantatsioonide vähenemine, sünnituse loomuliku kulu mõjutamine (düstookia), vistseraalsete arenguhäirete saagenemine (neeruvaagna-ureeteri sündroom) ja hammaste väärengud rottidel F1 põlvkonnas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid

Jää-äädikhape

Naatriumatsetaatrihüdraat

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Võimaliku sobimatuse vältimiseks tohib Iasibon infusioonikontsentrati lahjendada ainult isotoonilise naatriumkloriidi lahuse või 5% glükoosilahusega.

Iasibon'i ei tohi segada kaltsiumit sisaldavate lahustega.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

Pärast valmistamist: 24 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja enne valmistamist säilitamisel eritingimusi.

Pärast valmistamist: Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mikrobiaalse saastumise vältimiseks tuleb ravim kasutada kohe. Vastasel korral vastutab säilitamise aja ja tingimuste eest kasutaja ning see ei tohiks temperatuuril 2°C...8°C ületada 24 tundi, v.a lahuse valmistamisel kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iasibon 2 mg on saadaval 1 ampulli sisaldavate pakenditena (4 ml I tüüpi klaasist ampull).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Ravimite sattumine keskkonda tuleb viia miinimumini.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/659/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21 jaanuar 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30. september 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Iasibon 6 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial 6 ml infusioonilahuse kontsentraadiga sisaldab 6 mg ibandronhapet (naatriummonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.
Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Iasibon on näidustatud täiskasvanutel.

- Luukahjustuste (patoloogilised luumurrud, radioteraapiat või kirurgilist ravi vajavad tüsistused luudes) profülaktika rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel.
- Metastaseerunud või metastaseerumata kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Iasibon-ravi võib alustada vaid vähktõve ravi kogemustega arst.

Annustamine

Luukahjustuste profülaktika rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel

Soovitav annus luukahjustuste ärahoidmiseks rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel on 6 mg intravenoosse süstena iga 3...4 nädala järel. Annus manustatakse infusiooni teel vähemalt 15 minuti jooksul.

Lühemat (st 15 min) infusiooni kestust tohib kasutada ainult normaalse neerufunktsiooni või kerge neerukahjustusega patsientidel. Puuduvad andmed lühema infusiooniaja kasutamise iseloomustamiseks patsientidel kreatiini kliirensiga alla 50 ml/min. Annustamise ja manustamise soovitus sellele patsientide grupile vt *Neerukahjustusega patsiendid* (vt lõik 4.2).

Kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi

Enne Iasibon-ravi peab patsient olema piisavalt rehydreeritud 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidlahusega. Arvestada tuleb hüperkaltseemia raskusastet ja samuti kasvaja tüüpi. Osteolüütiliste luumetastaasidega patsiendid vajavad tavaliselt madalamaid annuseid kui humoraalset tüüpi hüperkaltseemiaga patsiendid. Enamikule raske hüperkaltseemiaga patsientidest (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis* ≥ 3 mmol/l või ≥ 12 mg/dl) on piisavaks üksikannuseks 4 mg. Keskmise hüperkaltseemia (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis < 3 mmol/l või < 12 mg/dl) korral on piisavaks annuseks 2 mg. Kliiniliste uuringute käigus on suurimaks kasutatud annuseks olnud 6 mg, mis ei muuda aga ravi tõhusamaks.

* Märkus: albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldust seerumis arvutatakse järgnevalt:

$$\text{Albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis (mmol/l)} = \text{seerumi kaltsium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumiin (g/l)}] + 0,8$$

Või

$$\text{Albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis (mg/dl)} = \text{seerumi kaltsium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumiin (g/dl)}]$$

Albumiini järgi korrigeeritud seerumi kaltsiumisisalduse mõõtühiku mmol/l teisendamisel mg/dl-ks tuleb esimene näitaja korrutada 4-ga.

Enamikul juhtudest pöörduvad seerumi tõusnud kaltsiumitase tagasi normaalvahemikku 7 päevaga. Keskmine aeg retsidiivi tekkeks (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisalduse tõus seerumis uuesti üle 3 mmol/l) oli annuste 2 mg ja 4 mg puhul 18...19 päeva. Keskmine aeg retsidiivi tekkeks annuse 6 mg juures oli 26 päeva.

Piiratud arv patsientidest (50 patsienti) said hüperkaltseemia raviks ka teise infusiooni. Ravi kordamise vajadust võib kaaluda, kui hüperkaltseemia taastub või ravi ei olnud piisavalt efektiivne.

Iasibon infusioonilahuse kontsentratsioon tuleb manustada 2 tundi kestva veeniinfusiooni teel.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustusega patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥ 50 ja < 80 ml/min) patsientidel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥ 30 ja < 50 ml/min) või raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel, keda ravitakse luukahjustuste ärahoidmiseks rinnavähi ja luumetastaaside korral, tuleb järgida alltoodud annustamissoovitusi (vt lõik 5.2).

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Annus	Infusiooni maht ¹ ja kestus ²
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml infusioonilahuse kontsentrati)	100 ml 15 minuti jooksul
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml infusioonilahuse kontsentrati)	500 ml 1 tunni jooksul
< 30	2 mg (2 ml infusioonilahuse kontsentrati)	500 ml 1 tunni jooksul

¹ 0,9% naatriumkloriidi lahus või 5% glükoosilahus

² Manustamine iga 3...4 nädala järel

15 minutit kestvat infusiooni ei ole uuritud vähihaigetel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min.

Eakad (>65-aastased)

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Iasibon'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Intravenosseks manustamiseks.

Viaali sisu tuleb kasutada järgmiselt:

- Luukahjustuste profülaktika – lisada 100 ml isotoonilisse naatriumkloriidi lahusesse või 100 ml 5% dekstroosilahusesse ja manustada infusiooni teel vähemalt 15 minuti jooksul. Vt ka neerukahjustusega patsientidele mõeldud annustamise lõiku eespool.
- Kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi – lisada 500 ml isotoonilisse naatriumkloriidi lahusesse või 500 ml 5% dekstroosilahusesse ja manustada infusiooni teel 2 tunni jooksul.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutada ainult selget lahust, mis ei sisalda võõrosakesi. Iasibon infusioonilahuse kontsentrati manustatakse intravenoosse infusiooni teel.

Peab olema ettevaatlik, et mitte manustada Iasibon infusioonilahuse kontsentrati arterisse või paravenoosselt, sest see võib põhjustada koekahjustust.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Hüpokaltseemia.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Luu- ja mineraalide ainevahetuse häiretega patsiendid

Enne luumetastaasidega haiguse ravi Iasibon'iga tuleb korrigeerida hüpokaltseemia ning teised luu- ja mineraalide ainevahetuse häired.

Kõikide patsientide puhul on tähtis piisava koguse kaltsiumi ja D-vitamiini saamine. Kui igapäeva toidus on kaltsiumi ja/või D-vitamiini sisaldus ebapiisav, peab patsient kasutama lisapreparaate.

Anafülaktiline reaktsioon/šokk

Intravenoosel teel manustatava ibandronhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud anafülaktilise reaktsiooni/šoki juhtusid, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhtumeid.

Iasibon'i manustamisel intravenoosse süstena peavad käepärast olema vajalikud esmaabi- ja jälgimisvahendid. Anafülaktilise või muu raskekujulise ülitundlikkus-/allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb ravimi süstimine otsekohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Lõualuu osteonekroos

Ibandronaadi onkoloogilistel näidustustel saavatel patsientidel on turuletulekujärgselt väga harva teatatud lõualuu osteonekroosi juhtudest (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kellel on suuõõnes paranemata avatud pehmete kudede kahjustused, tuleb ravi või uue ravikuuri alustamine edasi lükata.

Kaasuvate riskifaktoritega patsientidel on enne ibandronaadiga ravi alustamist soovitatav teostada hammaste uuring koos preventiivse raviga ning individuaalne kasu ja riski suhte hindamine.

Lõualuu osteonekroosi tekkeriski hindamisel tuleb arvesse võtta järgmisi riskifaktoreid:

- luuesorptsiooni inhibeeriva ravimi toime tugevus (risk on suurem tugeva toimega ravimite puhul), manustamistee (risk on suurem parenteraalse manustamise puhul) ning kumulatiivne annus;
- vähk, kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatiad, infektsioon), suitsetamine;
- samaaegne ravi: kortikosteroidid, kemoterapia, angiogeneesi inhibiitorid, pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi;
- halb suuõõne hügieen, parodondi haigused, halvasti sobivad proteesid, anamneesis hambahaigus, invasiivsed hambaravi protseduurid (nt hamba ekstraktsioon).

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et Iasibon-ravi ajal tuleb hoida head suuõõne hügieeni, käia regulaarselt hambaarsti juures kontrollil ja teatada otsekohe igasugustest suuõõne sümptomitest, nagu hammaste liikuvus, valu või turse või mitteparanevad haavandid või eritus. Ravi ajal tohib invasiivseid hambaravi protseduure läbi viia ainult pärast hoolikat kaalumist ning nende teostamisest tuleb hoiduda Iasibon'i manustamise vahetus läheduses.

Lõualuu osteonekroosiga patsientide raviplaani peavad koostama tihedas koostöös raviarst ja hambaarst või suukirurg, kellel on lõualuu osteonekroosi ravikogemus. Tuleks kaaluda Iasibon-ravi ajutist katkestamist kuni seisundi paranemiseni ja soodustavate riskifaktorite vähendamist, kui see on võimalik.

Väliskuulmekanali osteonekroos

Bifosfonaatide kasutamise korral on teatatud väliskuulmekanali osteonekroosist, peamiselt pikaajalise ravi korral. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalike riskitegurite hulka kuuluvad steroidide kasutamine, keemiaravi ja/või lokaalsed riskitegurid, nagu infektsioon või trauma. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalust tuleb arvesse võtta bifosfonaate saavate patsientide puhul, kellel tekivad kõrvaodega seotud sümptomid, sh krooniline kõrvapõletik.

Reieluu atüüpilised murrud

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohhanteersetest ja diafüüsi murdudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas – vahetult allpool väikest pöörli kuni ülalpool põndaülist laienemist. Need murrud tekivad mittetraumaatilistena või pärast minimaalset traumat ning mõned patsiendid kogevad enne täieliku reieluumurru teket nädalaid või kuid kestvat valu reies või kubemes, millega sageli kaasnevad pingemurru kuvatavad tunnused. Murrud on sageli kahepoolsed, mistõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka vastaspoolset reieluud. Teatatud on ka selliste murdude halvast paranemisest. Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpilist reieluumurdu, tuleb patsiendi seisundi ja individuaalse kasu-riski hindamise järel kaaluda bisfosfonaatravi lõpetamist.

Bisfosfonaatravi ajal tuleb patsiente nõustada, et nad teataksid igasugusest valust reie, puusa või kubeme piirkonnas ja igal nimetatud sümptomitega patsiendil tuleb hinnata võimaliku atüüpilise reieluumurru esinemist.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Kliinilistes uuringutes ei ole Iasibon'i pikaajalisel kasutamisel saadud viiteid neerufunktsiooni kahjustava toime kohta. Sellele vaatamata soovitatakse Iasibon-ravi saava patsiendi kliinilise seisundi hindamisel jälgida neerufunktsiooni ja määrata kaltsiumi, fosfaatide ja magneesiumi sisaldust seerumis (vt lõik 4.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Kuna kliinilised andmed puuduvad, ei saa anda annustamisjuhiseid raske maksapuudulikkusega patsientide kohta (vt lõik 4.2).

Südamekahjustustega patsiendid

Südamepuudulikkuse riskiga patsientide puhul vältida vedeliku liigset ülekannet.

Patsiendid, kellel esineb teadaolev ülitundlikkus teiste bisfosfonaatide suhtes

Teadaoleva ülitundlikkuse esinemisel teiste bisfosfonaatide suhtes tuleb ravimit manustada ettevaatusega.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iasibon'iga sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ampull, seega see on põhiliselt „naatriumi vaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metaboolsete koostoitete teke ei ole tõenäoline, kuna ibandroonhape ei pärsi peamisi inimese maksas olevaid P450 isoensüüme ega indutseeri maksa tsütokroom P450 süsteemi rottidel (vt lõik 5.2). Ibandroonhape eritub ainult renaalse sekretsiooni teel ega läbi biotransformatsiooni.

Bisfosfonaatide manustamisel koos aminoglükosiididega on soovitatav ettevaatus, kuna mõlemad ained võivad vähendada kaltsiumi sisaldust seerumis pikaks ajaks. Tähelepanu tuleks pöörata ka samaaegse hüpomagneseemia võimalusele.

Kliinilistes uuringutes on Iasibon'i manustatud koos sageli kasutatavate antineoplastiliste ravimite, diureetikumide, antibiootikumide ja analgeetikumidega, ilma et see oleks põhjustanud kliiniliselt väljendunud koostoimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ibandroonhappe kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed rottidega on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Seetõttu ei tohi Iasibon'i kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Pole teada, kas ibandroonhape eritub rinnapiima. Uuringud lakteerivate rottidega on näidanud ibandroonhappe madalate kontsentratsioonide esinemist rinnapiimas pärast ravimi intravenooset manustamist. Iasibon'i ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Puuduvad andmed ibandroonhappe toime kohta inimestel. Reproduktiiviuuringutes, kus ravimit manustati rottidele suu kaudu, põhjustas ibandroonhape fertiilsuse langust. Uuringutes, kus ravimit manustati rottidele intravenoosel teel, põhjustas ibandroonhape fertiilsuse langust suurtes ööpäevastes annustes (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste omaduste ning kirjeldatud kõrvaltoimete põhjal on oodata, et Iasibon'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige tõsisemad kirjeldatud kõrvaltoimed on anafülaktiline reaktsioon/šokk, reieluu atüüpilised murrud, lõualuu osteonekroos ja silmapõletik (vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ ja lõik 4.4). Kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi seostatakse kõige sagedamini kehatemperatuuri tõusuga. Harvem kirjeldatakse seerumi kaltsiumisisalduse langust normivahemiku piiridest allapoole (hüpokaltseemia). Enamikul juhtudest ei ole spetsiifiline ravi vajalik ja sümptomid kaovad mõne tunni/päeva möödudes.

Rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel luukahjustuste profülaktikaks kasutamisel seostatakse ravimit kõige sagedamini asteeniaga, millele järgnevad kehatemperatuuri tõus ja peavalu.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on loetletud kesketest III faasi uuringutest (kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi: 311 patsienti raviti ibandroonhappega annuses 2 mg või 4 mg; luukahjustuste profülaktika rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel: 152 patsienti raviti ibandroonhappega annuses 6 mg) ja turuletulekujärgse kasutamise käigus saadud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv

(< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Ibandroonhappe intravenoossel manustamisel kirjeldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon	Tsüstiit, vaginiit, suuõõne kandidoos			
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad		Healoomuline nahakasvaja			
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia, vere düskraasia			
Immuunsüsteemi häired				Ülitundlikkus†, bronhospasm†, angioödeem†, anafülaktiline reaktsioon/šokk †**	Astma ägenemine
Endokriin-süsteemi häired	Kõrvalkilpnäärme häire				
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpo-kaltseemia**	Hüpo-fosfateemia			
Psühhiaatrilised häired		Unehäired, ärevus, emotsionaalne labiilsus			
Närvisüsteemi häired	Peavalu, pearinglus, düsgeusia (maitsehäire)	Tserebrovaskulaarne häire, närvijuure kahjustus, amneesia, migreen, neuralgia, hüpertoonია, hüperesteesia, suuümbruse paresteesia, parosmia			
Silma kahjustused	Katarakt		Silma-põletik†**		
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kurtus			
Südame häired	Hisi kimbu sääre blokaad	Müokardi isheemia, kardiovaskulaarne häire, südamepekslemine			
Respiratoorsed, rindkere	Farüngiit	Kopsuturse, striidor			

ja mediastiinumi häired					
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, oksendamine, düspepsia, seedetrakti valu, hambakahjustus	Gastroenteriit, gastriit, suuhaavandid, düsfaagia, huulepõletik			
Maksa ja sapiteede häired		Sapikivitõbi			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahakahjustus, verevalum	Lööve, alopeetsia		Stevensi-Johnsoni sündroom†, multiformne erüteem†, bulloosne dermatiit†	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Osteoartriit, lihasvalu, liigesvalu, liigesekahjustus, luuvalu		Atüüpilised reieluu subtrochanteerised ja diafüüsmurrud†	Lõualuu osteonekroos†** , väliskulmekanali osteonekroos (bifosfonaatide klassiefekt)†	
Neerude ja kuseteede häired		Uriinipeetus, neerutsüst			
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Vaagna- piirkonna valu			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik, gripitaoline haigus**, perifeersed tursed, astenia, janu	Hüpotermia			
Uuringud	Gamma-GT taseme tõus, kreatiniinisalduse suurenemine	Vere alkaalse fosfataasi tõus, kaalulangus			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Vigastus, süstekoha valu			

** Vt lisainformatsiooni allpool

† Tuvastatud turuletulekujargse kasutamise käigus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpokaltseemia

Sageli kaasneb kaltsiumi renaalsete ekskretsiooniga fosfaatide taseme langus seerumis, mis ei vaja ravi. Kaltsiumi tase seerumis võib langeda hüpokaltseemilistele väärtustele.

Gripitaoline haigus

Kirjeldatud on gripilaadset sündroomi, mis hõlmab palavikku, külmavärinaid, luu- ja /või lihasvalu taolist valu. Enamikel juhtudel ei olnud vajadust spetsiifilise ravi järele ning sümptomid taandusid paari tunni/päeva jooksul.

Lõualuu osteonekroos

Teatud on lõualuu osteonekroosi juhtudest, valdavalt luuresorptsiooni inhibeerivaid ravimeid (nagu ibandronhappe) saanud vähihaigetel (vt lõik 4.4). Lõualuu osteonekroosi juhtudest on teatud ibandronhappe turuletulekujärgsel kasutamisel.

Silmapõletik

Ibandronhappe kasutamisel on kirjeldatud silmapõletiku (uveiidi, episkleriidi ja skleriidi) juhtusid. Mõnikord ei taandunud need juhud enne ibandronhappe ärajätmist.

Anafülaktiline reaktsioon/šokk

Intravenoosel teel manustatava ibandronhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud anafülaktilise reaktsiooni/šoki juhtumeid, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhtumeid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tänase seisuga ei ole Iasibon'i infusioonikontsentradi üleannustamisest teatud. Kuna prekliiniliste uuringute põhjal kahjustuvad kõrgete annuste manustamisel nii neerud kui ka maks, tuleb jälgida nende mõlema organi funktsiooni. Kliiniliselt olulist hüpokaltseemiat korrigeeritakse kaltsiumglükonaadi intravenoosse manustamisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Luuhaiguste raviks kasutatavad ravimid, bisfosfonaat, ATC-kood: M05BA06

Ibandronhappe kuulub bisfosfonaatide hulka. Sellesse ravimgruppi kuuluvad ained toimivad spetsiifiliselt luukoesse. Nende selektiivne toime põhineb bisfosfonaatide afiinsusel mineraalse luuaine suhtes. Bisfosfonaatide toime aluseks on osteoklastide aktiivsuse pärssimine, kuid täpne toimemehhanism ei ole veel teada.

In vivo hoiab ibandronhappe ära luukoe destruktsiooni, mida on eksperimentaalselt tekitatud gonaadide funktsiooni pärssimise, retinoidide, kasvajate või kasvajaekstraktidega. Endogeense luukoe resorptsiooni pärssimist on kirjeldatud ka kineetilistes ⁴⁵Ca-uuringutes ja samuti uuringutes, kus on hinnatud eelnevalt luustikku seondunud radioaktiivse tetratsükliini vabanemist.

Farmakoloogiliselt efektiivsetest annustest märkimisväärselt suuremate ibandronhappe annuste kasutamine ei mõjutanud luukoe mineralisatsiooni.

Pahaloomulise kasvaja põhjustatud luuresorptsioonile on iseloomulik liigne luukoe kadu, mida ei tasakaalusta uue luukoe moodustumine. Ibandronhappe pärsib selektiivselt osteoklastide aktiivsust, vähendades luukoe resorptsiooni ja selle tulemusena pahaloomulisest haigusest tingitud skeleti tüsistusi.

Kliinilised uuringud kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi kohta

Pahaloomulisest kasvajast tingitud hüperkaltseemia kliinilised uuringud näitasid, et ibandroonhappe inhibeeriv toime kasvajast tingitud osteolüüsi ja spetsiifiliselt kasvajast tingitud hüperkaltseemiasse väljendub kaltsiumi sisalduse langusena seerumis ja kaltsiumi vähenenud eritumisena uriini.

Kliinilistes uuringutes on raviks soovitatud annuste vahemiku juures saadud järgnevad vastusreaktsioonid (koos vastava usaldusvahemikuga). Enne uuringu alustamist oli albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis pärast adekvaatset vedelikravi $\geq 3,0$ mmol/l.

Ibandroonhappe annus	Ravile reageerinud patsientide %	90% usaldusvahemik
2 mg	54	44...63
4 mg	76	62...86
6 mg	78	64...88

Uuritud patsientide ja kasutatud annuste puhul oli keskmine aeg normokaltseemia saavutamiseks 4...7 päeva. Keskmine aeg retsidiivi (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumi tase seerumis tõusis taas üle 3,0 mmol/l) tekkeks oli 18...26 päeva.

Luukahjustuste profülaktika kliinilised uuringud rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel

Kliinilised uuringud rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel on näidanud ravimi inhibeerivat toimet luukoe osteolüüsi (väljendub luuresorptsiooni markerites) ja mõju luukahjustuste esinemissagedusele, mis mõlemad on annusest sõltuvad.

Luukahjustuste profülaktikat rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel hinnati randomiseeritud, platseebokontrollitud III faasi uuringus, mis kestis 96 nädalat ja kus manustati intravenoosselt 6 mg ibandroonhapet. Rinnavähiga naispatsiendid, kellel esinesid radioloogiliste uuringutega kinnitatud luumetastaasid, randomiseeriti platseebogruppi (158 patsienti) või 6 mg ibandroonhappe saajate gruppi (154 patsienti). Uuringu tulemused on kokkuvõtlikult toodud allpool.

Esmased tulemusnäitajad toimivuse kohta

Uuringu esmasteks tulemusnäitajateks oli SMPR (*skeletal morbidity period rate*, skeletihäiguste esinemissagedus teatud ajavahemikus). Tegemist on liit-tulemusnäitajaga, mille alakomponentideks olid järgnevad skeletiga seotud tüsistused (*skeletal related events*, SRE):

- luu radioteraapia luumurdude/luumurru ohu tõttu
- luumurdude kirurgiline ravi
- lülisambamurrud
- mittevertebraalsed murrud.

SMPR analüüs oli ajaliselt kohandatud ning ühte või enam tüsistust ühe 12-nädalase perioodi sees peeti tõenäoliselt omavahel seotuks. Seetõttu arvestati analüüsi teostamisel esinenud mitmest tüsistusest vaid ühte. Sellest uuringust saadud andmed näitasid, et ibandroonhappe 6 mg intravenoosne manustamine vähendas statistiliselt oluliselt SRE-de esinemist võrreldes platseeboga, hinnatuna ajaliselt kohandatud SMPR järgi ($p=0,004$). Ibandroonhappe 6 mg manustamisel oli ka SRE-de arv statistiliselt oluliselt väiksem ja SRE suhteline risk vähenes platseeboga võrreldes 40 % (suhteline risk 0,6; $p=0,003$). Efektiivsustulemused on toodud tabelis 2.

Tabel 2 Efektiivsustulemused (metastaatilise luuhaigusega rinnavähahaiged)

	Kõik skeletiga seotud tüsistused (SREs)		
	Platseebo n=158	Ibandroonhappe 6 mg n=154	p-väärtus

SMPR (patsiendi aasta kohta)	1,48	1,19	p=0,004
Tüsistuste arv (patsiendi kohta)	3,64	2,65	p=0,025
SRE suhteline risk	-	0,60	p=0,003

Teisene tulemusnäitaja toimivuse kohta

Luuvalu skoori järgi saavutati 6 mg ibandroonhappe intravenoosel manustamisel statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseeboga. Valu vähenemine oli kogu uuringu vältel püsivalt alla algväärtuse ja sellega kaasnes oluliselt väiksem valuvaigistite kasutamine. Elukvaliteedi langus oli ibandroonhappes ravitud patsientide seas oluliselt väiksem kui platseebo saajatel. Teisesed efektiivsustulemused on esitatud tabelis 3.

Tabel 3 Teisesed efektiivsustulemused (metastaatilise luuhaigusega rinnavähiga)

	Platseebo n=158	Ibandroonhappe 6 mg n=154	p-väärtus
Luuvalu *	0,21	-0,28	p<0,001
Valuvaigistite kasutamine*	0,90	0,51	p=0,083
Elukvaliteet *	-45,4	-10,3	p=0,004

* Keskmise muutuse algväärtusest kuni viimase hindamiseni.

Ibandroonhappet saanud patsientidel esines märkimisväärne langus uriinist määratud luukoe resorptsiooni markerite osas (püridinoliin ja deoksüpüridinoliin), mis oli platseeboga võrreldes statistiliselt oluline.

Uuringus, kus osales 130 metastaatilise rinnavähiga patsienti, võrreldi 1 tunni või 15 minuti jooksul manustatud ibandroonhappe ohutust. Neerufunktsiooni näitajate osas erinevust ei täheldatud. 15 minutit kestnud infusiooni järgselt oli ibandroonhappe üldine kõrvaltoimete profiil kooskõlas pikemaajalise infusiooni puhul teadaoleva ohutusprofiiliga ning 15 minutit kestva infusiooniga seoses ei ilmnenud uusi ohutusprobleeme.

15 minutit kestvat infusiooni ei ole uuritud vähiga haigetel kreatiniini kliirensiga <50 ml/min.

Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.2)

Iasibon'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ibandroonhappe annuste 2 mg, 4 mg ja 6 mg manustamisel kahetunnise infusiooni teel olid farmakokineetilised parameetrid annusega lineaarsed.

Jaotumine

Pärast algset süsteemset imendumist seondub ibandroonhappe kiiresti luukoesse või väljutatakse uriiniga. Inimestel on terminaalne jaotusruumala vähemalt 90 l ja luukoesse jõudva annuse kogus arvutuslikult 40...50 % tsirkuleerivast annusest. Valkudega seondub inimeste vereplasmas terapeutiliste kontsentratsioonide juures ligikaudu 87% toimeainest ja seega ei ole koostoime teiste ravimitega seoses seondumiskohalt tõrjumisega tõenäoline.

Biotransformatsioon

Puuduvad tõestusmaterjalid ibandroonhappe metaboliseerumise kohta inimeste või loomade organismis.

Eritumine

Kindlaks tehtud poolväärtuste vahemik on lai ja annusest sõltuv ning testi suhtes sensitiivne, kuid terminaalne poolväärtusaeg on üldiselt vahemikus 10...60 tundi. Siiski langevad esialgsed plasmatasemed kiiresti, saavutades 10 % maksimaalsest plasmakontsentratsioonist 3 ja 8 tunni möödumisel vastavalt pärast ravimi intravenooset ja suukaudset manustamist. Süsteemset kuhjumist ei täheldatud, kui luumetastaasidega patsientidele manustati ibandroonhapet veeni üks kord iga 4 nädala järel 48 nädala jooksul.

Ibandroonhappe üldkliirens on väike - keskmise väärtusega 84...160 ml/min. Renaalne kliirens (ligikaudu 60 ml/min tervetel menopausijärgses eas naistel) moodustab ligikaudu 50...60% üldkliirensist ja on seotud kreatiniini kliirensiga. Arvatakse, et erinevus üld- ja renaalse kliirensi vahel peegeldab toimeaine omastamist luukoe poolt.

Tõenäoliselt ei kuulu renaalse eliminatsiooni sekretoorse tee alla teadaolevad happelised või aluselised transportsüsteemid, mis osalevad teiste toimeainete eritumises. Lisaks ei pärsi ibandroonhappe peamisi inimese maksas olevaid P450 isoensüüme ega indutseeri maksa tsütokroom P450 süsteemi rottidel.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Sugu

Ibandroonhappe biosaadavus ja farmakokineetilised omadused on meestel ja naistel sarnased.

Rass

Ibandroonhappe dispositsiooni osas puuduvad viited kliiniliselt olulistele rassilistele erinevustele kollase ja valge rassi esindajate seas. Mustanahaliste kohta on väga vähe andmeid.

Neerukahjustusega patsiendid

Ibandroonhappe ekspositsioon erineva neerukahjustuse raskusastmega patsientidel on seotud kreatiniini kliirensiga (CLCr). Raske neerukahjustusega isikutel (keskmise arvatud CLCr=21,2 ml/min) suurenes annuse järgi kohandatud keskmine AUC_{0-24h} 110% tervete vabatahtlikega võrreldes. Kliinilise farmakoloogia uuringus WP18551 suurenes ühekordse 6 mg annuse veenisese manustamise (15 minutit kestnud infusiooni) järgselt keskmine AUC₀₋₂₄ kerge (keskmise arvatud CLCr=68,1 ml/min) ja mõõduka (keskmise arvatud CLCr=41,2 ml/min) neerukahjustuse korral vastavalt 14% ja 86% võrreldes tervete vabatahtlikega (keskmise arvatud CLCr=120 ml/min). Keskmine C_{max} ei suurenenud kerge neerukahjustusega patsientidel ja suurenes 12% mõõduka neerukahjustusega patsientidel. Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥ 50 ja < 80 ml/min) patsientidel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥ 30 ja < 50 ml/min) või raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel, keda ravitakse luukahjustuste ärahoidmiseks rinnavähi ja luumetastaaside korral, on soovitatav annuse korrigeerimine (vt lõik 4.2).

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)

Puuduvad farmakokineetilised andmed ibandroonhappe kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel. Maksal puudub oluline roll ibandroonhappe kliirensis, kuna toimeaine väljutatakse neerude kaudu ja luukoesse omastamise teel. Seetõttu ei ole maksakahjustusega patsientide ravimisel annuse kohandamine vajalik. Kuna plasmavalkudega seondub terapeutiliste kontsentratsioonide juures ligikaudu 87% toimeainest, ei põhjusta hüpoproteineemia raske maksahaiguse puhul kliiniliselt olulist tõusu vaba fraktsiooni plasmakontsentratsioonis.

Eakad (vt lõik 4.2)

Multivariatiivse analüüsi järgi ei leitud, et vanus oleks uuritud farmakokineetilise parameetri osas sõltumatuks mõjuteguriks. Kuna ea tõustes neerutalitlus langeb, on see ainukeseks faktoriks, mida peaks silmas pidama (vt lõik neerukahjustus).

Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.1)

Puuduvad andmed Iasibon'i kasutamise kohta alla 18-aastastel patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel. Sarnaselt teistele bisfosfonaatidele on süsteemse toksilisuse esmasteks sihtorganiteks neerud.

Mutageensus/kartsinogeensus:

Kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud. Genotoksilisuse test ei ole näidanud ibandroonhappe mõju geneetilistele omadustele.

Reproduktsoonitoksilisus:

Ibandroonhappe intravenoosel manustamisel rottidele ja küülikutele ei täheldatud kahjulikku toimet lootele ega vääringute teket. Reproduktsooniuuringutes, kus ravimit manustati rottidele suu kaudu, avaldus toime fertiilsusele sagenenud implantatsioonieelsete loote kaotustena annuste 1 mg/kg ööpäevas ja suuremate puhul. Reproduktsooniuuringutes, kus ravimit manustati rottidele intravenoosel teel, vähenes ibandroonhappe toimel spermatoosidide arv annuste 0,3 ja 1 mg/kg ööpäevas puhul ning meeste fertiilsus annuse 1 mg/kg ööpäevas ja naiste fertiilsus annuse 1,2 mg/kg ööpäevas puhul. Ibandroonhappega teostatud reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ilmnenud kõrvaltoimed ei erinenud ravimite klassile (bisfosfonaadid) tüüpilistest kõrvaltoimetest. Siia alla kuuluvad implantatsioonide vähenemine, sünnituse loomuliku kulu mõjutamine (düstookia), vistseraalsete arenguhäirete sagenemine (neeruvaagna-ureeteri sündroom) ja hammaste vääringud rottidel F1 põlvkonnas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid

Jää-äädikhape

Naatriumatsetaattriühüdraat

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Võimaliku sobimatuse vältimiseks tohib Iasibon infusioonikonsentraati lahjendada ainult isotoonilise naatriumkloriidi lahuse või 5 % glükoosilahusega.

Iasibon'i ei tohi segada kaltsiumit sisaldavate lahustega.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

Pärast valmistamist: 24 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja enne valmistamist säilitamisel eritingimusi.

Pärast valmistamist: Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mikrobiaalse saastumise vältimiseks tuleb ravim kasutada koheselt. Vastasel korral vastutab säilitamise aja ja tingimuste eest kasutaja ning see ei tohiks temperatuuril 2°C...8°C ületada 24 tundi, v.a lahuse valmistamisel kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iasibon 6 mg on saadaval 1, 5 või 10 viaali sisaldavate pakenditena (9 ml I tüüpi klaasist viaal bromobutüülkummist korgiga).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Ravimite sattumine keskkonda tuleb viia miinimumini.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21 jaanuar 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30. september 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Iasibon 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).

Tedaolevat toimet omavad abiained:

Sisaldab 0.86 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged ümarad kaksikkumerad tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Iasibon on näidustatud luukahjustuste (patoloogilised luumurrud, radioteraapiat või kirurgilist ravi vajavad tüsistused luudes) profülaktikaks rinnavähi ja luumetastaasidega täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Iasibon-ravi võib alustada vaid vähktõve ravi kogemustega arst.

Suukaudne.

Annustamine

Soovitav annus on üks 50 mg õhukese polümeerikattega tablett üks kord päevas.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustusega patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens on ≥ 50 ja < 80 ml/min) patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik.

Mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens on ≥ 30 ja < 50 ml/min) patsientidele soovitatakse manustada üks 50 mg õhukese polümeerikattega tablett ülepäeviti (vt lõik 5.2).

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele on soovitav annuse üks 50 mg õhukese polümeerikattega tablett üks kord nädalas. Vt eespoolt annustamisjuhiseid.

Eakad (>65-aastased)

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei Iasibon'i ohutus ja efektiivsus välja selgitatud. Andmeid ei ole (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks.

Iasibon tablette võetakse hommikul tühja kõhuga (vähemalt 6 tundi söömata) enne esimest söögi- ja joogikorda. Samuti tuleb enne Iasibon tablettide võtmist vältida teiste ravimite ja toidulisandite (sh kaltsium) võtmist. Sööma tohib hakata alles vähemalt 30 minuti möödumisel tableti võtmisest. Vett tohib juua kogu Iasibon-ravi ajal (vt lõik 4.5). Suure kaltsiumisisaldusega vett kasutada ei tohi. Kui esineb kahtlus, et kaltsiumisisaldus kraanivees võib olla kõrge (kare vesi), on soovitatav kasutada madala mineraalide sisaldusega pudelivett.

- Tabletid neelatakse alla koos terve klaasi veega (180...240 ml). Ravimi võtmise ajal peab patsient seisma või sirgelt istuma.
- Pärast Iasibon`i võtmist ei tohi patsient 60 minuti jooksul pikali heita.
- Patsient ei tohi tablette närida, imeda ega purustada, kuna see võib põhjustada haavandite teket suu ja neelu piirkonda.
- Iasibon`i tohib võtta ainult veega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus ibandroonhappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Hüpokaltseemia.
- Söögitoru haigused, mis aeglustavad söögitoru tühjenemist, nagu striktuur või akalaasia.
- Võimetus püsti seista või sirgelt istuda vähemalt 60 minutit.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Luu- ja mineraalide ainevahetuse häiretega patsiendid

Enne Iasibon-ravi alustamist tuleb korrigeerida hüpokaltseemia ning teised luu- ja mineraalide ainevahetuse häired. Kõikide patsientide puhul on tähtis piisava koguse kaltsiumi ja D-vitamiini saamine. Kui igapäeva toidus on kaltsiumi ja/või D-vitamiini sisaldus ebapiisav, peab patsient kasutama lisapreparaate.

Seedetrakti ärritusnähud

Suu kaudu manustatavad bisfosfonaadid võivad põhjustada seedetrakti ülemise osa limaskestast paikset ärritust. Võimaliku ärritava toime ja olemasoleva seedetrakti haiguse võimaliku süvenemise tõttu peab olema ettevaatlik Iasibon`i manustamisel seedetrakti ülemise osa ägedate haigustega patsientidele (nt teadaolev Barretti söögitoru, düsfaagia, muud seedetrakti haigused, gastriit, duodeniit või haavandid).

Suukaudsete bisfosfonaatidega ravi saavatel patsientidel on kõrvaltoimetena kirjeldatud ösofagiiti, söögitoru haavandeid ja erosioone, mis on mõningatel juhtudel olnud raskekujulised ja vajanud hospitaliseerimist, harva koos verejooksuga või selle tagajärjel tekkinud söögitoru striktuuri või perforatsiooniga. Raskekujuliste söögitoru kõrvaltoimete risk tundub olevat suurem patsientidel, kes ei järgi annustamisjuhiseid ja/või jätkavad suukaudsete bisfosfonaatide võtmist pärast söögitoru ärritusele viitavate sümptomite tekkimist. Patsiendid peavad pöörama erilist tähelepanu annustamisjuhisele ning olema võimelised neid järgima (vt lõik 4.2).

Arstid peavad olema tähelepanelikud selliste kaebuste ja sümptomite suhtes, mis viitavad võimalikule söögitorukahjustusele ning patsiente tuleb juhendada, et nad lõpetaksid Iasibon`i võtmise ja pöörduksid arsti poole, kui neil tekib düsfaagia, valulikkus neelamisel, rinnakutagune valu või kõrvetised või nende süvenemine.

Kuigi kontrollitud kliinilistes uuringutes riski suurenemist ei täheldatud, on müügiloa saamise järgselt suukaudsete bisfosfonaatide kasutamisel kirjeldatud mao- ja kaksteistsõrmiksoole haavandeid, millest mõned on olnud raskekujulised ja komplikatsioonidega.

Atsetüülsalitsüülhape ja MSPVAd

Kuna atsetüülsalitsüülhapet, mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVAd) ja bisfosfonaate seostatakse seedetrakti ärrituse tekkega, peab nende samaaegsel kasutamisel olema ettevaatlik

Lõualuu osteonekroos

Ibandronaadi onkoloogilistel näidustustel saavatel patsientidel on turuletulekujärgselt väga harva teatatud lõualuu osteonekroosi juhtudest (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kellel on suuõõnes paranemata avatud pehmete kudede kahjustused, tuleb ravi või uue ravikuuri alustamine edasi lükata.

Kaasuvate riskifaktoritega patsientidel on enne ibandronaadiga ravi alustamist soovitatav teostada hammaste uuring koos preventiivse raviga ning individuaalne kasu ja riski suhte hindamine.

Lõualuu osteonekroosi tekkeriski hindamisel tuleb arvesse võtta järgmisi riskifaktoreid:

- luuresorptsiooni inhibeeriva ravimi toime tugevus (risk on suurem tugeva toimega ravimite puhul), manustamistee (risk on suurem parenteraalse manustamise puhul) ning kumulatiivne annus;
- vähk, kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatiad, infektsioon), suitsetamine;
- samaaegne ravi: kortikosteroidid, kemoteraapia, angiogeneesi inhibiitorid, pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi;
- halb suuõõne hügieen, parodondi haigused, halvasti sobivad proteesid, anamneesis hambahaigus, invasiivsed hambaraviprotseduurid (nt hamba ekstraktsioon).

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et Iasibon-ravi ajal tuleb hoida head suuõõne hügieeni, käia regulaarselt hambaarsti juures kontrollil ja teatada otsekohe igasugustest suuõõne sümptomitest, nagu hammaste liikuvus, valu või turse või mitteparanevad haavandid või eritus. Ravi ajal tohib invasiivseid hambaraviprotseduure läbi viia ainult pärast hoolikat kaalumist ning nende teostamisest tuleb hoiduda Iasibon'i manustamise vahetus läheduses.

Lõualuu osteonekroosiga patsientide raviplaani peavad koostama tihedas koostöös raviarst ja hambaarst või suukirurg, kellel on lõualuu osteonekroosi ravikogemus. Tuleks kaaluda Iasibon-ravi ajutist katkestamist kuni seisundi paranemiseni ja soodustavate riskifaktorite vähendamist, kui see on võimalik.

Väliskuulmekanali osteonekroos

Bifosfonaatide kasutamise korral on teatatud väliskuulmekanali osteonekroosist, peamiselt pikaajalise ravi korral. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalike riskitegurite hulka kuuluvad steroidide kasutamine, keemiaravi ja/või lokaalsed riskitegurid, nagu infektsioon või trauma. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalust tuleb arvesse võtta bifosfonaate saavate patsientide puhul, kellel tekivad kõrvedega seotud sümptomid, sh krooniline kõrvapõletik.

Reieluu atüüpilised murrud

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohanteeristest ja diafüüsi murdudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas – vahetult allpool väikest pöörli kuni ülalpool põndaülist laienemist. Need murrud tekivad mittetraumaatilistena või pärast minimaalset traumat ning mõned patsiendid kogevad enne täieliku reieluumurru teket nädalaid või kuid kestvat valu reies või kubemes, millega sageli kaasnevad pingemurru kuvatavad tunnused. Murrud on sageli kahepoolsed, mistõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka vastaspoolset reieluud. Teatatud on ka selliste murdude halvast paranemisest.

Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpilist reieluumurdu, tuleb patsiendi seisundi ja individuaalse kasu-riski hindamise järel kaaluda bisfosfonaatravi lõpetamist.

Bisfosfonaatravi ajal tuleb patsiente nõustada, et nad teataksid igasugusest valust reie, puusa või kubeme piirkonnas ja igal nimetatud sümptomitega patsiendil tuleb hinnata võimaliku atüüpilise reieluumurru esinemist.

Neerufunktsioon

Kliinilistes uuringutes ei ole Iasibon'i pikaajalisel kasutamisel saadud viiteid neerufunktsiooni kahjustava toime kohta. Sellele vaatamata soovitatakse Iasibon-ravi saava patsiendi kliinilise seisundi hindamisel jälgida neerufunktsiooni ja määrata kaltsiumi, fosfaatide ja magneesiumi sisaldust seerumis.

Harvaesinevad pärilikkusega seotud probleemid

Iasibon tabletid sisaldavad laktoosi, mistõttu ei tohi neid manustada patsientidele, kes põevad harvaesinevat pärilikku galaktoosi talumatust, täielikku laktaasipuudulikkust või glükoosi-galaktoosi imendumishäiret.

Patsiendid, kellel esineb teadaolev ülitundlikkus teiste bisfosfonaatide suhtes

Teadaoleva ülitundlikkuse esinemisel teiste bisfosfonaatide suhtes tuleb ravimit manustada ettevaatusega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimi koostoimed toiduga

Kaltsiumi ja teisi multivalentseid katioone (nagu alumiinium, magneesium, raud) sisaldavad tooted, sh piim ja toit, mõjutavad tõenäoliselt Iasibon tablettide imendumist. Seetõttu tohib selliseid tooteid (sh toit) sisse võtta alles vähemalt 30 minuti möödumisel suukaudse ravimi võtmisest.

Kui Iasibon tablette võeti 2 tundi pärast tavalist toidukorda, vähenes biosaadavus ligikaudu 75%. Seetõttu on soovitatav võtta tablette hommikul tühja kõhuga (vähemalt 6 tundi söömata) ja kõht peab jääma tühjaks vähemalt 30 minutiks pärast annuse võtmist (vt lõik 4.2).

Koostoimed teiste ravimitega

Metaboolsete koostoimete teke ei ole tõenäoline, kuna ibandroonhape ei pärsi peamisi inimese maksas olevaid P450 isoensüüme ega indutseeri maksa tsütokroom P450 süsteemi rottidel (vt lõik 5.2). Ibandroonhape eritub ainult renaalse sekretsiooni teel läbi biotransformatsiooni.

H₂-antagonistid või teised mao pH taset tõstvad ravimid.

Tervetel meessoost vabatahtlikel ja menopausijärgses eas naistel põhjustas ranitidiini intravenoosne manustamine ibandroonhappe biosaadavuse tõusu ligikaudu 20 % (jääb ibandroonhappe biosaadavuse normaalse varieeruvuse piiridesse), seda tõenäoliselt maohappesuse vähenemise tõttu. Siiski ei ole vaja annuseid muuta, kui Iasibon'i manustatakse koos H₂-antagonistide või teiste mao pH väärtust tõstvate ravimitega.

Atsetüülsalitsüülhape ja MSPVAd

Kuna atsetüülsalitsüülhapet, mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVAd) ja bisfosfonaate seostatakse seedetrakti ärrituse tekkega, peab nende samaaegsel kasutamisel olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Aminoglükosiidid

Bisfosfonaatide manustamisel koos aminoglükosiididega on soovitatav ettevaatus, kuna mõlemad ained võivad vähendada kaltsiumi sisaldust seerumis pikaks ajaks. Tähelepanu tuleks pöörata ka samaaegse hüpomagneesemia võimalusele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ibandroonhappe kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed rottidega on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Seetõttu ei tohi Iasibon'i kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Pole teada, kas ibandroonhappe eritub rinnapiima. Uuringud lakteerivate rottidega on näidanud ibandroonhappe madalate kontsentratsioonide esinemist rinnapiimas pärast ravimi intravenooset manustamist. Iasibon'i ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Puuduvad andmed ibandroonhappe toime kohta inimestel. Reproduktiiviuuringutes, kus ravimit manustati rottidele suu kaudu, põhjustas ibandroonhappe fertiilsuse langust. Uuringutes, kus ravimit manustati rottidele intravenoosel teel, põhjustas ibandroonhappe fertiilsuse langust suurtes ööpäevastes annustes (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste omaduste ning kirjeldatud kõrvaltoimete põhjal on oodata, et Iasibon'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võime.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige tõsisemad kirjeldatud kõrvaltoimed on anafülaktiline reaktsioon/šokk, reieluu atüüpilised murrud, lõualuu osteonekroos, seedetrakti ärritus ja silmapõletik (vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ ja lõik 4.4). Ravi seostati kõige sagedamini seerumi kaltsiumisisalduse langusega normivahemiku piiridest allapoole (hüpokaltseemia), millele järgnes düspepsia.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on loetletud kahest kesksest III faasi uuringust (luukahjustuste profülaktika rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel: 286 patsienti said raviks 50 mg suukaudselt manustatud Iasibon'i) ja turuletulekujärgse kasutamise käigus saadud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kõrvaltoimed, millest on teatatud ibandroonhappe suukaudsel manustamisel

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia			
Immuunsüsteemi häired				Ülitundlikkus†, bronhospasm†, angioödeem†, anafülaktiline reaktsioon/šokk† **	Astma ägenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpo-kaltseemia **				
Närvisüsteemi häired		Paresteesia, düsgeusia (maitsehäire)			
Silma kahjustused			Silmapõletik†**		
Seedetrakti häired	Ösofagiit, kõhuvalu, düspepsia, iiveldus	Verejooks, kaksteistsõrmiks oole haavand, gastriit, düsfaagia, suukuivus			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Sügelus		Stevensi-Johnsoni sündroom†, multiformne erüteem†, bulloosne dermatiit†	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			Atüüpilised reieluu subtrohhanteersed ja diafüüsi murrud†	Lõualuu osteonekroos†**, väliskuulmekanalite osteonekroos (bifosfonaatide klassiefekt)†	
Neerude ja kuseteede häired		Asoteemia (ureemia)			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Rindkerevalu, gripitaoline haigus, halb enesetunne, valu			
Uuringud		Parathormooni taseme tõus veres			

** Vt lisainformatsiooni allpool

† Tuvastatud turuletulekujärgse kogemuse käigus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpokaltseemia

Kaltsiumi vähenenud eritumisega neerude kaudu võib kaasneda fosfaatide taseme langus seerumis, mis ei vaja ravi. Kaltsiumi tase seerumis võib langeda hüpokaltseemiliste väärtusteni.

Lõualuu osteonekroos

Teatud on lõualuu osteonekroosi juhtudest, valdavalt luuresorptsiooni inhibeerivaid ravimeid (nagu ibandronhappe) saanud vähihaigetel (vt lõik 4.4). Lõualuu osteonekroosi juhtudest on teatud ibandronhappe turuletulekujärgsel kasutamisel.

Silmapõletik

Ibandronhappe kasutamisel on kirjeldatud silmapõletiku (uveiidi, episkleriidi ja skleriidi) juhtusid. Mõnikord ei taandunud need juhud enne ibandronhappe ärajätmist.

Anafülaktiline reaktsioon/šokk

Intravenoosel teel manustatava ibandronhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud anafülaktilise reaktsiooni/šoki juhtumeid, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhtumeid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Iasibon'i üleannustamise ravi kohta spetsiifiline informatsioon puudub. Ravimi suukaudne üleannustamine võib põhjustada seedetrakti ülaosa häireid, nagu näiteks düspepsia, kõrvetised, ösofagiit, gastriit või seedetrakti haavandid. Iasibon'i sidumiseks tuleks juua piima või manustada antatsiide. Kuna esineb risk söögitoru ärrituse tekkeks, ei tohi oksendamist esile kutsuda ning patsient peab jääma püstiasendisse.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Luuhaiguste raviks kasutatavad ravimid, bisfosfonaat, ATC-kood: M05BA06

Ibandronhappe kuulub bisfosfonaatide hulka. Sellesse ravimgruppi kuuluvad ained toimivad spetsiifiliselt luukoosse. Nende selektiivne toime põhineb bisfosfonaatide afiinsusel mineraalse luuaine suhtes. Bisfosfonaatide toime aluseks on osteoklastide aktiivsuse pärssimine, kuid täpne toimemehhanism ei ole veel teada.

In vivo hoiab ibandronhappe ära luukoe destruktsiooni, mida on eksperimentaalselt tekitatud gonaadide funktsiooni pärssimise, retinoidide, kasvajate või kasvajaekstraktidega. Endogeense luukoe resorptsiooni pärssimist on kirjeldatud ka kineetilistes ⁴⁵Ca-uuringutes ja samuti uuringutes, kus on hinnatud eelnevalt luustikku seondunud radioaktiivse tetratsükliini vabanemist.

Farmakoloogiliselt efektiivsetest annustest märkimisväärselt suuremate ibandronhappe annuste kasutamine ei mõjutanud luukoe mineralisatsiooni.

Pahaloomulise kasvaja põhjustatud luuresorptsioonile on iseloomulik liigne luukoe kadu, mida ei tasakaalusta uue luukoe moodustumine. Ibandronhappe pärsib selektiivselt osteoklastide aktiivsust, vähendades luukoe resorptsiooni ja selle tulemusena pahaloomulisest haigusest tingitud skeleti tüsistusi.

Kliinilised uuringud rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel on näidanud ravimi inhibeerivat toimet luukoe osteolüüsi (väljendub luuresorptsiooni markerites) ja mõju luukahjustuste esinemissagedusele, mis mõlemad on annusest sõltuvad.

Luukahjustuste profülaktikat rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel hinnati kahes randomiseeritud, platseeboga kontrollitud III faasi uuringus, mis kestsid 96 nädalat ja kus manustati ibandroonhappe 50 mg tablette. Rinnavähiga naispatsiendid, kellel esinesid radioloogiliste uuringutega kinnitatud luumetastaasid, randomiseeriti platseebogrupperi (277 patsienti) või 50 mg ibandroonhappe saajate grupperi (287 patsienti). Uuringute tulemused on kokkuvõtlikult äratoodud allpool.

Esmased tulemusnäitajad toimivuse kohta

Uuringu esmasteks tulemusnäitajateks oli SMPR (*skeletal morbidity period rate*, skeletihaiguste esinemissagedus teatud ajavahemikus). Tegemist on liit-tulemusnäitajaga, mille alakomponentideks olid järgnevad skeletiga seotud tüsistused (*skeletal related events*, SRE):

- luu radioteraapia luumurdude/luumurru ohu tõttu
- luumurdude kirurgiline ravi
- lülisambamurrud
- mittevertebraalsed murrud.

SMPR analüüs oli ajaliselt kohandatud ning ühte või enam tüsistust ühe 12-nädalase perioodi sees peeti tõenäoliselt omavahel seotuks. Seetõttu arvestati analüüsi teostamisel 12-nädalases perioodis esinenud mitmest tüsistusest vaid ühte. Nende uuringute ühendatud andmed näitasid, et ibandroonhappe 50 mg p.o. manustamine vähendas statistiliselt oluliselt SRE-de esinemist võrreldes platseeboga, hinnatuna ajaliselt kohandatud SMPR järgi ($p=0,041$). Ibandroonhappe 50 mg manustamisel vähenes SRE suhteline risk platseeboga võrreldes 38 % (suhteline risk 0,62; $p=0,003$). Efektiivsuse tulemused on äratoodud tabelis 2.

Tabel 2 Efektiivsustulemused (metastaatilise luuhaigusega rinnavähiga)

	Kõik skeletiga seotud tüsistused (SREs)		
	Platseebo n=277	Ibandroonhappe 50 mg n=287	p- väärtus
SMPR (patsiendi aasta kohta)	1,15	0,99	p=0,041
SRE suhteline risk	-	0,62	p=0,003

Teisene tulemusnäitaja toimivuse kohta

Luuvalu skoori järgi saavutati ibandroonhappe 50 mg manustamisel statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseeboga. Valu vähenemine oli kogu uuringu vältel püsivalt alla algväärtuse ja sellega kaasnes oluliselt väiksem valuvaigistite kasutamine kui võrrelda platseebogrupperiga. Elukvaliteedi langus ja WHO toimetulekuvõime skoor olid ibandroonhappega ravitud patsientide seas oluliselt väiksem kui platseebo saajatel. Luuresorptsiooni markeri CTx (I tüüpi kollageenist vabanenud C-terminaalne telopeptiidid) kontsentratsioonid uriinis langesid ibandroonhappe grupperis statistiliselt oluliselt enam võrreldes platseebogrupperiga. Selline CTx tasemete langus uriinis korreleerus statistiliselt oluliselt primaarse efektiivsuse lõpukriteeriumi SMPR-ga (Kendall-tau-b ($p<0,001$)). Teised efektiivsustulemused on esitatud tabelis 3.

Tabel 3 Teised efektiivsustulemused (metastaatilise luuhaigusega rinnavähiga)

	Platseebo n=277	Ibandroonhappe 50 mg n=287	p- väärtus
Luuvalu *	0,20	-0,10	p=0,001

Valuvaigistite kasutamine*	0,85	0,60	p=0,019
Elukvaliteet *	-26,8	-8,3	p=0,032
WHO toimetulekuvõime*	0,54	0,33	p=0,008
CTx uriinis**	10,95	-77,32	p=0,001

* Keskmise muutus algväärtusest kuni viimase hindamiseni.

**Keskmise muutus algväärtusest kuni viimase hindamiseni.

Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.2)

Lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole Iasibon'i ohutus ja efektiivsus välja selgitatud. Andmeid ei ole.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse manustamise järgselt imendub ibandroonhappe seedetrakti ülaosast kiiresti. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutati tühja kõhu puhul 0,5...2 tunni jooksul (keskmiselt 1 tund) ja absoluutne biosaadavus oli ligikaudu 0,6 %. Toidu või joogiga (v.a vesi) samaaegsel võtmisel ravimi imendumine vähenes. Ravimi võtmisel tavalise hommikusöögi ajal vähenes ibandroonhappe biosaadavus ligikaudu 90 % võrreldes tühja kõhuga ravimit võtnud isikute vastavate näitajatega. Kui ravimit võetakse 30 minutit pärast söögikorda, väheneb biosaadavus ligikaudu 30%. Ravimi võtmisel 60 minutit enne toidukorda ei esine olulist ibandroonhappe biosaadavuse vähenemist.

Kui Iasibon tablette võeti 2 tundi pärast tavalist toidukorda, vähenes biosaadavus ligikaudu 75%. Seetõttu soovitatakse tablette võtta hommikul tühja kõhuga (söömata vähemalt 6 tundi) ja süüa tohib alles vähemalt 30 minuti möödumisel annuse võtmisest (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Pärast algset süsteemset imendumist seondub ibandroonhappe kiiresti luukoesse või väljutatakse uriiniga. Inimestel on terminaalne jaotusruumala vähemalt 90 l ja luukoesse jõudva annuse kogus arvutuslikult 40...50 % tsirkuleerivast annusest. Valkudega seondub inimeste vereplasmas terapeutiliste kontsentratsioonide juures ligikaudu 87% toimeainest ja seega ei ole koostoime teiste ravimitega seoses seondumiskohalt tõrjumisega tõenäoline.

Biotransformatsioon

Puuduvad tõestusmaterjalid ibandroonhappe metaboliseerumise kohta inimeste või loomade organismis.

Eritumine

Imendunud ibandroonhappe fraktsioon elimineeritakse vereringest luukoesse imendumise teel (arvutuslikult 40...50 %) ja ülejäänud väljutatakse organismist muutumatul kujul neerude kaudu. Ibandroonhappe imendumata fraktsioon elimineeritakse muutumatul kujul väljaheitega.

Kindlaks tehtud poolväärtuste vahemik on lai ja annusest sõltuv ning testi suhtes sensitiivne, kuid terminaalne poolväärtusaeg on üldiselt vahemikus 10...60 tundi. Siiski langevad esialgsed plasmatasemed kiiresti, saavutades 10% maksimaalsest plasmakontsentratsioonist 3 ja 8 tunni möödumisel vastavalt pärast ravimi intravenooset ja suukaudset manustamist.

Ibandroonhappe üldkliirens on väike - keskmise väärtusega 84...160 ml/min. Renaalne kliirens (ligikaudu 60 ml/min tervetel menopausijärgses eas naistel) moodustab ligikaudu 50...60 % üldkliirensist ja on seotud kreatiniini kliirensiga. Arvatakse, et erinevus üld- ja renaalse kliirensi vahel peegeldab toimeaine omastamist luukoe poolt.

Tõenäoliselt ei kuulu renaalse eliminatsiooni sekretoorse tee alla teadaolevad happelised või aluselised transportsüsteemid, mis osalevad teiste toimeainete eritumises. Lisaks ei pärsi ibandroonhappe peamisi inimese maksas olevaid P450 isoensüüme ega indutseeri maksa tsütokroom P450 süsteemi rottidel.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Sugu

Ibandroonhappe biosaadavus ja farmakokineetilised omadused on meestel ja naistel sarnased.

Rass

Ibandroonhappe dispositsiooni osas puuduvad viited kliiniliselt olulistele rassilistele erinevustele kollase ja valge rassi esindajate seas. Mustanahaliste kohta on väga vähe andmeid.

Neerukahjustusega patsiendid

Erineva raskusega neerukahjustuse korral on ibandroonhappe ekspositsioon seotud kreatiniini kliirensiga (CLcr). Raske neerukahjustusega (CLcr ≤ 30 ml/min) patsientidele ibandroonhappe manustamisel suukaudselt annuses 10 mg päevas 21 päeva jooksul olid plasmakontsentratsioonid 2-3 korda kõrgemad kui normaalse neerufunktsiooniga isikutel (CLcr ≥ 80 ml/min). Ibandroonhappe üldkliirens langes raske neerukahjustusega isikutel 44 ml/min-le, vastav väärtus normaalse neerufunktsiooniga isikutel oli 129 ml/min. Kerge neerukahjustusega (CLcr ≥ 50 ja < 80 ml/min) patsientidel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka neerukahjustusega (CLcr ≥ 30 ja < 50 ml/min) või raske neerukahjustusega (CLcr < 30 ml/min) patsientidel on soovitatav annuse korrigeerimine (vt lõik 4.2).

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)

Puuduvad farmakokineetilised andmed ibandroonhappe kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel. Maksal puudub oluline roll ibandroonhappe kliirensis, kuna toimeaine väljutatakse neerude kaudu ja luukoosse omastamise teel. Seetõttu ei ole maksakahjustusega patsientide ravimisel annuse kohandamine vajalik. Kuna plasmavalkudega seondub terapeutiliste kontsentratsioonide juures ligikaudu 87 % toimeainest, ei põhjusta hüpoproteineemia raske maksahaiguse puhul kliiniliselt olulist tõusu vaba fraktsiooni plasmakontsentratsioonis.

Eakad (vt lõik 4.2)

Multivariatiiivse analüüsi järgi ei leitud, et vanus oleks uuritud farmakokineetilise parameetri osas sõltumatuks mõjuteguriks. Kuna ea tõustes neerutalitlus langeb, on see ainukeseks faktoriks, mida peaks silmas pidama (vt lõik neerukahjustus).

Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.1)

Puuduvad andmed Iasibon'i kasutamise kohta alla 18-aastastel patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel. Sarnaselt teistele bisfosfonaatidele on süsteemse toksilisuse esmasteks sihtorganiteks neerud.

Mutageensus/kartsinogeensus:

Kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud. Genotoksilisuse test ei ole näidanud ibandroonhappe mõju geneetilistele omadustele.

Reproduktsoonitoksilisus:

Ibandroonhappe intravenoosel ja suukaudsel manustamisel rottidele ja küülikutele ei täheldatud kahjulikku toimet lootele ega väärarengute teket. Reproduktsooniuringutes, kus ravimit manustati rottidele suu kaudu, avaldus toime fertiilsusele saagenud implantatsioonielsete loote kaotustena annuste 1 mg/kg ööpäevas ja suuremate puhul. Reproduktsooniuringutes, kus ravimit manustati rottidele intravenoosel teel, vähenes ibandroonhappe toimel spermatoosidide arv annuste 0,3 ja 1 mg/kg ööpäevas puhul ning meeste fertiilsus annuse 1 mg/kg ööpäevas ja naiste fertiilsus annuse

1,2 mg/kg ööpäevas puhul. Ibandroonhappega teostatud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ilmnenud kõrvaltoimed ei erinenud ravimite klassile (bisfosfonaadid) tüüpilistest kõrvaltoimetest. Siia alla kuuluvad implantatsioonide vähenemine, sünnituse loomuliku kulu mõjutamine (düstookia), vistseraalsete arenguhäirete sagenemine (neeruvaagna-ureeteri sündroom) ja hammaste väärarengud rottidel F1 põlvkonnas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Povidoon
Tselluloos, mikrokristalne
Krospovidoon
Eelželatineeritud maisitärklis
Glütserooldibehenaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate:

Laktoosmonohüdraat
Makrogool 4000
Hüpromellos (E464)
Titaandioksiid E171

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Iasibon 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval Polüamiid/Al/PVC blisterpakenditena mis sisaldavad 3, 6, 9, 28 või 84 tabletti ja on pakendatud pappkarpidesse.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Ravimite sattumine keskkonda tuleb viia miinimumini.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21 jaanuar 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30. september 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Infusioonilahuse kontsentraat

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

Õhukese polümeerikattega tablett

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

ja

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMIPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD.

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;

- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamine jäävad samasse ajavahemikku, võib need esitada samal ajal.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Iasibon 1 mg infusioonilahuse kontsentraat
Ibandroonhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ampull 1 ml infusioonilahuse kontsentratsiooniga sisaldab 1 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, jää-äädikhape, naatriumatsetaatrihüdraat, süstevesi. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 ampull

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Eelnevalt lahjendatud lahus manustatakse intravenoosse infusiooni teel.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja enne valmistamist säilitamisel eritingimusi.
Lahjendatud infusioonilahuse omadused püsivad temperatuuril 2°C...8°C (külmkapis) stabiilsena 24 tundi.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351; Attiki
Kreeka

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/659/003

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Iasibon 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - 2D vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Ampull

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Iasibon 1 mg infusioonilahuse kontsentraat
Ibandroonhape
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Iasibon 2 mg infusioonilahuse kontsentraat
Ibandroonhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ampull 2 ml infusioonilahuse kontsentratsiooniga sisaldab 2 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, jää-äädikhape, naatriumatsetaatrihüdraat, süstevesi. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 ampull

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Eelnevalt lahjendatud lahus manustatakse intravenoosse infusiooni teel.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja enne valmistamist säilitamisel eritingimusi.
Lahjendatud infusioonilahuse omadused püsivad temperatuuril 2°C...8°C (külmkapis) stabiilsena 24 tundi.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/659/004

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Iasibon 2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - 2D vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Ampull

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Iasibon 2 mg infusioonilahuse kontsentraat
Ibandroonhape
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Iasibon 6 mg infusioonilahuse kontsentratsioon
Ibandroonhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal 6 ml infusioonilahuse kontsentratsiooniga sisaldab 6 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, jää-äädikhape, naatriumatsetaatrihüdraat, süstevesi. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentratsioon

1 viaal

5 viaali

10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Eelnevalt lahjendatud lahus manustatakse intravenoosse infusiooni teel.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja enne valmistamist säilitamisel eritingimusi.
Lahjendatud infusioonilahuse omadused püsivad temperatuuril 2°C...8°C (külmkapis) stabiilsena 24 tundi.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Iasibon 6 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - 2D vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Iasibon 6 mg infusioonilahuse kontsentraat
Ibandroonhape
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Iasibon 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ibandroonhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina)

3. ABIAINED

Tabletid sisaldavad laktoos. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
3 õhukese polümeerikattega tabletti
6 õhukese polümeerikattega tabletti
9 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Tablette mitte imeda, närida ega purustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Iasibon 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - 2D vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Fooliumblister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Iasibon 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ibandroonhape

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pharmathen S.A.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Iasibon 1 mg infusioonilahuse kontsentraat

Ibandroonhape

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Iasibon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Iasibon'i manustamist
3. Kuidas Iasibon'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Iasibon'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Iasibon ja milleks seda kasutatakse

Iasibon sisaldab toimeainet ibandroonhapet. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse bisfosfonaatideks.

Iasibon'i kasutatakse täiskasvanutel ja ravi määratakse teile juhul, kui teil on rinnavähk, mis on levinud luudesse (nn. luumetastaasid).

- See aitab vältida luumurdude teket.
- See aitab vältida muid probleeme luudega, mis võivad vajada operatsiooni või kiiritusravi.

Ravi Iasibon'iga võidakse määrata ka juhul, kui teie veres on kasvaja tõttu suurenenud kaltsiumisisaldus.

Iasibon vähendab kaltsiumi väljaviimist luudest. See aitab ära hoida luude nõrgemaks muutumist.

2. Mida on vaja teada enne Iasibon'i manustamist

Teile ei tohi Iasibon'i manustada

- kui te olete ibandroonhappe või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil esineb või on kunagi esinenud vere kaltsiumisisalduse langust.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, ei tohi teile seda ravimit manustada. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Iasibon'i manustamist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Ibandronaadi vähiga seotud seisundite raviks saavatel patsientidel on turuletulekujärgselt väga harva teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks (luukahjustus lõualuus). Lõualuu osteonekroos võib tekkida ka pärast ravi lõppu.

Tähtis on püüda lõualuu osteonekroosi teket vältida, sest tegemist on valuga kulgeva seisundiga, mida võib olla raske ravida. Lõualuu osteonekroosi tekkeriski vähendamiseks saab rakendada ettevaatusabinõusid.

Enne ravi saamist öelge oma arstile/meditsiiniõele (tervishoiutöötajale), kui:

- teil esineb suuõõne või hammastega seotud probleeme, näiteks halb suuõõne tervis, igemehaigus või on plaanis hamba väljatõmbamine;

- te ei saa korrapäraselt hambaravi või teie hambaid ei ole kaua aega kontrollitud;
- olete suitsetaja (sest see võib suurendada riski hammastega seotud probleemide tekkeks);
- olete eelnevalt saanud ravi bisfosfonaadiga (mida kasutatakse luuhäirete raviks või ennetamiseks);
- võtate ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks (näiteks prednisoloon või deksametasoon);
- teil on vähk.

Enne Iasibon'i ravi alustamist võib arst paluda teil läbida suuõõne ja hammaste kontrolli.

Ravi ajal peate hoidma head suuõõne hügieeni (mis hõlmab regulaarset hammaste puhastamist) ja käima regulaarselt hambaarsti juures kontrollil. Juhul kui kannate proteese, peavad need teile hästi sobima. Juhul kui saate hambaravi või teile tehakse kirurgiline hambaraviprotseduur (nt hamba väljatõmbamine), teavitage oma arsti hambaravist ja öelge hambaarstile, et saate ravi Iasibon'iga.

Võtke otsekohe ühendust oma arsti ja hambaarstiga, kui teil tekivad suuõõne või hammastega seotud probleemid, nagu hammaste liikuvus, valu või turse või mitteparanevad haavandid või eritus, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi nähud.

Enne Iasibon'i saamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui te olete allergiline mõne teise bisfosfonaadi suhtes
- kui teil on kõrge või madal D-vitamiini, kaltsiumi või mõne teise mineraali tase
- kui teil esinevad neerutalitluse häired
- kui teil on probleeme südamega ja arst on soovitanud piirata igapäevast vedelikutarbimist

Veenisisese manustatava ibandronhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud raskekujulise, mõnikord surmaga lõppenud allergilise reaktsiooni juhtudest.

Te peate otsekohe teatama oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest: õhupuudus/hingamisraskus, pigistustunne kurgus, keele turse, pearinglus, teadvuse kaotuse tunne, näo punetus või turse, lööve kehal, iiveldus ja oksendamine (vt lõik 4).

Lapsed ja noorukid

Iasibon'i ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Iasibon

Teatage oma arstile või apteekrile kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on vajalik sellepärast, et Iasibon võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada Iasibon'i toimet.

Eriti tähtis on oma arsti või apteekrit teavitada sellest, kui te saate teatud tüüpi süstitavat antibiootikumi, mida nimetatakse „aminoglükosiidiks“, näiteks gentamüsiini. See on vajalik sellepärast, et aminoglükosiidid ja Iasibon võivad mõlemad langetada vere kaltsiumisisaldust.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, planeerite rasedust või toidate last rinnaga, ei tohi teile Iasibon'i manustada. Pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Autojuhtimine ja masinatega töötamine on lubatud, sest eeldatavalt Iasibon'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele. Kui soovite juhtida autot või töötada masinate või mehhanismidega, pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Iasibon sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Iasibon'i manustatakse

Ravimi manustamine

- Iasibon'i manustab tavaliselt arst või mõni muu meditsiinitöötaja, kellel on vähi ravimise kogemus.
- Ravimit manustatakse veeniinfusiooni teel.

Arst võib Iasibon'i kasutamise ajal teha teile regulaarselt vereanalüüse. Selle eesmärk on kontrollida, kas te saate ravimit õiges annuses.

Kui palju ravimit manustatakse

Arst otsustab teie haiguse põhjal, kui palju Iasibon'i teile manustatakse.

Kui teil on rinnavähk, mis on levinud luudesse, on soovitatav annus 6 viaali (6 mg) iga 3...4 nädala järel vähemalt 15 minutit kestva veeniinfusioonina.

Kui teie veres on kasvaja tõttu suurenenud kaltsiumisisaldus, on soovitatav annus teie haiguse raskusest sõltuvalt 2 viaali (2 mg) või 4 viaali (4 mg) ühekordne manustamine. Ravimit manustatakse veeniinfusiooni teel kahe tunni jooksul. Kordusannuse manustamist võib kaaluda juhul, kui ravivastus on ebapiisav või teie haigus tekib uuesti.

Kui teil on probleeme neerudega, võib arst korrigeerida veeniinfusiooni annust ja kestust.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pidage otsekohe nõu meditsiiniõe või arstiga, kui märkate mõnda järgmistest tõsisest kõrvaltoimetest – te võite vajada kohest ravi:

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel tuhandest)

- püsiv silmavalu ja -põletik
- esmakordselt tekkinud valu, nõrkus või ebamugavustunne reies, puusas või kubemes. Need võivad olla võimaliku ebahariliku reieluu murru varajased tunnused.

Väga harv (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest tuhandest):

- valu või hellus suus või lõualuus. Need võivad olla tõsise lõualuuhaiguse (lõualuu nekroosi ehk kärbuse) varajased tunnused.
- sügelus, näo-, huulte, keele- ja kõriturse koos hingamisraskusega. Teil võib olla tekkinud tõsine, potentsiaalselt eluohtlik allergiline reaktsioon (vt lõik 2).
- rasked nahareaktsioonid
- kõrvavalu, eritis kõrvast ja/või kõrvapõletik. Need võivad olla kõrva luukahjustuse nähud.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- astmahoog.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest)

- gripilaadsed sümptomid, sh palavik, külmavärinad ja vappekülm, ebamugavustunne, väsimus, luuvalu ning lihas- ja liigesvalu. Need sümptomid kaovad tavaliselt paari tunni või päeva jooksul. Kui mõni kõrvaltoime muutub murettekitavaks või kestab kauem kui paar päeva, rääkige sellest meditsiiniõele või arstile.
- palavik
- mao- ja kõhuvalu, seedehäire, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus

- madal kaltsiumi- või fosfaadisisaldus veres
- muutused vereanalüüsides, nt gamma-GT või kreatiniinisalduse muutused
- südame rütmihäire (Hisi kimbu sääre blokaad)
- luu- või lihasvalu
- peavalu, pearinglus või nõrkustunne
- janu, kurguvalu, maitsemuutused
- sääрте või labajalgade turse
- liigesvalu, liigesepõletik või muud liigeseprobleemid
- kõrvalkilpnäärme talitluse häired
- verevalumite teke
- infektsioonid
- silmahaigus (katarakt)
- nahaprobleemid
- hammaste kahjustus

Aeg-ajalt (võivad esineda vähem kui ühel inimesel sajast)

- külmavärinad või vappekülm
- liiga madal kehatemperatuur (hüpotermia)
- aju veresoonte haigus (nn. tserebrovaskulaarne häire - insult või ajuverejooks)
- südame ja veresoonekonna probleemid (sh südamepekslemine, südamerabandus, hüpertensioon (kõrgvererõhk) ja veenilaiendid)
- vererakkude arvu muutused (aneemia)
- alkaalse fosfataasi taseme tõus veres
- vedeliku kogunemine ja tursed (lümfoödem)
- vedeliku kogunemine kopsudes
- maohaigused (nt gastroenteriit või gastriit)
- sapikivid
- uriinipeetus, tsüstiit (põiepõletik)
- migreen
- närvivalu, närvijuure kahjustus
- kurtus
- suurenenud heli-, maitse- või puuetundlikkus või haistmishäired
- neelamisraskus
- suuhaavandid, huulte turse (huulepõletik), suuõõne kandidoos (soor)
- suuümbruse naha sügelus või surisemine
- vaagnapiirkonna valu, tupeeritus, sügelus või valu tupes
- healoomuline nahakasvaja
- mälukaotus
- unehäired, ärevus, emotsionaalne ebastabiilsus või meeleolu kõikumine
- nahalööve
- juuste väljalangemine
- vigastus või süstekoha valu
- kaalulangus
- neerutsüst (vedelikuga täidetud moodustis neerus).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Iasibon'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast “Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Pärast lahjendamist püsivad infusioonilahuse omadused temperatuuril 2 C...8°C (külmkapis) stabiilsena 24 tundi.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et lahus ei ole selge või sisaldab võõrosakesi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Iasibon sisaldab

- Toimeaine on ibandroonhape. Üks ampull 1 ml infusioonilahuse kontsentratsiooniga sisaldab 1 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).
- Abiained on naatriumkloriid, jää-äädikhape, naatriumatsetaatrihüdraat ja süstevesi.

Kuidas Iasibon välja näeb ja pakendi sisu

Iasibon on värvitu, selge lahus.

Iasibon 1 mg on saadaval 1 ampulli sisaldavate pakenditena (2 ml I tüüpi klaasist ampull).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

Annustamine: Luukahjustuste ärahoidmine rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel
Soovitav annus luukahjustuste ärahoidmiseks rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel on 6 mg intravenoosse süstena iga 3...4 nädala järel. Annus manustatakse infusiooni teel vähemalt 15 minuti jooksul.

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥ 50 ja < 80 ml/min) patsientidel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥ 30 ja < 50 ml/min) või raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel, keda ravitakse luukahjustuste ärahoidmiseks rinnavähi ja luumetastaaside korral, tuleb järgida alltoodud annustamissoovitusi:

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Annus	Infusiooni maht ¹ ja kestus ²
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml infusioonilahuse kontsentrati)	100 ml 15 minuti jooksul
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml infusioonilahuse kontsentrati)	500 ml 1 tunni jooksul
< 30	2 mg (2 ml infusioonilahuse kontsentrati)	500 ml 1 tunni jooksul

¹ 0,9% naatriumkloriidi lahus või 5% glükoosilahus

² Manustamine iga 3...4 nädala järel

15 minutit kestvat infusiooni ei ole uuritud vähihaigetel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min.

Annustamine: Kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi

Iasibon'i tohib reeglina manustada ainult haiglas. Annuse määrab arst, pidades silmas järgmisi faktoreid.

Enne Iasibon-ravi peab patsient olema piisavalt rehydreeritud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidlahusega. Arvestada tuleb hüperkaltseemia raskusastet ja samuti kasvaja tüüpi. Enamikule raske hüperkaltseemiaga patsientidest (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis* ≥ 3 mmol/l või ≥ 12 mg/dl) on piisavaks üksikannuseks 4 mg. Keskmise hüperkaltseemia (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis < 3 mmol/l või < 12 mg/dl) korral on piisavaks annuseks 2 mg. Kliiniliste uuringute käigus on suurimaks kasutatud annuseks olnud 6 mg, mis ei muuda aga ravi tõhusamaks.

Märkus: albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldust seerumis arvutatakse järgnevalt:

$$\text{Albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis (mmol/l)} = \text{seerumi kaltsium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumiin (g/l)}] + 0,8$$

või

$$\text{Albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis (mg/dl)} = \text{seerumi kaltsium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumiin (g/dl)}]$$

Albumiini järgi korrigeeritud seerumi kaltsiumisisalduse mõõtühiku mmol/l teisendamisel mg/dl-ks tuleb esimene näitaja korrutada 4-ga.

Enamikul juhtudest pöörduv seerumi tõusnud kaltsiumitase tagasi normaalvahemikku 7 päevaga. Keskmise aeg retsidiivi (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisalduse tõus seerumis uuesti üle 3 mmol/l) tekkeks oli annuste 2 mg ja 4 mg puhul 18...19 päeva. Keskmise aeg retsidiivi tekkeks annuse 6 mg juures oli 26 päeva.

Manustamisviis ja -tee

Iasibon'i infusioonilahuse kontsentrati manustatakse infusiooni teel veeni.

Selleks tuleb ampulli sisu kasutada järgmiselt:

- Luukahjustuste profülaktika rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel - lisada 100 ml isotoonilisse naatriumkloriidi lahusesse (või 100 ml 5% dekstroosilahusesse) ja manustada saadud lahus infusiooni teel vähemalt 15 minuti jooksul. Neerukahjustusega patsientide kohta vt ka annustamise lõik eespool.

- Kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi – lisada 500 ml isotoonilisse naatriumkloriidi lahusesse või 500 ml 5% dekstroosilahusesse ja manustada saadud lahus infusiooni teel kahe tunni jooksul.

Märkus:

Võimaliku sobimatuse vältimiseks tohib Iasibon infusioonilahuse kontsentrati segada ainult isotoonilise naatriumkloriidi lahuse või 5% dekstroosilahusega. Kaltsiumi sisaldavaid lahuseid ei tohi segada Iasibon infusioonilahuse kontsentradiga.

Lahjendatud lahuseid tohib kasutada ainult ühekordselt. Kasutada ainult selgeid lahuseid, mis ei sisalda võõrosakesi.

Lahjendatud lahus tuleks manustada kohe (vt lõik 5 „Kuidas Iasibon´i säilitada”).

Iasibon infusioonilahuse kontsentrati manustatakse veeniinfusiooni teel.

Peab olema ettevaatlik, et mitte manustada Iasibon infusioonilahuse kontsentrati arterisse või paravenoosselt, sest see võib põhjustada koekahjustust.

Manustamise sagedus

Kasvajast tingitud hüperkaltseemia raviks manustatakse Iasibon infusioonilahuse kontsentrati tavaliselt ühekordse infusiooni teel.

Rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel luukahjustuste ärahoidmiseks korratakse Iasibon´i infusiooni manustamist 3...4 nädalaste intervallide järel.

Ravi kestus

Piiratud arv patsientidest (50 patsienti) said hüperkaltseemia raviks ka teise infusiooni. Ravi kordamise vajadust võib kaaluda, kui hüperkaltseemia taastub või ravi ei olnud piisavalt efektiivne.

Rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidele tuleb Iasibon´i infusiooni manustada iga 3...4 nädala järel. Kliiniliste uuringute käigus on ravimit kasutatud kuni 96 nädalat.

Üleannustamine

Tänase seisuga ei ole Iasibon infusioonilahuse kontsentradi üleannustamisest teatatud. Kuna prekliiniliste uuringute põhjal kahjustuvad kõrgete annuste manustamisel nii neerud kui ka maks, tuleb jälgida nende mõlema organi funktsiooni.

Kliiniliselt olulist hüpokaltseemiat (väga madal kaltsiumi sisaldus seerumis) korrigeeritakse kaltsiumglükonaadi manustamisega veeni.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Iasibon 2 mg infusioonilahuse kontsentraat

Ibandroonhape

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Iasibon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Iasibon'i manustamist
3. Kuidas Iasibon'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Iasibon'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Iasibon ja milleks seda kasutatakse

Iasibon sisaldab toimeainet ibandroonhapet. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse bisfosfonaatideks.

Iasibon'i kasutatakse täiskasvanutel ja ravi määratakse teile juhul, kui teil on rinnavähk, mis on levinud luudesse (nn. luumetastaasid).

- See aitab vältida luumurdude teket.
- See aitab vältida muid probleeme luudega, mis võivad vajada operatsiooni või kiiritusravi.

Ravi Iasibon'iga võidakse määrata ka juhul, kui teie veres on kasvaja tõttu suurenenud kaltsiumisisaldus.

Iasibon vähendab kaltsiumi väljaviimist luudest. See aitab ära hoida luude nõrgemaks muutumist.

2. Mida on vaja teada enne Iasibon'i manustamist

Teile ei tohi Iasibon'i manustada

- kui te olete ibandroonhappe või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil esineb või on kunagi esinenud vere kaltsiumisisalduse langust.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, ei tohi teile seda ravimit manustada. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Iasibon'i manustamist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Ibandronaadi vähiga seotud seisundite raviks saavatel patsientidel on turuletulekujärgselt väga harva teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks (luukahjustus lõualuus). Lõualuu osteonekroos võib tekkida ka pärast ravi lõppu.

Tähtis on püüda lõualuu osteonekroosi teket vältida, sest tegemist on valuga kulgeva seisundiga, mida võib olla raske ravida. Lõualuu osteonekroosi tekkeriski vähendamiseks saab rakendada ettevaatusabinõusid.

Enne ravi saamist öelge oma arstile/meditsiiniõele (tervishoiutöötajale), kui:

- teil esineb suuõõne või hammastega seotud probleeme, näiteks halb suuõõne tervis, igemehaigus või on plaanis hamba väljatõmbamine;

- te ei saa korrapäraselt hambaravi või teie hambaid ei ole kaua aega kontrollitud;
- olete suitsetaja (sest see võib suurendada riski hammastega seotud probleemide tekkeks);
- olete eelnevalt saanud ravi bisfosfonaadiga (mida kasutatakse luuhäirete raviks või ennetamiseks);
- võtate ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks (näiteks prednisoloon või deksametasoon);
- teil on vähk.

Enne Iasibon'iga ravi alustamist võib arst paluda teil läbida suuõõne ja hammaste kontrolli.

Ravi ajal peate hoidma head suuõõne hügieeni (mis hõlmab regulaarset hammaste puhastamist) ja käima regulaarselt hambaarsti juures kontrollil. Juhul kui kannate proteese, peavad need teile hästi sobima. Juhul kui saate hambaravi või teile tehakse kirurgiline hambaraviprotseduur (nt hamba väljatõmbamine), teavitage oma arsti hambaravist ja öelge hambaarstile, et saate ravi Iasibon'iga.

Võtke otsekohe ühendust oma arsti ja hambaarstiga, kui teil tekivad suuõõne või hammastega seotud probleemid, nagu hammaste liikuvus, valu või turse või mitteparanevad haavandid või eritus, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi nähud.

Enne Iasibon'i saamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui te olete allergiline mõne teise bisfosfonaadi suhtes
- kui teil on kõrge või madal D-vitamiini, kaltsiumi või mõne teise mineraali tase
- kui teil esinevad neerutalitluse häired
- kui teil on probleeme südamega ja arst on soovitanud piirata igapäevast vedelikutarbimist

Veenisiseseelt manustatava ibandroonhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud raskekujulise, mõnikord surmaga lõppenud allergilise reaktsiooni juhtudest.

Te peate otsekohe teatama oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest: õhupuudus/hingamisraskus, pigistustunne kurgus, keele turse, pearinglus, teadvuse kaotuse tunne, näo punetus või turse, lööve kehal, iiveldus ja oksendamine (vt lõik 4).

Lapsed ja noorukid

Iasibon'i ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Iasibon

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on vajalik sellepärast, et Iasibon võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada Iasibon'i toimet.

Eriti tähtis on oma arsti või apteekrit teavitada sellest, kui te saate teatud tüüpi süstitavat antibiootikumi, mida nimetatakse „aminoglükosiidiks“, näiteks gentamütsiini. See on vajalik sellepärast, et aminoglükosiidid ja Iasibon võivad mõlemad langetada vere kaltsiumisisaldust.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, planeerite rasedust või toidate last rinnaga, ei tohi teile Iasibon'i manustada. Pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Autojuhtimine ja masinatega töötamine on lubatud, sest eeldatavalt Iasibon'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele. Kui soovite juhtida autot või töötada masinate või mehhanismidega, pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Iasibon sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Iasibon'i manustatakse

Ravimi manustamine

- Iasibon'i manustab tavaliselt arst või mõni muu meditsiinitöötaja, kellel on vähi ravimise kogemus.
- Ravimit manustatakse veeniinfusiooni teel.

Arst võib Iasibon'i kasutamise ajal teha teile regulaarselt vereanalüüse. Selle eesmärk on kontrollida, kas te saate ravimit õiges annuses.

Kui palju ravimit manustatakse

Arst otsustab teie haiguse põhjal, kui palju Iasibon'i teile manustatakse.

Kui teil on rinnavähk, mis on levinud luudesse, on soovitatav annus 3 viaali (6 mg) iga 3...4 nädala järel vähemalt 15 minutit kestva veeniinfusioonina.

Kui teie veres on kasvaja tõttu suurenenud kaltsiumisisaldus, on soovitatav annus teie haiguse raskusest sõltuvalt 1 viaali (2 mg) või 2 viaali (4 mg) ühekordne manustamine. Ravimit manustatakse veeniinfusiooni teel kahe tunni jooksul. Kordusannuse manustamist võib kaaluda juhul, kui ravivastus on ebapiisav või teie haigus tekib uuesti.

Kui teil on probleeme neerudega, võib arst korrigeerida veeniinfusiooni annust ja kestust.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pidage otsekohe nõu meditsiiniõe või arstiga, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest – te võite vajada kohest ravi:

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel tuhandest)

- püsiv silmavalu ja -põletik
- esmakordselt tekkinud valu, nõrkus või ebamugavustunne reies, puusas või kubemes. Need võivad olla võimaliku ebahariliku reieluu murru varajased tunnused.

Väga harv (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest tuhandest):

- valu või hellus suus või lõualuus. Need võivad olla tõsise lõualuuhaiguse (lõualuu nekroosi ehk kärbuse) varajased tunnused.
- sügelus, näo-, huulte, keele- ja kõriturse koos hingamisraskusega. Teil võib olla tekkinud tõsine, potentsiaalselt eluohtlik allergiline reaktsioon (vt lõik 2).
- rasked nahareaktsioonid
- kõrvavalu, eritis kõrvast ja/või kõrvapõletik. Need võivad olla kõrva luukahjustuse nähud.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- astmahoog.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest)

- gripilaadsed sümptomid, sh palavik, külmavärinad ja vappekülm, ebamugavustunne, väsimus, luuvalu ning lihas- ja liigesvalu. Need sümptomid kaovad tavaliselt paari tunni või päeva jooksul. Kui mõni kõrvaltoime muutub murettekitavaks või kestab kauem kui paar päeva, rääkige sellest meditsiiniõele või arstile.
- palavik
- mao- ja kõhuvalu, seedehäire, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus

- madal kaltsiumi- või fosfaadisisaldus veres
- muutused vereanalüüsides, nt gamma-GT või kreatiniinisalduse muutused
- südame rütmihäire (Hisi kimbu sääre blokaad)
- luu- või lihasvalu
- peavalu, pearinglus või nõrkustunne
- janu, kurguvalu, maitsemuutused
- sääрте või labajalgade turse
- liigesvalu, liigesepõletik või muud liigeseprobleemid
- kõrvalkilpnäärme talitluse häired
- verevalumite teke
- infektsioonid
- silmahaigus (katarakt)
- nahaprobleemid
- hammaste kahjustus

Aeg-ajalt (võivad esineda vähem kui ühel inimesel sajast)

- külmavärinad või vappekülm
- liiga madal kehatemperatuur (hüpotermia)
- aju veresoonte haigus (nn. tserebrovaskulaarne häire - insult või ajuverejooks)
- südame ja veresoonekonna probleemid (sh südamepekslemine, südamerabandus, hüpertensioon (kõrgvererõhk) ja veenilaiendid)
- vererakkude arvu muutused (aneemia)
- alkaalse fosfataasi taseme tõus veres
- vedeliku kogunemine ja tursed (lümfoödem)
- vedeliku kogunemine kopsudes
- maohaigused (nt gastroenteriit või gastriit)
- sapikivid
- uriinipeetus, tsüstiit (põiepõletik)
- migreen
- närvivalu, närvijuure kahjustus
- kurtus
- suurenenud heli-, maitse- või puuetundlikkus või haistmishäired
- neelamisraskus
- suuhaavandid, huulte turse (huulepõletik), suuõõne kandidoos (soor)
- suuümbruse naha sügelus või surisemine
- vaagnapiirkonna valu, tupeeritus, sügelus või valu tupes
- healoomuline nahakasvaja
- mälukaotus
- unehäired, ärevus, emotsionaalne ebastabiilsus või meeleolu kõikumine
- nahalööve
- juuste väljalangemine
- vigastus või süstekoha valu
- kaalulangus
- neerutsüst (vedelikuga täidetud moodustis neerus).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Iasibon'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast “Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Pärast lahjendamist püsivad infusioonilahuse omadused temperatuuril 2 C...8°C (külmkapis) stabiilsena 24 tundi.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui te täheldate, et lahus ei ole selge või sisaldab võõrosakesi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Iasibon sisaldab

- Toimeaine on ibandroonhape. Üks ampull 2 ml infusioonilahuse kontsentratsiooniga sisaldab 2 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).
- Abiained on naatriumkloriid, jää-äädikhape, naatriumatsetaatrihüdraat ja süstevesi.

Kuidas Iasibon välja näeb ja pakendi sisu

Iasibon on värvitu, selge lahus.

Iasibon 2 mg on saadaval 1 ampulli sisaldavate pakenditena (4 ml I tüüpi klaasist ampull).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

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

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

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

Annustamine: Luukahjustuste ärahoidmine rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel
Soovitatav annus luukahjustuste ärahoidmiseks rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel on 6 mg intravenoosse süstena iga 3...4 nädala järel. Annus manustatakse infusiooni teel vähemalt 15 minuti jooksul.

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥ 50 ja < 80 ml/min) patsientidel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥ 30 ja < 50 ml/min) või raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel, keda ravitakse luukahjustuste ärahoidmiseks rinnavähi ja luumetastaaside korral, tuleb järgida alltoodud annustamissoovitusi:

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Annus	Infusiooni maht ¹ ja kestus ²
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml infusioonilahuse kontsentrati)	100 ml 15 minuti jooksul
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml infusioonilahuse kontsentrati)	500 ml 1 tunni jooksul
< 30	2 mg (2 ml infusioonilahuse kontsentrati)	500 ml 1 tunni jooksul

¹ 0,9% naatriumkloriidi lahus või 5% glükoosilahus

² Manustamine iga 3...4 nädala järel

15 minutit kestvat infusiooni ei ole uuritud vähihaigetel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min.

Annustamine: Kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi

Iasibon'i tohib reeglina manustada ainult haiglas. Annuse määrab arst, pidades silmas järgmisi faktoreid.

Enne Iasibon-ravi peab patsient olema piisavalt rehydreeritud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidlahusega. Arvestada tuleb hüperkaltseemia raskusastet ja samuti kasvaja tüüpi. Enamikule raske hüperkaltseemiaga patsientidest (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis* ≥ 3 mmol/l või ≥ 12 mg/dl) on piisavaks üksikannuseks 4 mg. Keskmise hüperkaltseemia (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis < 3 mmol/l või < 12 mg/dl) korral on piisavaks annuseks 2 mg. Kliiniliste uuringute käigus on suurimaks kasutatud annuseks olnud 6 mg, mis ei muuda aga ravi tõhusamaks.

* Märkus: albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldust seerumis arvutatakse järgnevalt:

$$\text{Albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis (mmol/l)} = \text{seerumi kaltsium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumiin (g/l)}] + 0,8$$

või

$$\text{Albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis (mg/dl)} = \text{seerumi kaltsium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumiin (g/dl)}]$$

Albumiini järgi korrigeeritud seerumi kaltsiumisisalduse mõõtühiku mmol/l teisendamisel mg/dl-ks tuleb esimene näitaja korrutada 4-ga.

Enamikul juhtudest pöörduv seerumi tõusnud kaltsiumitase tagasi normaalvahemikku 7 päevaga. Keskmise aeg retsidiivi (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisalduse tõus seerumis uuesti üle 3 mmol/l) tekkeks oli annuste 2 mg ja 4 mg puhul 18...19 päeva. Keskmise aeg retsidiivi tekkeks annuse 6 mg juures oli 26 päeva.

Manustamisviis ja -tee

Iasibon'i infusioonilahuse kontsentrati manustatakse infusiooni teel veeni.

Selleks tuleb ampulli sisu kasutada järgmiselt:

- Luukahjustuste profülaktika rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel - lisada 100 ml isotoonilisse naatriumkloriidi lahusesse (või 100 ml 5% dekstroosilahusesse) ja manustada saadud lahus infusiooni teel vähemalt 15 minuti jooksul. Neerukahjustusega patsientide kohta vt ka annustamise lõik eespool.
- Kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi – lisada 500 ml isotoonilisse naatriumkloriidi lahusesse

või 500 ml 5% dekstroosilahusesse ja manustada saadud lahus infusiooni teel kahe tunni jooksul.

Märkus:

Võimaliku sobimatuse vältimiseks tohib Iasibon infusioonilahuse kontsentraati segada ainult isotoonilise naatriumkloriidi lahuse või 5% dekstroosilahusega. Kaltsiumi sisaldavaid lahuseid ei tohi segada Iasibon infusioonilahuse kontsentraadiga.

Lahjendatud lahuseid tohib kasutada ainult ühekordselt. Kasutada ainult selgeid lahuseid, mis ei sisalda võõrosakesi.

Lahjendatud lahus tuleks manustada koheselt (vt lõik 5 „Kuidas Iasibon´i säilitada“).

Iasibon infusioonilahuse kontsentraati manustatakse veeniinfusiooni teel.

Peab olema ettevaatlik, et mitte manustada Iasibon infusioonilahuse kontsentraati arterisse või paravenoosselt, sest see võib põhjustada koekahjustust.

Manustamise sagedus

Kasvajast tingitud hüperkaltseemia raviks manustatakse Iasibon infusioonilahuse kontsentraati tavaliselt ühekordse infusiooni teel.

Rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel luukahjustuste ärahoidmiseks korratakse Iasibon´i infusiooni manustamist 3...4 nädalaste intervallide järel.

Ravi kestus

Piiratud arv patsientidest (50 patsienti) said hüperkaltseemia raviks ka teise infusiooni. Ravi kordamise vajadust võib kaaluda, kui hüperkaltseemia taastub või ravi ei olnud piisavalt efektiivne.

Rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidele tuleb Iasibon´i infusiooni manustada iga 3...4 nädala järel. Kliiniliste uuringute käigus on ravimit kasutatud kuni 96 nädalat.

Üleannustamine

Tänase seisuga ei ole Iasibon infusioonilahuse kontsentraadi üleannustamisest teatatud. Kuna prekliiniliste uuringute põhjal kahjustuvad kõrgete annuste manustamisel nii neerud kui ka maks, tuleb jälgida nende mõlema organi funktsiooni.

Kliiniliselt olulist hüpokaltseemiat (väga madal kaltsiumi sisaldus seerumis) korrigeeritakse kaltsiumglükonaadi manustamisega veeni.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Iasibon 6 mg infusioonilahuse kontsentraat Ibandroonhape

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Iasibon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Iasibon'i manustamist
3. Kuidas Iasibon'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Iasibon'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Iasibon ja milleks seda kasutatakse

Iasibon sisaldab toimeainet ibandroonhapet. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse bisfosfonaatideks.

Iasibon'i kasutatakse täiskasvanutel ja ravi määratakse teile juhul, kui teil on rinnavähk, mis on levinud luudesse (nn. luumetastaasid).

- See aitab vältida luumurdude teket.
- See aitab vältida muid probleeme luudega, mis võivad vajada operatsiooni või kiiritusravi.

Ravi Iasibon'iga võidakse määrata ka juhul, kui teie veres on kasvaja tõttu suurenenud kaltsiumisisaldus.

Iasibon vähendab kaltsiumi väljaviimist luudest. See aitab ära hoida luude nõrgemaks muutumist.

2. Mida on vaja teada enne Iasibon'i manustamist

Teile ei tohi Iasibon'i manustada

- kui te olete ibandroonhappe või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil esineb või on kunagi esinenud vere kaltsiumisisalduse langust.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, ei tohi teile seda ravimit manustada. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Iasibon'i manustamist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Ibandronaadi vähiga seotud seisundite raviks saavatel patsientidel on turuletulekujärgselt väga harva teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks (luukahjustus lõualuus). Lõualuu osteonekroos võib tekkida ka pärast ravi lõppu.

Tähtis on püüda lõualuu osteonekroosi teket vältida, sest tegemist on valuga kulgeva seisundiga, mida võib olla raske ravida. Lõualuu osteonekroosi tekkeriski vähendamiseks saab rakendada ettevaatusabinõusid.

Enne ravi saamist öelge oma arstile/meditsiiniõele (tervishoiutöötajale), kui:

- teil esineb suuõõne või hammastega seotud probleeme, näiteks halb suuõõne tervis, igemehaigus või on plaanis hamba väljatõmbamine;
- te ei saa korrapäraselt hambaravi või teie hambaid ei ole kaua aega kontrollitud;
- olete suitsetaja (sest see võib suurendada riski hammastega seotud probleemide tekkeks);
- olete eelnevalt saanud ravi bisfosfonaadiga (mida kasutatakse luuhäirete raviks või ennetamiseks);
- võtate ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks (näiteks prednisoloon või deksametasoon);
- teil on vähk.

Enne Iasibon'i ravi alustamist võib arst paluda teil läbida suuõõne ja hammaste kontrolli.

Ravi ajal peate hoidma head suuõõne hügieeni (mis hõlmab regulaarset hammaste puhastamist) ja käima regulaarselt hambaravi juures kontrollil. Juhul kui kannate proteese, peavad need teile hästi sobima. Juhul kui saate hambaravi või teile tehakse kirurgiline hambaravi protseduur (nt hamba väljatõmbamine), teavitage oma arsti hambaravist ja öelge hambaarstile, et saate ravi Iasibon'iga.

Võtke otsekohe ühendust oma arsti ja hambaarstiga, kui teil tekivad suuõõne või hammastega seotud probleemid, nagu hammaste liikuvus, valu või turse või mitteparanevad haavandid või eritus, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi nähud.

Enne Iasibon'i saamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui te olete allergiline mõne teise bisfosfonaadi suhtes
- kui teil on kõrge või madal D-vitamiini, kaltsiumi või mõne teise mineraali tase
- kui teil esinevad neerutalitluse häired
- kui teil on probleeme südamega ja arst on soovitanud piirata igapäevast vedelikutarbimist

Veenisiseselt manustatava ibandronhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud raskekujulise, mõnikord surmaga lõppenud allergilise reaktsiooni juhtudest.

Te peate otsekohe teatama oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest: õhupuudus/hingamisraskus, pigistustunne kurgus, keele turse, pearinglus, teadvuse kaotuse tunne, näo punetus või turse, lööve kehal, iiveldus ja oksendamine (vt lõik 4).

Lapsed ja noorukid

Iasibon'i ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Iasibon

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on vajalik sellepärast, et Iasibon võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada Iasibon'i toimet.

Eriti tähtis on oma arsti või apteekrit teavitada sellest, kui te saate teatud tüüpi süstitavat antibiootikumi, mida nimetatakse „aminoglükosiidiks“, näiteks gentamütsiini. See on vajalik sellepärast, et aminoglükosiidid ja Iasibon võivad mõlemad langetada vere kaltsiumisisaldust.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, planeerite reasedust või toidate last rinnaga, ei tohi teile Iasibon'i manustada. Pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Autojuhtimine ja masinatega töötamine on lubatud, sest eeldatavalt Iasibon'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele. Kui soovite juhtida autot või töötada masinate või mehhanismidega, pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Iasibon sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Iasibon'i manustatakse

Ravimi manustamine

- Iasibon'i manustab tavaliselt arst või mõni muu meditsiinitöötaja, kellel on vähi ravimise kogemus.
- Ravimit manustatakse veeniinfusiooni teel.

Arst võib Iasibon'i kasutamise ajal teha teile regulaarselt vereanalüüse. Selle eesmärk on kontrollida, kas te saate ravimit õiges annuses.

Kui palju ravimit manustatakse

Arst otsustab teie haiguse põhjal, kui palju Iasibon'i teile manustatakse.

Kui teil on rinnavähk, mis on levinud luudesse, on soovitatav annus 1 viaal (6 mg) iga 3...4 nädala järel vähemalt 15 minutit kestva veeniinfusioonina.

Kui teie veres on kasvaja tõttu suurenenud kaltsiumisisaldus, on soovitatav annus teie haiguse raskusest sõltuvalt 2 mg või 4 mg ühekordne manustamine. Ravimit manustatakse veeniinfusiooni teel kahe tunni jooksul. Kordusannuse manustamist võib kaaluda juhul, kui ravivastus on ebapiisav või teie haigus tekib uuesti.

Kui teil on probleeme neerudega, võib arst korrigeerida veeniinfusiooni annust ja kestust.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pidage otsekohe nõu meditsiiniõe või arstiga, kui märkate mõnda järgmistest tõsisest kõrvaltoimetest – te võite vajada kohest ravi:

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel tuhandest)

- püsiv silmavalu ja -põletik
- esmakordselt tekkinud valu, nõrkus või ebamugavustunne reies, puusas või kubemes. Need võivad olla võimaliku ebahariliku reieluu murru varajased tunnused.

Väga harv (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest tuhandest):

- valu või hellus suus või lõualuus. Need võivad olla tõsise lõualuuhaiguse (lõualuu nekroosi ehk kärbuse) varajased tunnused.
- sügelus, näo-, huulte, keele- ja kõriturse koos hingamisraskusega. Teil võib olla tekkinud tõsine, potentsiaalselt eluohtlik allergiline reaktsioon (vt lõik 2).
- rasked nahareaktsioonid
- kõrvavalu, eritis kõrvast ja/või kõrvapõletik. Need võivad olla kõrva luukahjustuse nähud.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- astmahoog.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest)

- gripilaadsed sümptomid, sh palavik, külmavärinad ja vappekülm, ebamugavustunne, väsimus, luuvalu ning lihas- ja liigesvalu. Need sümptomid kaovad tavaliselt paari tunni või päeva

jooksul. Kui mõni kõrvaltoime muutub murettekitavaks või kestab kauem kui paar päeva, rääkige sellest meditsiiniõele või arstile.

- palavik
- mao- ja kõhuvalu, seedehäire, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus
- madal kaltsiumi- või fosfaadisisaldus veres
- muutused vereanalüüsides, nt gamma-GT või kreatiniinisalduse muutused
- südame rütmihäire (Hisi kimbu sääre blokaad)
- luu- või lihasvalu
- peavalu, pearinglus või nõrkustunne
- janu, kurguvalu, maitsemuutused
- sääрте või labajalgade turse
- liigesvalu, liigesepõletik või muud liigeseprobleemid
- kõrvalkilpnäärme talitluse häired
- verevalumite teke
- infektsioonid
- silmahaigus (katarakt)
- nahaprobleemid
- hammaste kahjustus

Aeg-ajalt (võivad esineda vähem kui ühel inimesel sajast)

- külmavärinad või vappekülm
- liiga madal kehatemperatuur (hüpotermia)
- aju veresoonte haigus (nn. tserebrovaskulaarne häire - insult või ajuverejooks)
- südame ja veresoonekonna probleemid (sh südamepekslemine, südamerabandus, hüpertensioon (kõrgvererõhk) ja veenilaiendid)
- vererakkude arvu muutused (aneemia)
- alkaalse fosfataasi taseme tõus veres
- vedeliku kogunemine ja tursed (lümfödeem)
- vedeliku kogunemine kopsudes
- maohaigused (nt gastroenteriit või gastriit)
- sapikivid
- uriinipeetus, tsüstiit (põiepõletik)
- migreen
- närvivalu, närvijuure kahjustus
- kurtus
- suurenenud heli-, maitse- või puuetundlikkus või haistmishäired
- neelamisraskus
- suuhaavandid, huulte turse (huulepõletik), suuõõne kandidoos (soor)
- suuümbruse naha sügelus või surisemine
- vaagnapiirkonna valu, tupeeritus, sügelus või valu tupes
- healoomuline nahakasvaja
- mälukaotus
- unehäired, ärevus, emotsionaalne ebastabiilsus või meeleolu kõikumine
- nahalööve
- juuste väljalangemine
- vigastus või süstekoha valu
- kaalulangus
- neerutsüst (vedelikuga täidetud moodustis neerus).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Iasibon'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Pärast lahendamist püsivad infusioonilahuse omadused temperatuuril 2°C...8°C (külmkapis) stabiilsena 24 tundi.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui te täheldate, et lahus ei ole selge või sisaldab võõrosakesi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Iasibon sisaldab

- Toimeaine on ibandroonhape. Üks viaal 6 ml infusioonilahuse kontsentratsiooniga sisaldab 6 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).
- Abiained on naatriumkloriid, jää-äädikhape, naatriumatsetaatrihüdraat ja süstevesi.

Kuidas Iasibon välja näeb ja pakendi sisu

Iasibon on värvitu, selge lahus.

Iasibon 6 mg on saadaval 1, 5 ja 10 viaali sisaldavate pakenditena (9 ml I tüüpi klaasist viaal bromobutüülkummist korgiga). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Nederland

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

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

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

Latvija
SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

Annustamine: Luukahjustuste ärahoidmine rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel
Soovitatav annus luukahjustuste ärahoidmiseks rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel on 6 mg intravenoosse süstena iga 3...4 nädala järel. Annus manustatakse infusiooni teel vähemalt 15 minuti jooksul.

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥ 50 ja < 80 ml/min) patsientidel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥ 30 ja < 50 ml/min) või raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel, keda ravitakse luukahjustuste ärahoidmiseks rinnavähi ja luumetastaaside korral, tuleb järgida alltoodud annustamissoovitusi:

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Annus	Infusiooni maht ¹ ja kestus ²
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml infusioonilahuse kontsentrati)	100 ml 15 minuti jooksul
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml infusioonilahuse kontsentrati)	500 ml 1 tunni jooksul
< 30	2 mg (2 ml infusioonilahuse kontsentrati)	500 ml 1 tunni jooksul

¹ 0,9% naatriumkloriidi lahus või 5% glükoosilahus

² Manustamine iga 3...4 nädala järel

15 minutit kestvat infusiooni ei ole uuritud vähihaigetel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min.

Annustamine: Kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi

Iasibon'i tohib reeglina manustada ainult haiglas. Annuse määrab arst, pidades silmas järgmisi faktoreid.

Enne Iasibon-ravi peab patsient olema piisavalt rehydreeritud 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidlahusega. Arvestada tuleb hüperkaltseemia raskusastet ja samuti kasvaja tüüpi. Enamikule raske hüperkaltseemiaga patsientidest (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis* ≥ 3 mmol/l või ≥ 12 mg/dl) on piisavaks üksikannuseks 4 mg. Keskmise hüperkaltseemia (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis < 3 mmol/l või < 12 mg/dl) korral on piisavaks annuseks 2 mg. Kliiniliste uuringute käigus on suurimaks kasutatud annuseks olnud 6 mg, mis ei muuda aga ravi tõhusamaks.

* Märkus: albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldust seerumis arvutatakse järgnevalt:

Albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis (mmol/l) = seerumi kaltsium (mmol/l) - [0,02 x albumiin (g/l)] + 0,8

või

Albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis (mg/dl) = seerumi kaltsium (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumiin (g/dl)]

Albumiini järgi korrigeeritud seerumi kaltsiumisisalduse mõõtühiku mmol/l teisendamisel mg/dl-ks tuleb esimene näitaja korrutada 4-ga.

Enamikul juhtudest pöörduv seerumi tõusnud kaltsiumitase tagasi normaalvahemikku 7 päevaga. Keskmine aeg retsidiivi (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisalduse tõus seerumis uuesti üle 3 mmol/l) tekkeks oli annuste 2 mg ja 4 mg puhul 18...19 päeva. Keskmine aeg retsidiivi tekkeks annuse 6 mg juures oli 26 päeva.

Manustamisviis ja -tee

Iasibon'i infusioonilahuse kontsentrati manustatakse infusiooni teel veeni.

Selleks tuleb viaali sisu kasutada järgmiselt:

- Luukahjustuste profülaktika rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel - lisada 100 ml isotoonilisse naatriumkloriidi lahusesse (või 100 ml 5% dekstroosilahusesse) ja manustada saadud lahus infusiooni teel vähemalt 15 minuti jooksul. Neerukahjustusega patsientide kohta vt ka annustamise lõik eespool.

- Kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi – lisada 500 ml isotoonilisse naatriumkloriidi lahusesse või 500 ml 5% dekstroosilahusesse ja manustada saadud lahus infusiooni teel kahe tunni jooksul.

Märkus:

Võimaliku sobimatuse vältimiseks tohib Iasibon infusioonilahuse kontsentraati segada ainult isotoonilise naatriumkloriidi lahuse või 5% dekstroosilahusega. Kaltsiumi sisaldavaid lahuseid ei tohi segada Iasibon infusioonilahuse kontsentraadiga.

Lahjendatud lahuseid tohib kasutada ainult ühekordselt. Kasutada ainult selgeid lahuseid, mis ei sisalda vöörosakesi.

Lahjendatud lahus tuleks manustada kohe (vt lõik 5 „Kuidas Iasibon´i säilitada“).

Iasibon infusioonilahuse kontsentraati manustatakse veeniinfusiooni teel.

Peab olema ettevaatlik, et mitte manustada Iasibon infusioonilahuse kontsentraati arterisse või paravenoosselt, sest see võib põhjustada koekahjustust.

Manustamise sagedus

Kasvajast tingitud hüperkaltseemia raviks manustatakse Iasibon infusioonilahuse kontsentraati tavaliselt ühekordse infusiooni teel.

Rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel luukahjustuste ärahoidmiseks korratakse Iasibon´i infusiooni manustamist 3...4 nädalaste intervallide järel.

Ravi kestus

Piiratud arv patsientidest (50 patsienti) said hüperkaltseemia raviks ka teise infusiooni. Ravi kordamise vajadust võib kaaluda, kui hüperkaltseemia taastub või ravi ei olnud piisavalt efektiivne.

Rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidele tuleb Iasibon´i infusiooni manustada iga 3...4 nädala järel. Kliiniliste uuringute käigus on ravimit kasutatud kuni 96 nädalat.

Üleannustamine

Tänase seisuga ei ole Iasibon infusioonilahuse kontsentraadi üleannustamisest teatatud. Kuna prekliiniliste uuringute põhjal kahjustuvad kõrgete annuste manustamisel nii neerud kui ka maks, tuleb jälgida nende mõlema organi funktsiooni.

Kliiniliselt olulist hüpokaltseemiat (väga madal kaltsiumi sisaldus seerumis) korrigeeritakse kaltsiumglükonaadi manustamisega veeni.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Iasibon 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ibandroonhape

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Iasibon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Iasibon'i võtmist
3. Kuidas Iasibon'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Iasibon'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Iasibon ja milleks seda kasutatakse

Iasibon sisaldab toimeainet ibandroonhapet. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse bisfosfonaatideks.

Iasibon'i kasutatakse täiskasvanutel ja ravi määratakse teile juhul, kui teil on rinnavähk, mis on levinud luudesse (nn. luumetastaasid).

- See aitab vältida luumurdude teket.
- See aitab vältida muid probleeme luudega, mis võivad vajada operatsiooni või kiiritusravi.

Iasibon vähendab kaltsiumi väljaviimist luudest. See aitab ära hoida luude nõrgemaks muutumist.

2. Mida on vaja teada enne Iasibon'i võtmist

Ärge võtke Iasibon'i

- kui te olete ibandroonhappe või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil esinevad probleemid söögitoruga, nagu söögitoru kitsenemus või neelamisraskus.
- kui te ei saa püsti seista või sirgelt istuda kuni kuni ühe tunni (60 minuti) jooksul.
- kui teil esineb või on kunagi esinenud vere kaltsiumisisalduse langust.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, ei tohi te seda ravimit võtta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Iasibon'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Ibandronaadi vähiga seotud seisundite raviks saavatel patsientidel on turuletulekujärgselt väga harva teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks (luukahjustus lõualuus). Lõualuu osteonekroos võib tekkida ka pärast ravi lõppu.

Tähtis on püüda lõualuu osteonekroosi teket vältida, sest tegemist on valuga kulgeva seisundiga, mida võib olla raske ravida. Lõualuu osteonekroosi tekkeriski vähendamiseks saab rakendada ettevaatusabinõusid.

Enne ravi saamist öelge oma arstile/meditsiiniõele (tervishoiutöötajale), kui:

- teil esineb suuõõne või hammastega seotud probleeme, näiteks halb suuõõne tervis, igemehaigus või on plaanis hamba väljatõmbamine;
- te ei saa korrapäraselt hambaravi või teie hambaid ei ole kaua aega kontrollitud;
- olete suitsetaja (sest see võib suurendada riski hammastega seotud probleemide tekkeks);
- olete eelnevalt saanud ravi bisfosfonaadiga (mida kasutatakse luuhäirete raviks või ennetamiseks);
- võtate ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks (näiteks prednisoloon või deksametasoon);
- teil on vähk.

Enne Iasibon'i ravi alustamist võib arst paluda teil läbida suuõõne ja hammaste kontrolli.

Ravi ajal peate hoidma head suuõõne hügieeni (mis hõlmab regulaarset hammaste puhastamist) ja käima regulaarselt hambaravi juures kontrollil. Juhul kui kannate proteese, peavad need teile hästi sobima. Juhul kui saate hambaravi või teile tehakse kirurgiline hambaravi protseduur (nt hamba väljatõmbamine), teavitage oma arsti hambaravist ja öelge hambaarstile, et saate ravi Iasibon'iga.

Võtke otsekohe ühendust oma arsti ja hambaarstiga, kui teil tekivad suuõõne või hammastega seotud probleemid, nagu hammaste liikuvus, valu või turse või mitteparanevad haavandid või eritus, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi nähud.

Enne Iasibon'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui te olete allergiline mõne teise bisfosfonaadi suhtes.
- kui teil esineb neelamis- või seedeäireid.
- kui teil on kõrge või madal D-vitamiini või mõne teise mineraali tase.
- kui teil esinevad neerutalitluse häired.

Tekkida võivad söögitoru ärritus, põletik või haavandid, sageli koos selliste sümptomitega nagu tugev valu rindkeres, tugev valu toidu ja/või vedeliku neelamise järgselt, tugev iiveldus või oksendamine, eriti kui te ei joo klaasitäit vett ja/või kui te heidate pikali tunni aja jooksul pärast Iasibon'i võtmist. Nende sümptomite tekkimisel lõpetage Iasibon'i võtmine ja rääkige sellest otsekohe oma arstile (vt lõigud 3 ja 4).

Lapsed ja noorukid

Iasibon'i ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Iasibon

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on vajalik sellepärast, et Iasibon võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada Iasibon'i toimet.

Eriti tähtis on oma arsti või apteekrit teavitada sellest, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- kaltsiumi, magneesiumi, rauda või alumiiniumi sisaldavad toidulisandid.
- atsetüülsalitsüülhappe ja mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVAd), näiteks, ibuprofeen või naprokseen. See on vajalik sellepärast, et MSPVAd ja Iasibon võivad põhjustada mao- ja sooleärritust.
- teatud tüüpi süstitav antibiootikum, mida nimetatakse „aminoglükosiidiks“, näiteks gentamütsiin. See on vajalik sellepärast, et aminoglükosiidid ja Iasibon võivad mõlemad langetada vere kaltsiumisisaldust.

Maohappe sisaldust vähendavate ravimite (nt tsimetidiini ja ranitidiini) võtmisel võib vähesel määral suureneda Iasibon'i toime.

Iasibon koos toidu ja joogiga

Ärge võtke Iasibon'i koos söögi või ükskõik millise muu joogi kui veega, sest koos söögi või joogiga võtmisel ravimi toime väheneb (vt lõik 3).

Võtke Iasibon'i vähemalt 6 tundi pärast viimast söömist, joomist või ükskõik milliste teiste ravimite või toidulisandite võtmist (nt tooted, mis sisaldavad kaltsiumi (piim), alumiiniumi, magneesiumi ja rauda), v.a vesi. Pärast tableti võtmist oodake vähemalt 30 minutit. Seejärel võite süüa ja juua ning võtta ravimeid ja toidulisandeid (vt lõik 3).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, planeerite rasedust või toidate last rinnaga, ei tohi te Iasibon'i võtta. Pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Autojuhtimine ja masinatega töötamine on lubatud, sest eeldatavalt Iasibon'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele. Kui soovite juhtida autot või töötada masinate või mehhanismidega, pidage kõigepealt nõu oma arstiga.

Iasibon sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu või ei suuda seedida teatud suhkruid, peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Iasibon'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Võtke tablett sisse vähemalt 6 tundi pärast viimast söömist, joomist või teiste ravimite või toidulisandite võtmist, v.a vesi. Suure kaltsiumisisaldusega vett kasutada ei tohi. Kui esineb kahtlus, et kaltsiumisisaldus kraanivees võib olla kõrge (kare vesi), on soovitatav kasutada madala mineraalide sisaldusega pudelivett.

Arst võib Iasibon'i võtmise ajal teha teile regulaarselt vereanalüüse. Selle eesmärk on kontrollida, kas te saate ravimit õiges annuses.

Ravimi võtmine

Tähtis on Iasibon'i võtta õigel ajal ja õigel viisil. See on vajalik sellepärast, et ravim võib põhjustada söögitoru ärritust, põletikku või haavandeid.

Selle vältimiseks saate teha järgmist:

- Võtke tablett sisse kohe pärast ärkamist ja enne päeva esimest söögi-joogikorda, teiste ravimite või toidulisandite võtmist.
- Võtke tablett sisse koos klaasitäie (ligikaudu 200 ml) veega. Tabletti tohib võtta ainult puhta veega.
- Neelake tablett tervelt. Ärge närige, imege ega purustage tabletti. Ärge laske tabletil suus lahustuda.
- Pärast tableti võtmist oodake vähemalt 30 minutit. Seejärel võite esimest korda süüa ja juua ning võtta ravimeid või toidulisandeid.
- Jääge tableti võtmise ajaks ning järgneva tunniks (60 minutiks) püstiasendisse (istudes või seistes). Vastasel korral võib osa ravimist söögitorru tagasi liikuda.

Kui palju ravimit võtta

Iasibon'i tavaline annus on üks tablett päevas. Kui teil esinevad mõõdukad neerutalitluse häired, võib arst vähendada annust ühe tabletini ülepäeviti. Kui teil esinevad rasked neerutalitluse häired, võib arst vähendada annust ühe tabletini nädalas.

Kui te võtate Iasibon'i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju tablette, pidage otsekohe nõu arstiga või pöörduge haiglasse. Jooge enne minekut üks klaas piima. Ärge kutsuge ise esile oksendamist. Ärge heitke lamama.

Kui te unustate Iasibon'i võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui võtate tableti iga päev, jätkke unustatud annus üldse võtmata. Järgmisel päeval jätkake nagu tavaliselt. Kui võtate tableti ülepäeviti või üks kord nädalas, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Kui te lõpetate Iasibon'i võtmise

Jätkake Iasibon'i võtmist senikaua, kui arst on määranud. See on vajalik sellepärast, et ravim toimib vaid juhul, kui seda võetakse pidevalt.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pidage otsekohe nõu meditsiiniõe või arstiga, kui märkate mõnda järgmistest tõsisest kõrvaltoimetest – te võite vajada kohest ravi:

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest):

- iiveldus, kõrvetised ja ebamugavustunne neelamisel (söögitorupõletik).

Aeg-ajalt (võivad esineda vähem kui ühel inimesel sajast):

- tugev kõhuvalu. See võib olla veritseva peensoole algusosa (kaksteistsõrmiku) haavandi või maopõletiku (gastriit) sümptom.

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel tuhandest):

- püsiv silmavalu ja -põletik
- esmakordselt tekkinud valu, nõrkus või ebamugavustunne reies, puusas või kubemes. Need võivad olla võimaliku ebahariliku reieluu murru varajased tunnused.

Väga harv (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest tuhandest):

- valu või hellus suus või lõualuus. Need võivad olla tõsise lõualuuhaiguse (lõualuu nekroosi ehk kärbuse) varajased tunnused.
- sügelus, näo, huulte, keele ja kõri turse koos hingamisraskusega. Teil võib olla tekkinud tõsine, potentsiaalselt eluohtlik allergiline reaktsioon.
- rasked nahareaktsioonid
- kõrvavalu, eritis kõrvast ja/või kõrvapõletik. Need võivad olla kõrva luukahjustuse nähud.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- astmahoog.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest):

- kõhuvalu, seedehäired
- madal kaltsiumisisaldus veres
- nõrkus

Aeg-ajalt (võivad esineda vähem kui ühel inimesel sajast):

- valu rinnus
- naha sügelus või surisemine (paresteesia)
- gripilaadsed sümptomid, üldine halb enesetunne või valu
- suukuivus, imelik maitse suus või neelamisraskus
- aneemia (kehvveresus)
- urea või kõrvalkilpnäärme hormooni sisalduse tõus veres

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Iasibon'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterpakendil ja karbil pärast "Kõlblik kuni". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni kaudu ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda

6. Pakendi sisu ja muu teave**Mida Iasibon sisaldab**

- Toimeaine on ibandroonhape. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).

Abiained on:

- Tableti sisu: povidoon, tselluloos, mikrokristalne, kros-povidoon, eelželatineeritud maisitärklis, glütserooldibehenaat, kolloidne veevaba ränidioksiid.
- Tableti kate: titaandioksiid (E171), laktoosmonohüdraat, hüpromellos (E464), makrogool 4000.

Kuidas Iasibon välja näeb ja pakendi sisu

Iasibon 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged, ümmargused, kaksikkumerad tabletid ning on saadaval polüamiid/Al/PVC blisterpakenditena. Ravim on saadaval 3, 6, 9, 28 või 84 tabletti sisaldavate pakenditena. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja**Müügiloa hoidja**

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

Tootja

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

ja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Bluefish Pharmaceuticals AB
Tlf: +46 8 51911600

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti (Estonia)

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

Norge

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

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>