

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ibandronic Acid Accord 2 mg infusioonilahuse kontsentraat

Ibandronic Acid Accord 6 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal 2 ml infusioonilahuse kontsentraadiga sisaldab 2 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ibandroonhappe on näidustatud täiskasvanutel

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ibandroonhappega ravi saavatele patsientidele tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meeldetuletuskaart.

Ibandroonhappe-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 grupile vt *Neerupuudulikkusega patsiendid* (vt lõik 4.2).

Kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi

Enne ibandroonhappe-ravi peab patsient olema piisavalt rehüdreeritud 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:

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

Või

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

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 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. Ibandroonhappe infusioonilahuse kontsentratsioon tuleb manustada 2 tundi kestva veeniinfusiooni teel.

Patsientide erirühmad

Maksapuudulikkusega patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerupuudulikkusega 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

Ibandroonhappe ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Intravenoosseks manustamiseks.

Viaali sisu tuleb kasutada järgmiselt:

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

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutada ainult selget lahust, mis ei sisalda võõrosakesi. Ibandroonhappe infusioonilahuse kontsentraati manustatakse intravenoosse infusiooni teel. % Peab olema ettevaatlik, et mitte manustada ibandroonhappe infusioonilahuse kontsentraati arterisse või paravenoosselt, sest see võib põhjustada koekahjustust.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Hüperkaltseemia.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Luu- ja mineraalide ainevahetuse häiretega patsiendid

Enne luumetastaasidega haiguse ravi ibandroonhappega tuleb korrigeerida hüperkaltseemia 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 ibandroonhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud anafülaktilise reaktsiooni/šoki juhtumid, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhtumeid.

Ibandroonhappe 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

Ibandroonhappega onkoloogilisi näidustusi ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt väga harva teatatud lõualuu osteonekroosist (vt lõik 4.8). Uue ibandroonhappe ravikuuri alustamist tuleb edasi lükata patsientidel, kellel on suuõõnes paranemata pehme koe kahjustused.

Kaasuvate riskifaktoritega patsientidel on soovitatav enne ibandroonhappe ravi alustamist teha hammaste läbivaatus koos ennetava hambaraviga ning individuaalne kasu -riski hindamine. Iga patsiendi lõualuu osteonekroosi tekkeriski hindamisel tuleb arvesse võtta järgmisi riskitegureid:

- Ravipreparaadi tugevus mis pärsib luu resorptsiooni (väga tugevate ainete korral on risk suurem), manustamisviis (parenteraalse manustamise korral on risk suurem) ja luuresorptsioonravi kumulatiivne annus
- Vähktõbi, kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatiaid, infektsioon), suitsetamine
- Kaasuvad ravid: kortikosteroidid, kemoterapia, angiogeneesi inhibiitorid, pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi

- Puudulik suuhügieen, periodondi haigused, halvasti sobivad hambaproteesid, esinenud hambahaigused, invasiivsed hambaprotseduurid (nt hambaekstraktsioonid).

Kõiki patsiente tuleb julgustada korralikult jälgima suuhügieeni, käima regulaarselt hammaste kontrollis ja koheselt teatama mis tahes suuõõnega seotud sümptomite tekkest, nagu hammaste liikumine, valu või turse või suuhaavandite halb paranemine või eritise teke ibandroonhapperavi ajal. Ravi ajal tuleb invasiivseid hambaprotseduure läbi viia ainult pärast hoolikat kaalumist ning protseduure vältida ibandroonhappe manustamisele lähedasel ajal.

Patsientidel, kellel on tekkinud lõualuu osteonekroos tuleb lõualuu osteonekroosi käsitleda tihedas koostöös raviarsti ja hambaarsti või suukirurgiga, kes on pädev lõualuu osteonekroosi ravis. Ibandroonhappe ravi ajutist katkestamist tuleb kaaluda kuni seisundi paranemiseni ja kaasuvate riskifaktorite minimeerimiseni, kui see on võimalik.

Väliskuulmekanali osteonekroos

Bisfosfonaatide 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 bisfosfonaate 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 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 (vt lõik 4.8).

Teiste pikkade luude atüüpilised murrud

Pikaajalist ravi saavatel patsientidel on teatatud ka teiste pikkade luude, nagu küünarluu ja sääreluu, atüüpilistest murdudest. Nagu atüüpiliste reieluumurdude puhul, tekivad need murrud pärast minimaalset traumat või mittetraumaatilistena ja mõned patsiendid kogevad enne täielikku murdu prodromaalsest valu. Küünarluumurru korral võib see olla seotud kõndimisabivahendite pikaajalise kasutamisega seotud korduva pingekoormusega (vt lõik 4.8).

Neerukahjustusega patsiendid

Kliinilistes uuringutes ei ole ibandroonhappe pikaajalisel kasutamisel saadud viiteid neerufunktsiooni kahjustava toime kohta. Sellele vaatamata soovitatakse ibandroonhappe 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).

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 omav abiaine

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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 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

Ibandronaadi 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 ibandroonhapet kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas ibandroonhape eritub rinnapiima. Uuringud lakteerivate rottidega on näidanud ibandronaadi madalate kontsentratsioonide esinemist rinnapiimas pärast ravimi intravenooset manustamist. Ibandroonhapet ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Puuduvad andmed ibandroonhappe toime kohta inimestel. Reproduktsooniuuringutes, 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 Ibandronic Acid Accord ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

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).

Enamikel juhtudel ei ole vajadust spetsiifilise ravi järele ning sümptomid kaovad paari tunni/päeva jooksul.

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 intravenoossel manustamisel kirjeldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Infektsioon	Tsüstiit, vaginiit, suuõõne kandidiaas			
Hea- ja pahaloomulised kasvaja			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**	Hüpofosfateemia			
Psühhiaatrilised häired			Unehäire, ärevus, meeleolu labiilsus			
Närvisüsteemi häired		Peavalu, pearinglus, düsgeusia (maitsehäire)	Tserebrovaskulaarne häire, närvijuure kahjustus, amneesia, migreen, neuralgia, hüpertoonia, hüperesteesia, paresteesia,			

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
			suuümbruse 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, oksendamine, düspepsia, valu seedetraktis, hambakahjustus	Gastroenteriit, gastriit, suuõõne haavandid, düsfaagia, keiliit			
Maksa ja sapiteede häired			Sapikivitõbi			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nahakahjustus, ekhümoos	Lööve, alopeetsia		Stevensi-Johnsoni sündroom†, multiformne erüteem†, bulloosne dermatiit†	
Lihaskoe, sidekoe ja luude kahjustused		Osteoartriit, lihasevalu, liigesevalu, liigesekahjustus, lihasvalu		Atüüpilised reieluu subtrohhaalseid ja diafüüsi murrud†	Lõualuu osteonekroos†** väliskõrvaltoimeklassi (bisfosfonaat) kõrvaltoime†)	Muude pikkade luude kui reieluu atüüpilised murrud
Neerude ja kuseteede häired			Uriinipeetus, neerutsüst			
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Valu vaagnapiirkonnas			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Palavik, gripilaadne haigus**, perifeersed tursed, astenia, janu	Hüpotermia			
Uuringud		Gamma-GT aktiivsuse tõus, kreatiniini	Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, kehakaalu langus			

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
		konsentratsiooni tõus				
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Vigastus, valu süstekohas			

** Vaata lisainformatsiooni allpool

† Tuvastatud turuletulekujärgse kogemuse käigus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpokaltseemia

Sageli kaasneb kaltsiumi renaalse 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

Luuresorptsiooni inhibeerivate ravimitega, nagu ibandronhappega ravitud patsientidel, peamiselt vähihaigetel, on teatatud lõualuu osteonekroosi tekkest (vt lõik 4.4). Turuletuleku järgselt on teatatud lõualuu osteonekroosi tekkest.

Atüüpilised subtrohanteerilised ja diafüsealsed reieluumurrud

Kuigi patofüsioloogia ei ole kindlalt teada, viitavad epidemioloogiliste uuringute tõendid atüüpiliste subtrohanteeriliste ja diafüseaalsete reieluumurdude riski suurenemisele menopausijärgse osteoporoosi pikaajalise bisfosfonaatravi korral, eriti pärast kolme kuni viie aasta pikkust kasutamist. Atüüpiliste subtrohanteeriliste ja diafüseaalsete pikkade luude murdude (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime) absoluutne risk on endiselt väga madal.

Silmapõletik

Ibandronhappe kasutamisel on teatatud silmapõletiku (uveiit, episkleriit ja skleriit) juhtudest. Mõnikord ei taandunud need juhud enne ibandronhappe ärajätmist.

Anafülaktiline reaktsioon/šokk

Intravenoosel teel manustatava ibandronhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud anafülaktilise reaktsiooni/šoki juhtusid, 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 ibandronhappe infusioonikonsentraadi üleannustamisest teatatud. 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 ained, bisfosfonaadid, ATC–kood: M05BA06

Toimemehhanism

Ibandroonhape 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 ibandroonhape 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 ibandronaadi annuste kasutamine ei mõjutanud luukoe mineralisatsiooni.

Pahaloomulise kasvaja põhjustatud luuresorptsioonile on iseloomulik liigne luukoe kadu, mida ei tasakaalusta uue luukoe moodustumine. ibandroonhape 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 ibandronaadi 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 korregeeritud 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 korregeeritud kaltsiumi taseme langus 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*, 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 esinenud mitmest tüsistusest vaid ühte. Sellest uuringust saadud andmed näitasid, et 6 mg ibandroonhappe 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 rinnavähihaiged)

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

	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.

Ibandroonhapet 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 ibandronaadi 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 vähihaigetel kreatiniini kliirensiga <50 ml/min.

Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.2)

Lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole ibandroonhappe ohutus ja efektiivsus välja selgitatud. Andmeid ei ole.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ibandronaadi 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 koostoime teiste ravimitega seoses seondumiskohalt tõrjumisega tõenäoline.

Biotransformatsioon

Puuduvad tõestusmaterjalid ibandronaadi 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 intravenoosset ja suukaudset manustamist. Süsteemset kuhjumist ei täheldatud, kui luumetastaasidega patsientidele manustati ibandroonhappe veeni üks kord iga 4 nädala järel 48 nädala jooksul.

Ibandronaadi 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

Ibandronaadi biosaadavus ja farmakokineetilised omadused on meestel ja naistel sarnased.

Rass

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

Neerupuudulikkusega patsiendid

Ibandronaadi ekspositsioon erineva neerukahjustuse raskusastmega patsientidel on seotud kreatiniini kliirensiga (CLcr). Raske neerukahjustusega isikutel (keskmine 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 (keskmine arvatud CLcr=68,1 ml/min) ja mõõduka (keskmine arvatud CLcr=41,2 ml/min) neerukahjustuse korral vastavalt 14% ja 86% võrreldes tervete vabatahtlikega (keskmine 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).

Maksapuudulikkusega patsiendid (vt lõik 4.2)

Puuduvad farmakokineetilised andmed ibandronaadi kasutamise kohta maksapuudulikkusega patsientidel. Maksal puudub oluline roll ibandronaadi kliirensis, kuna toimeaine väljutatakse neerude kaudu ja luukoesse omastamise teel. Seetõttu ei ole maksapuudulikkusega 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 vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, on see ainsaks faktoriks, mida peaks silmas pidama (vt lõik „Neerupuudulikkus“).

Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.1)

Puuduvad andmed ibandronhappe 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 ibandronaadi mõju geneetilistele omadustele.

Reproduktsoonitoksilisus

Ibandronaadi intravenoosel manustamisel rottidele ja küülikutele ei täheldatud kahjulikku toimet lootele ega väärengute teket. Reproduktsooniuurings, kus ravimit manustati rottidele suu kaudu, avaldus toime fertiilsusele saagenud implantatsioonieelsete loote kaotustena annuste 1 mg/kg ööpäevas ja suuremate puhul. Reproduktsooniuurings, kus ravimit manustati rottidele intravenoosel teel, vähenes ibandronhappe toimet spermatooside 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. Ibandronaadiga teostatud reproduktsoonitoksilisuse uuringutes rottidel ilmnenud kõrvaltoimed ei erinenud ravimite klassile (bisfosfonaadid) tüüpilistest kõrvaltoimetest. Siia kuuluvad implantatsioonide vähenemine, sünnituse loomuliku kulu mõjutamine (düstokia), vistseraalsete arenguhäirete saagenemine (neeruvaagna-ureeteri sündroom) ja hammaste väärengud rottidel F1 põlvkonnas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Naatriumatsetaadi trihüdraat
Jää-äädikhape
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Võimaliku sobimatuse vältimiseks tohib ibandroonhappe infusioonikontsentraati lahjendada ainult isotoonilise naatriumkloriidi lahuse või 5% glükoosilahusega.

Ibandroonhappe infusioonilahuse kontsentraati ei tohi segada kaltsiumit sisaldavate lahustega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast lahjendamist:

Keemiline ja füüsikaline kasutamisaegne stabiilsus pärast 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidilahusega või 5% glükoosilahusega lahjendamist on tõestatud 36 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja 2°C kuni 8°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmistatud infusioonilahus otse ära kasutada. Kui lahust otsekohe ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamise tingimuste kohta vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

6 ml, klaasist viaal (I tüüp) etüleen-tetrafluoroetüleen kummikorgiga ja alumiiniumist sulguriga ning lilla eemaldatava kattega. Saadaval pakenditena, mis sisaldavad 1 viaali 2 ml kontsentraadiga.

6 ml, klaasist viaal (I tüüp) etüleen-tetrafluoroetüleen kummikorgiga ja alumiiniumist sulguriga ning roosa eemaldatava kattega. Saadaval pakenditena, mis sisaldavad 1, 5 või 10 viaali 6 ml kontsentraadiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/12/798/001

EU/1/12/798/002

EU/1/12/798/003

EU/1/12/798/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. september 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ibandronic Acid Accord, 3 mg süstelahus süstlis.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 3 ml lahuses 3 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).

Üks ml lahust sisaldab 1 mg ibandroonhapet.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Osteoporoosi ravi menopausijärgses eas naistel, kellel on suurenenud risk luumurdude tekkeks (vt lõik 5.1).

On näidatud, et lülisambamurdude esinemissagedus väheneb, kuid reieluukaela murdude vähendamine ei ole kinnitust leidnud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ibandroonhappega ravi saavatele patsientidele tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meeldetuletuskaart.

Annustamine

Ibandroonhappe soovitatav annus on 3 mg, manustatuna intravenoosse süstena 15...30 sekundi jooksul iga kolme kuu järel.

Patsiendid peavad saama lisaks kaltsiumi ja D-vitamiini (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Kui annus jääb manustamata, tuleb süstelahust manustada niipea kui võimalik. Seejärel tuleb ravimit manustada iga 3 kuu järel alates viimase süste kuupäevast.

Optimaalne bisfosfonaatravi kestus osteoporoosi korral ei ole määratud. Ravi jätkamise vajadust tuleb perioodiliselt ümber hinnata, lähtudes ibandroonhappe kasu ja võimalike riskide suhtes konkreetsele patsiendile, eriti kui ravi on kestnud viis või enam aastat.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Ibandroonhappe süstelahust ei soovitata kasutada patsientidel, kelle seerumi kreatiniinisaldus on üle 200 µmol/l (2,3 mg/dl) või kreatiniini kliirens (mõõdetud või kalkuleeritud) alla 30 ml/min, kuna neid patsiente hõlmavatest uuringutest saadud kliinilised andmed on vähesed (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kerge kuni keskmise neerukahjustusega (seerumi kreatiniinisaldus 200 µmol/l (2,3 mg/dl) või alla selle või kreatiniini kliirens [mõõdetud või kalkuleeritud] 30 ml/min või üle selle) patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustusega patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid (üle 65-aastased)

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub ibandroonhappe asjakohane kasutus lastel vanuses alla 18 aasta ja ibandroonhappe kasutamist nendel patsientidel ei ole uuritud (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Intravenoosne manustamine 15...30 sekundi jooksul iga kolme kuu järel.

Ravimit tuleb manustada rangelt intravenoossel teel (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Manustamisvead

Peab olema ettevaatlik, et ibandroonhappe süstelahust ei manustataks intraarteriaalselt või paravenoosselt, kuna see võib viia koekahjustuse tekkeni.

Hüpokaltseemia

Nagu ka teised bisfosfonaadid, võib intravenoossel teel manustatud Ibandronic Acid Accord põhjustada seerumi kaltsiumiväärtuste mööduvat vähenemist. Enne ravi alustamist ibandroonhappe süstelahusega, tuleb korrigeerida olemasolev hüpokaltseemia. Enne ravi alustamist ibandroonhappe süstelahusega, tuleb efektiivselt ravida ka teised luu- ja mineraalide ainevahetuse häired.

Kõik patsiendid peavad lisaks saama piisavas koguses kaltsiumit ja D-vitamiini.

Anafülaktiline reaktsioon/šokk

Intravenoossel teel manustatava ibandroonhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud anafülaktilise reaktsiooni/šoki juhtumid, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhtumeid. Ibandronhappe 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.

Neerukahjustus

Kooskõlas hea kliinilise praktika põhimõtetega tuleb ravi ajal regulaarselt hinnata patsiente, kellel esineb kaasuvaid haigusi või kes kasutavad ravimeid, mis võivad põhjustada neerukahjustust.

Kuna vastavad kliinilised kogemused on vähesed, ei soovitata ibandroonhappe süstelahust kasutada patsientidel, kui seerumi kreatiniinisaldus on üle 200 mikromol/l (2,3 mg/dl) või kreatiniini kliirens alla 30 ml/min (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Südamekahjustusega patsiendid

Südamepuudulikkuse riskiga patsientide puhul vältida liigset hüdratsiooni.

Lõualuu osteonekroos

Ibandroonhappega onkoloogilisi näidustusi ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt väga harva teatatud lõualuu osteonekroosist (vt lõik 4.8). Uue ibandroonhappe ravikuuri alustamist tuleb edasi lükata patsientidel, kellel on suuõõnes paranemata pehme koe kahjustused.

Kaasuvate riskifaktoritega patsientidel on soovitatav enne ibandroonhappe ravi alustamist teha hammaste läbivaatus koos ennetava hambaraviga ning individuaalne kasu -riski hindamine. Iga patsiendi lõualuu osteonekroosi tekkeriski hindamisel tuleb arvesse võtta järgmisi riskitegureid:

- Ravimpreparaadi tugevus mis pärsib luu resorptsiooni (väga tugevate ainete korral on risk suurem), manustamisviis (parenteraalse manustamise korral on risk suurem) ja luuresorptsioonravi kumulatiivne annus
- Vähktõbi, kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatiaid, infektsioon), suitsetamine
- Kaasuvad ravid: kortikosteroidid, kemoterapia, angiogeneesi inhibiitorid, pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi
- Puudulik suuhügieen, periodondi haigused, halvasti sobivad hambaproteesid, esinenud hambahaigused, invasiivsed hambaprotseduurid (nt hambaekstraksioonid).

Kõiki patsiente tuleb julgustada korralikult jälgima suuhügieeni, käima regulaarselt hammaste kontrollis ja koheselt teatama mis tahes suuõõnega seotud sümptomite tekkest, nagu hammaste liikumine, valu või turse või suuhaavandite halb paranemine või eritise teke ibandroonhapperavi ajal. Ravi ajal tuleb invasiivseid hambaprotseduure läbi viia ainult pärast hoolikat kaalumist ning protseduure vältida ibandroonhappe manustamisele lähedasel ajal.

Patsientidel, kellel on tekkinud lõualuu osteonekroos tuleb lõualuu osteonekroosi käsitleda tihedas koostöös raviarsti ja hambaarsti või suukirurgiga, kes on pädev lõualuu osteonekroosi ravis. Ibandroonhappe ravi ajutist katkestamist tuleb kaaluda kuni seisundi paranemiseni ja kaasuvate riskifaktorite minimeerimiseni, kui see on võimalik.

Väliskuulmekanali osteonekroos

Bisfosfonaatide 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 bisfosfonaate saavate patsientide puhul, kellel tekivad kõrvaldada seotud sümptomid, sh krooniline kõrvapõletik.

Reieluu atüüpilised murrud

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohanteersetest 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 kahepoolset, 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 (vt lõik 4.8).

Teiste pikkade luude atüüpilised murrud

Pikaajalist ravi saavatel patsientidel on teatatud ka teiste pikkade luude, nagu küünarluu ja sääreluu, atüüpilistest murdudest. Nagu atüüpiliste reieluumurdude puhul, tekivad need murrud pärast minimaalset traumat või mittetraumaatilistena ja mõned patsiendid kogevad enne täielikku murdu prodromaalset valu. Küünarluumurru korral võib see olla seotud kõndimisabivahendite pikaajalise kasutamisega seotud korduva pingekoormusega (vt lõik 4.8).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ibandroonhappe süstelahus on praktiliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ibandroonhape on ette nähtud kasutamiseks ainult postmenopausis naistel ja raseduda võivatel naistel ei tohi seda kasutada.

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. Ibandroonhapet ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Pole teada, kas ibandroonhape imendub inimestel rinnapiima. Uuringud lakteerivate rottidega on näidanud ibandroonhappe madalate kontsentratsioonide esinemist rinnapiimas pärast ravimi intravenooset manustamist. Ibandroonhapet ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Puuduvad inimestelt saadud andmed ibandroonhappe toime kohta. Reproduktiooniuringutes, kus ravimit manustati rottidele suu kaudu, põhjustas ibandroonhape fertiilsuse langust. Uuringutes, kus ravimit manustati rottidele intravenoossel 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 ibandroonhape ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõtte

Kõige raskemad kirjeldatud kõrvaltoimed on anafülaktiline reaktsioon/šokk, reieluu atüüpilised murrud, lõualuu osteonekroos ja silmapõletik (vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ ja lõik 4.4). Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on liigesvalu ja gripitaolised sümptomid. Need sümptomid tekivad tüüpiliselt pärast esimese annuse manustamist, on üldjuhul lühiajalised, kerge või keskmise raskusega ning tavaliselt taanduvad ravi jätkamisel ilma ravimeetmeid rakendamata (vt lõik „Gripitaoline haigus“).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud teadaolevate kõrvaltoimete täielik loetelu.

Ibandroonhappe 2,5 mg päevas suukaudse ravi ohutust on uuritud 1251 patsiendil, kes osalesid neljas platseebokontrolliga kliinilises uuringus ning kellest suur enamus osales keskses kolmeaastases luumurdude uuringus (MF4411).

Keskses kaheaastases uuringus osteoporoosiga postmenopausis naistel (BM16550) oli iga 3 kuu järel manustatava ibandroonhappe 3 mg intravenoosse süstelahuse ja üks kord päevas manustatava ibandroonhappe suukaudse annuse 2,5 mg üldine ohutus sarnane. Üldine patsientide osakaal, kellel tekkis kõrvaltoime, oli iga 3 kuu järel manustatava ibandroonhappe 3 mg intravenoosse süstelahuse puhul 26,0 % ja 28,6 % vastavalt ühe ja kahe aasta möödudes. Enamike kõrvaltoimete tõttu ei olnud vaja ravi lõpetada.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmise konventsiooni alusel: väga sage (> 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, mis tekkisid postmenopausis naistel, kes said ibandroonhapet 3 mg süstelahust iga 3 kuu järel või ibandroonhapet 2,5 mg päevas III faasi uuringutes BM16550 ja MF 4411, ja turuletulekujärgse kogemuse käigus.

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Immuunsüsteemi häired		Astma ägenemine	Ülitundlikkusreaktsioon	Anafülaktiline reaktsioon/šokk*†	
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüpokaltseemia†			
Närvisüsteemi häired	Peavalu				
Silma häired			Silmapõletik*†		
Vaskulaarsed häired		Flebiit/tromboflebiit			
Seedetrakti häired	Gastriit, düspepsia, kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, kõhukinnisus				
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve		Angioödeem, näo turse, urtikaaria	Stevensi-Johnsoni sündroom†, multiformne erüteem†, bulloosne dermatiit†	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu, lihaskoe valu, skeletilihaste valu, seljavalu	Luuvalu	Atüüpilised reieluu subtrohhaalsed ja diafüüsi murrud†	Lõualuu osteonekroos*† väliskõrva kanalite osteonekroos (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime†)	Muude pikkaade luude kui reieluu atüüpilised murrud
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Gripitaoline haigus*, väsimus	Süstekoha reaktsioonid, astenia			

* Vt lisainfot allpool

† Tuvastatud turuletulekujärgse kogemuse käigus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Gripitaoline haigus

Gripitaoline haigus hõlmab kõrvaltoimeid, mida kirjeldati kui ägeda faasi reaktsiooni või sümptomeid, sealhulgas lihasvalu, liigesvalu, palavik, külmavärinad, väsimus, iiveldus, isutus ja luuvalu.

Lõualuu osteonekroos

Luuresorbtsiooni inhibeerivate ravimitega, nagu ibandroonhappega ravitud patsientidel, peamiselt vähihaigetel, on teatatud lõualuu osteonekroosi tekkest (vt lõik 4.4). Turuletuleku järgselt on teatatud lõualuu osteonekroosi tekkest.

Atüüpilised subtrohanteerilised ja diafüsealsed reieluumurrud

Kuigi patofüsioloogia ei ole kindlalt teada, viitavad epidemioloogiliste uuringute tõendid atüüpiliste subtrohanteeriliste ja diafüseaalsete reieluumurdude riski suurenemisele menopausijärgse osteoporoosi pikaajalise bisfosfonaatravi korral, eriti pärast kolme kuni viie aasta pikkust kasutamist. Atüüpiliste subtrohanteeriliste ja diafüseaalsete pikkade luude murdude (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime) absoluutne risk on endiselt väga madal.

Silmapõletik

Ibandroonhappe kasutamisel on teatatud silmapõletiku (uveiit, episkleriit ja skleriit) juhtudest. Mõnikord ei taandunud need juhud enne ibandroonhappe ärajätmist.

Anafülaktiline reaktsioon/šokk

Intravenoosel teel manustatava ibandroonhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud anafülaktilise reaktsiooni/šoki juhtusid, 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

Ibandroonhappe üleannustamise ravi kohta spetsiifiline informatsioon puudub.

Selle ravimiklassi kohta teadaolevatele andmetele tuginedes võib ibandroonhappe intravenoosse üleannustamine põhjustada hüpokaltseemiat, hüpofosfateemiat ja hüpomagneeseemiat. Seerumi kaltsiumi-, fosfori- ja magneesiumisisalduse kliiniliselt olulise languse korrigeerimiseks tuleb intravenooselt manustada vastavalt kaltsiumglükonaati, kaalium- või naatriumfosfaati ja magneesiumsulfaati.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Luuhaiguste raviks kasutatavad ained, bisfosfonaadid, ATC-kood: M05BA06

Toimemehhanism

Ibandroonhappe on väga tugeva toimega bifosfonaat, mis kuulub lämmastikku sisaldavate bifosfonaatide gruppi. Sellesse ravimgruppi kuuluvad ained toimivad selektiivselt luukoosse ja pärsvad spetsiifiliselt osteoklastide aktiivsust, luukoe moodustumist otseselt mõjutamata. Ravim ei mõjuta osteoklastide uuenemist. Ibandroonhappe suurendab progressiivselt luumassi ja vähendab luumurdude esinemissagedust, kuna menopausijärgses eas naiste luukoe lagundamise kiirus langeb menopausieelsele tasemele.

Farmakodünaamilised toimed

Ibandroonhappe farmakodünaamiliseks toimeks on luukoe resorptsiooni pärssimine. *In vivo* hoiab ibandroonhappe ära luukoe destruktsiooni, mida on eksperimentaalselt tekitatud gonaadide funktsiooni pärssimise, retinoidide, kasvajate või kasvajaekstraktidega. Noortel (kiiresti kasvavatel) rottidel pärsitakse ka luukoe endogeenset resorptsiooni, mis viib normaalse luukoe massi suurenemisele võrreldes ravimit mittesaanud loomadega.

Loomkatsetes kinnitavad, et ibandroonhappe on väga tugev osteoklastide aktiivsuse pärssija. Kasvueas rottidel ei täheldatud mineralisatsiooni inhibeerimist ka osteoporoosi raviks vajalikust annusest 5000 korda kõrgemate annuste kasutamisel.

Rottidel, koortel ja ahvidel seostati nii ravimi igapäevast kui vahelduvat (pikemate ravimivabade intervallidega) pikaajalist manustamist uue, normaalse luukoe moodustumisega ning luude mehaanilise tugevuse paranemise ja püsimisega koguni toksiliste annuste vahemikus. Inimestel on ibandroonhappe igapäevase ja vahelduva (9...10-nädalase ravimivaba intervalliga) manustamise efektiivsus tõestatud kliinilises uuringus (MF 4411), kus demonstreeriti ibandroonhappe luumurde vältivat toimet.

Loomkatsetes põhjustas ibandroonhappe biokeemilisi muutusi, mis viitasid annusest sõltuvalt luukoe resorptsioonile, sh uriinist määratud luukoe kollageeni degradatsiooni markerite allasurumine (nagu näiteks deoksüpüridinoliin ja ristsidemetega seotud I tüüpi kollageeni N-telopeptiidid (NTX)).

Nii ibandroonhappe igapäevased, vahelduvad (9...10-nädalase annusevaba intervalliga kvartalis) suukaudsed annused kui ka intravenoossed annused kutsusid postmenopausis naistel esile biokeemilisi muutusi, mis näitavad annusest sõltuvat luukoe resorptsiooni pärssimist.

Ibandroonhappe intravenoosse süstelahuse toimel vähenes seerumi 1. tüüpi kollageeni alfa-ahela C-telopeptiidi (CTX) sisaldus 3...7 päeva jooksul pärast ravi alustamist ning osteokaltsiini sisaldus 3 kuu jooksul.

Pärast ravi lõpetamist taastub postmenopausaalse osteoporoosiga seotud luukoe resorptsiooni ravieelne patoloogiliselt kõrgenenud tase.

Luubiopsiate histoloogiline analüüs postmenopausis naiste pärast kaks ja kolm aastat kestnud ravi ibandroonhappe suukaudsete annustega 2,5 mg päevas ja vahelduvate intravenoossete annustega kuni 1 mg iga 3 kuu järel näitas luukoe normaalset kvaliteeti ning puudusid viited mineralisatsiooni häiretele. Luuainevahetuse oodatavat vähenemist, normaalset luukvaliteeti ja mineralisatsiooni häirete puudumist täheldati ka pärast kaks aastat kestnud ravi ibandroonhappe 3 mg süstelahusega.

Kliiniline efektiivsus

Tuleks kaaluda sõltumatuid riskifaktoreid nagu näiteks madal LMT, vanus, eelnev luumurdude esinemine, luumurdude esinemine perekonnas, intensiivne luuainevahetus ning väike kehamassiindeks, et kindlaks teha naise, kellel on suurenenud risk osteoporootiliste murdude tekkeks.

Iga 3 kuu järel manustatav ibandroonhappe 3 mg süstelahus

Luukoe mineraalne tihedus (LMT)

Osteoporoosiga (uuringu alguses nimmepiirkonna LMT T-skoor alla -2,5 SD) postmenopausis naistel (1386 naist vanuses 55...80 aastat) läbiviidud 2-aastases, randomiseeritud, topeltpimedas, mitmekeskuselises samaväärsuse uuringus (BM 16550) oli iga 3 kuu järel manustatud ibandroonhappe 3 mg intravenoosne süstelahus vähemalt sama efektiivne kui ibandroonhappe suukaudne annus 2,5 mg päeva s. Seda demonstreeriti mõlemas, nii esimeses analüüsis ühe aasta möödudes kui kinnitavas analüüsis kahe aasta möödudes (tabel 2).

Uuringu BM 16550 andmete esmane analüüs ühe aasta möödudes ja kinnitav analüüs 2 aasta möödudes näitasid iga 3 kuu järel manustatava 3 mg süstelahuse ja suukaudse annuse 2,5 mg päevas

samaväärsust nimmepiirkonna, puusaluu, reieluukaela ja trohhanteri LMT keskmise suurenemise osas (tabel 2).

Tabel 2: Nimmepiirkonna, kogu puusaluu, reieluukaela ja trohhanteri LMT keskmine suhteline muutus algväärtusest pärast ühe aastast (esmane analüüs) ja kahe aastast ravi (protokollijärgne populatsioon) uuringus BM 16550

	Ühe aasta andmed uuringus BM 16550		Kahe aasta andmed uuringus BM 16550	
Keskmsed suhtelised muutused algväärtusest % [95% CI]	ibandronhappe 2,5 mg päevas (N=377)	Ibandronhappe 3 mg süstelahus iga 3 kuu järel (N=365)	ibandronhappe 2,5 mg päevas (N=334)	Ibandronhappe 3 mg süstelahus iga 3 kuu järel (N=334)
Nimmepiirkonna L2-L4 LMT	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
Kogu puusaluu LMT	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]
Reieluukaela LMT	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
Trohhanteri LMT	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

Peale selle oli iga 3 kuu järel manustatav ibandroonhappe 3 mg süstelahus efektiivsem kui suukaudne ibandroonhappe 2,5 mg päevas nimmepiirkonna LMT suurendamisel prospektiivselt planeeritud analüüsis ühe aasta ($p<0,001$) ja kahe aasta ($p<0,001$) möödudes.

Nimmepiirkonna LMT oli ühe aasta möödudes suurenenud või püsis muutumatuna 92,1 % patsientidest (ravile reageerinud patsiendid), kes said iga 3 kuu järel 3 mg süstelahust, võrreldes 84,9 %-ga patsientidel, kes said suukaudselt 2,5 mg päevas ($p=0,002$). Pärast kaks aastat kestnud ravi oli nimmepiirkonna LMT suurenenud või püsis muutumatuna 92,8 % 3 mg süstelahust ja 84,7 % 2,5 mg suukaudset ravi saanud patsientidest ($p=0,001$).

Kogu puusaluu LMT osas oli ühe aasta möödudes ravile reageerinuid 82,3 % iga 3 kuu järel 3 mg süstelahust saanud ja 75,1 % suukaudse annuse 2,5 mg päevas saanud patsientidest ($p=0,02$). Pärast kaks aastat kestnud ravi oli puusaluu LMT suurenenud või püsis muutumatuna 85,6 % 3 mg süstelahust ja 77,0 % suukaudse annuse 2,5 mg päevas saanud patsientidest ($p=0,004$).

Ühe aasta möödudes oli nii nimmepiirkonna kui kogu puusaluu LMT suurenenud või püsis muutumatuna 76,2 % iga 3 kuu järel 3 mg süstelahust saanud ja 67,2 % suukaudse annuse 2,5 mg päevas saanud patsientidest ($p=0,007$). Kahe aasta möödudes vastas sellele kriteeriumile vastavalt 80,1 % ja 68,8 % iga 3 kuu järel 3 mg süstelahust saanud ja suukaudse annuse 2,5 mg päevas saanud patsientidest ($p=0,001$).

Luuainevahetuse biokeemilised markerid

Seerumi CTX taseme kliiniliselt olulist langust täheldati kõigil hinnatud ajahetkedel. 12 kuu möödudes oli keskmine suhteline muutus algväärtusest -58,6 % iga 3 kuu järel manustatava 3 mg intravenoosse süstelahuse ja -62,6 % suukaudse 2,5 mg päevas raviskeemi puhul. Lisaks loeti ravile reageerinuteks (mida defineeriti kui ≥ 50 % muutust algväärtusest) 64,8 % iga 3 kuu järel 3 mg süstelahust saanud ja 64,9 % suukaudse annuse 2,5 mg päevas manustanud patsientidest. Seerumi CTX langus püsis 2 aasta vältel, mõlemas ravigrupis loeti üle poole patsientidest ravile reageerinuteks.

Uuringu BM 16550 tulemuste põhjal on iga 3 kuu järel manustatud ibandroonhappe 3 mg intravenoosne süstelahus luumurdude vältimisel vähemalt sama efektiivne kui ibandroonhappe 2,5 mg päevas suukaudne raviskeem.

2,5 mg ibandroonhapet kord päevas manustatavad tabletid

Esialgses kolmeaastases, randomiseeritud, topeltblindas, platseebo-kontrollitud luumurru uuringus (MF 4411) tehti kindlaks uute röntgenoloogiliste/morfomeetriliste ja kliiniliste lülisambamurdude esinemissageduse statistiliselt ja meditsiiniliselt oluline vähenemine (tabel 3). Selles uuringus hinnati

ibandroonhappe suukaudset annust 2,5 mg päevas ja 20 mg annuse vahelduvat manustamist uuritava raviskeemina. Ibandroonhapet võeti 60 minutit enne päeva esimest söögi- või joogikorda (annustamisjärgne tühja kõhu periood). Uuringusse kaasati naised vanuses 55...80 eluaastat, kellel oli menopausist möödunud vähemalt viis aastat, kelle LMT oli nimmepiirkonnas -2...-5 SD alla menopausieelse keskmise näitaja (T-skoor) vähemalt ühe nimmelüli osas [L1-L4] ja kellel esines üks kuni neli lülisambamurdu uuringu alustamisel. Kõik patsiendid said 500 mg kaltsiumi ja 400 RÜ D-vitamiini päevas. Ravimi tõhusust hinnati 2928 patsiendil. Ibandroonhappe 2,5 mg päevas manustamine vähendas statistiliselt ja meditsiiniliselt oluliselt uute lülisambamurdude esinemissagedust. Kasutatud raviskeemi juures vähenes kolmeaastase uuringu ajal uute radiograafiliste lülisambamurdude esinemine 62 % ($p=0,0001$). Kahe aasta möödumisel täheldati suhtelise riski vähenemist 61 % ($p=0,0006$). Statistiliselt olulist erinevust üheaastase ravi järel ei saavutatud ($p=0,056$). Luumurruvastane toime püsis kogu uuringu vältel. Puudusid viited toime vähenemise kohta aja jooksul.

Ka kliiniliste lülisambamurdude esinemissagedus vähenes oluliselt 3 aasta möödudes – 49 % ($p=0,011$). Tugevat toimet lülisambamurdudele näitas ka statistiliselt oluline kehapikkuse vähenemine võrreldes platseeboga ($p<0,0001$).

Tabel 3: Kolmeaastase luumurru uuringu MF 4411 tulemused (% , 95 % CI)

	Platseebo (N=974)	ibandroonhappe 2,5 mg päevas (N=977)
Suhtelise riski vähenemine Uued morfomeetrilised lülisambamurrud		62% (40,9; 75,1)
Uute morfomeetriliste lülisambamurdude esinemissagedus	9,56% (7,5; 11,7)	4,68% (3,2; 6,2)
Kliiniliste lülisambamurdude suhtelise riski vähenemine		49% (14,03; 69,49)
Kliiniliste lülisambamurdude esinemissagedus	5,33% (3,73; 6,92)	2,75% (1,61; 3,89)
LMT – keskmine muutus võrreldes nimmepiirkonna algnäitajatega 3 aasta möödumisel	1,26% (0,8; 1,7)	6,54% (6,1; 7,0)
LMT – keskmine muutus võrreldes puusapiirkonna algnäitajatega 3 aasta möödumisel	-0,69% (-1,0; -0,4)	3,36% (3,0; 3,7)

Ibandroonhappe raviefekti täiendavaks hindamiseks analüüsiti patsientide alarühma, kellel oli uuringu alustamisel nimmepiirkonna LMT T-skoor alla -2,5 (tabel 4). Lülisambamurru riski vähenemine langes kokku üldpopulatsiooni näitajaga.

Tabel 4: Kolmeaastase luumurru uuringu MF 4411 tulemused (% , 95 % CI) patsientidel, kellel nimmepiirkonna LMT T-skoori algnäitaja oli alla -2,5

	Platseebo (N=587)	ibandroonhappe 2,5 mg päevas (N=575)
Suhtelise riski vähenemine Uued morfomeetrilised lülisambamurrud		59% (34,5; 74,3)
Uute morfomeetriliste lülisambamurdude esinemissagedus	12,54% (9,53; 15,55)	5,36% (3,31; 7,41)
Kliiniliste lülisambamurdude suhtelise riski vähenemine		50% (9,49; 71,91)
Kliiniliste lülisambamurdude esinemissagedus	6,97% (4,67; 9,27)	3,57% (1,89; 5,24)

	Platseebo (N=587)	ibandroonhape 2,5 mg päevas (N=575)
LMT – keskmine muutus võrreldes nimmepiirkonna algnäitajatega 3 aasta möödumisel	1,13% (0,6; 1,7)	7,01% (6,5; 7,6)
LMT – keskmine muutus võrreldes reieluupiirkonna algnäitajatega 3 aasta möödumisel	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

Uuringus MF4411 osalenud patsiendikogumis ei täheldatud lülisambaväliste murdude vähenemist, kuid igapäevane ibandroonhape annus osutus efektiivseks riskigrupi kuuluvatele patsientidele (reieluukaela LMT T-skoor < -3,0), kelle puhul täheldati lülisambaväliste murdude vähenemist 69 % võrra.

Igapäevane suukaudne ravi ibandroonhape 2,5 mg tablettidega andis tulemuseks LMT progressiivse suurenemise skeleti vertebraalses ja mittevertebraalses osas.

Kolmeaastane nimmepiirkonna LMT suurenemine oli platseeboga võrreldes 5,3 % ja algnäitajaga võrreldes 6,5 %. Puusapiirkonnas suurenes algnäitaja 2,8 % reieluukaela osas, 3,4 % kogu puusapiirkonnas ja 5,5 % *trochanteri* piirkonnas.

Luuainevahetuse biokeemilised markerid (nagu uriini CTX ja seerumi osteokaltsiin) näitasid oodatult supressiooni menopausieelsele tasemele ja supressiooni maksimaalne tase saavutati 3...6 kuu jooksul, kasutades ibandroonhapet annuses 2,5 mg päevas.

Kliiniliselt olulist 50 % langust luukoe resorptsiooni biokeemiliste markerite osas täheldati juba ühe kuu möödumisel ravi alustamisest ibandroonhape 2,5 mg-ga.

Lapsed (vt lõik 4.2 ja lõik 5.2)

Ibandroonhapet ei ole uuritud lastel, seega pole selle patsiendigrupi kohta efektiivsuse ega ohutuse andmeid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ibandroonhape peamised farmakoloogilised toimed luukoesse ei ole otseses sõltuvuses tõelisest plasmakontsentratsioonist, nagu on näidatud erinevates loomakatsetes ja inimestega teostatud uuringutes.

0,5...6 mg intravenoosel manustamisel suureneb ibandroonhape plasmakontsentratsioon proportsionaalselt annusega.

Imendumine

Ei ole asjakohane.

Jaotumine

Pärast algset süsteemset imendumist seondub ibandroonhape 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 ligikaudu 85...87 % toimeainest (kindlaks tehtud ibandroonhape *in vitro* terapeutiliste kontsentratsioonide juures) ja seega ei ole ravimite vaheline koostoime seoses seondumiskohalt tõrjumisega tõenäoline.

Biotransformatsioon

Puuduvad tõestusmaterjalid ibandroonhape metabolismeeringumise kohta inimeste või loomade organismis.

Eritumine

Ibandroonhape elimineeritakse vereringest luukoesse imendumise teel (hinnanguliselt 40...50 % menopausijärgses eas naistest) ja ülejäänud väljutatakse organismist muutumatul kujul neerude kaudu.

Kindlaks tehtud poolväärtuste vahemik on lai, terminaalne poolväärtusaeg on üldiselt vahemikus 10...72 tundi. Kuna kalkuleeritud väärtused sõltuvad suurel määral ravi kestusest, kasutatud annusest ja analüüsi sensitiivsusest, on tõeline terminaalne poolväärtusaeg arvatavasti oluliselt pikem (sarnaselt teiste bisfosfonaatidega). Esialgsed plasmatasemed langevad 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 % kogukliirensist ja on seotud kreatiniini kliirensiga. Arvatakse, et erinevus kogu- ja renaalse kliirensi vahel peegeldab toimeaine omastamist luukoesse.

Tõenäoliselt ei kuulu sekretoorsete radade alla teadaolevad happelised või aluselised transportsüsteemid, mis osalevad teiste toimeainete eritumises (vt lõik 4.5). Lisaks ei pärsi ibandroonhape peamisi inimese maksas olevaid P450 isoensüüme ega indutseeri maksa tsütokroom P450 süsteemi rottidel.

Farmakokineetika erirühmades

Sugu

Ibandroonhappe farmakokineetilised omadused on meestel ja naistel sarnased.

Rass

Ibandroonhappe dispositsiooni osas puuduvad viited kliiniliselt olulistele rassilistele erinevustele aasialaste ja valge nahavärviga inimeste vahel. Aafrika põliselanike kohta on saadaval vaid limiteeritud hulgal andmeid.

Neerukahjustusega patsiendid

Ibandroonhappe reaalne kliirens erineva neerukahjustusega patsientidel on lineaarses sõltuvuses kreatiniini kliirensiga (CL_{Cr}).

Kerge kuni keskmise neerukahjustusega (CL_{Cr} ≥30 ml/min) patsientide ravimisel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Raske neerukahjustusega (CL_{Cr} ≤ 30 ml/min) patsientidele suu kaudu 10 mg päevas ibandroonhappe manustamisel 21 päeva olid plasmakontsentratsioonid 2...3 korda kõrgemad kui normaalse neerufunktsiooniga isikutel. Ibandroonhappe kogukliirens langes raske neerukahjustusega isikutel 44 ml/min-le. Pärast 0,5 mg ibandroonhappe intravenooset manustamist vähenesid raske neerukahjustusega patsientidel kogu-, reaalne ja mitterenaalne kliirens vastavalt 67 %, 77 % ja 50 %. Siiski ei halvenenud ravimi taluvus seoses toimeaine süsteemse imendumise suurenemisega. Vähese kliinilise kogemuse tõttu ei soovitata ibandroonhapet raske neerukahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Ibandroonhappe farmakokineetikat on hinnatud vaid väikesel arvul lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, kelle raviks kasutati hemodialüüsi, seetõttu ei ole teada ibandroonhappe farmakokineetika hemodialüüsi mitteraasvatel patsientidel. Väheste olemasolevate andmete tõttu ei tohi ibandroonhapet kasutada ühelgi lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendil.

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.

Eakad patsiendid (vt lõik 4.2)

Multivariatiivse analüüsi järgi ei leitud, et vanus oleks uuritud farmakokineetilise parameetri osas sõltumatuks mõjuteguriks. Kuna vanuse suurenedes neerufunktsioon langeb, on see ainsaks faktoriks, mida peaks silmas pidama (vt lõik „Neerukahjustus“).

Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.1)

Puuduvad andmed ibandroonhappe kasutamise kohta alla 18-aastastel patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilist mõju (näiteks neerukahjustuse sümptome) täheldati koertel ainult selliste plasmakontsentratsioonide juures, mis ületasid piisavas liias inimeste maksimaalse plasmakontsentratsiooni. See näitab vähest tähtsust ravimi kliinilise kasutamise puhul.

Mutageensus/kartsinogeensus

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

Reproduktsoonitoksilisus

Iga 3 kuu järel manustatava raviskeemi spetsiifilisi uuringuid ei ole läbi viidud. Ibandroonhappe igapäevasel intravenoosel manustamisel rottidele ja küülikutele ei täheldatud otsest kahjulikku toimet lootele ega vääringute teket. Rottide F₁ põlvkonnas täheldati kaalutõusu.

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 toimele 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 rottidel ilmnunud muud kõrvaltoimed ei erinenud ravimiklassile (bifosfonaadid) tüüpilistest kõrvaltoimetest. Siia kuuluvad implantatsioonikohtade vähenemine, sünnituse loomuliku kulu mõjutamine (düstookia) ja vistseraalsete arenguhäirete sagenemine (neeru-vaagna-ureeteri sündroom).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid

Jää-äädikhape

Naatriumatsetaatrihüdraat

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ibandronic Acid Accord'i süstelahust ei tohi segada teiste kaltsiumit sisaldavate lahustega või teiste intravenoosel teel manustatavate ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süstlid, mis on valmistatud värvitust klaasist, hall kolb kummist korgiga ja otsik, sisaldades 3 ml süstelahust.

Pakendid sisaldavad 1 süstlit ja 1 süstlanõela või 4 süstlit ja 4 süstlanõela.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kui ravimit manustatakse olemasoleva veenitee kaudu, tohib infusaadina kasutada isotoonilist naatriumkloriidilahust või 50 mg/ml (5 %) glükoosilahust. See kehtib ka lahuste kohta, mida kasutatakse liblik-kanüüli ja teiste seadmete loputamiseks.

Kasutamata süstelahus, süstal ja süstlanõel tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Ravimite sattumine keskkonda tuleb viia miinimumini.

Süstalde/teravate esemete hävitamine

Süstalde ja muude meditsiiniliste teravate esemete kasutamisel ja hävitamisel tuleb rangelt järgida alltoodud punkte:

- Nõelu ja süstlaid ei tohi kunagi korduvalt kasutada.
- Pange kõik kasutatud nõelad ja süstlad teravate esemete konteinerisse (torkekindel ühekordselt kasutatav konteiner).
- Hoidke konteinerit lastele kättesaamatus kohas.
- Vältida tuleb kasutatud teravate esemete konteinerite panekut olmejäätmete hulka.
- Hävitage täis konteiner vastavalt kohalikele nõuetele või tervishoiutöötaja juhistele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/798/005

EU/1/12/798/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. september 2017

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

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

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

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Ibandronic Acid Accord 2 mg ja 6 mg infusioonilahuse kontsentraat (onkoloogiliste näidustuste korral)
Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

Ibandronic Acid Accord 3 mg süstelahus (osteoporoosi näidustuste korral)
Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamise nõuded on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 ja iga järgnev muudatus avaldatud Euroopa ravimite veebiportaalis liidu kontrollpäevade loetelga.

D. RAVIMPREPARAADI 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.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja tagab, et lõualuu osteonekroosi käsitlev meeldetuletuskaart on rakendatud.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ibandronic Acid Accord 2 mg infusioonilahuse kontsentratsioon
ibandroonhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 2 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, naatriumatsetaat trihüdraat, jää-äädikhape ja süstevesi. Lisainformatsiooni saamiseks vt infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentratsioon
1 viaal (2 mg/2 ml)

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. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:
Lahjendatud ravimi kõlblikusaja kohta lugege pakendi infolehtelt.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/798/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, 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(D)

Ibandronic Acid Accord 2 mg steriilne kontsentraat
ibandroonhape
i.v kasutamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER<, DONATSIOONI JA TOOTE KOODID>

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 mg/2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ibandronic Acid Accord 6 mg infusioonilahuse kontsentraat
ibandroonhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 6 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, naatriumatsetaat trihüdraat, jää-äädikhape ja süstevesi. Lisainformatsiooni saamiseks vt infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal (6 mg/6 ml)
5 viaali (6 mg/6 ml)
10 viaali (6 mg/6 ml)

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:
Lahjendatud ravimi kõlblikkusaja kohta lugege pakendi infolehtelt.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

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(D)

Ibandronic Acid Accord 6 mg steriilne kontsentraat
ibandroonhape
i.v kasutamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER<, DONATSIOONI JA TOOTE KOODID>

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6mg/6 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ibandronic Acid Accord 3 mg süstelahus süstlis
Ibandroonhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 3 ml lahuses 3 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, jää-äädikhape, naatriumatsetaattrihüdraat ja süstevesi. Lisainformatsiooni saamiseks vt infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 süstel + 1 süstenõel
4 süstlit + 4 süstenõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Ainult intravenoosseks kasutamiseks

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/12/798/005 1 eeltäidetud süstel
EU/1/12/798/006 4 eeltäidetud süstlit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

[Põhjendus Braille mitte lisamiseks heaks kiidetud]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:

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

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Ibandronic Acid Accord 3 mg süstelahus
Ibandroonhape
IV kasutamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ibandronic Acid Accord 2 mg infusioonilahuse kontsentraat Ibandronic Acid Accord 6 mg infusioonilahuse kontsentraat ibandronhape

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 Ibandronic Acid Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ibandronic Acid Accord'i manustamist
3. Kuidas Ibandronic Acid Accord'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ibandronic Acid Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ibandronic Acid Accord ja milleks seda kasutatakse

Ibandronic Acid Accord sisaldab toimeainet ibandroonhape. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse bisfosfonaatideks.

Ibandronic Acid Accord'i kasutatakse täiskasvanutel ja seda määratakse teile juhul, kui teil on rinnavähk, mis on levinud luudesse (nimetatakse luu „metastaasideks“).

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

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

Ibandronic Acid Accord vähendab kaltsiumi väljaviimist luudest. See aitab ära hoida luude nõrgemaks muutumist.

2. Mida on vaja teada enne Ibandronic Acid Accord'i manustamist

Teile ei tohi Ibandronic Acid Accord'i manustada:

- kui olete ibandroonhappe või selle ravimi mis tahes koostisosa (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 Ibandronic Acid Accord'i manustamist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Ibandronhappega vähiga seotud näidustusi ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt väga harva teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks (lõualuu kahjustus). Lõualuu osteonekroos võib tekkida ka pärast ravi lõpetamist.

Oluline on vältida lõualuu osteonekroosi arenemist, kuna see on valulik seisund mida võib olla raske ravida. Et vähendada riski haigestuda lõualuu osteonekroosi peate travitusele võtma alljärgnevad ettevaatusabinõud.

Enne Ibandronic Acid Accord'i kasutamist pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe (tervishoiutöötajaga) kui:

- kui teil esinevad mis tahes probleemid suuõõne või hammastega, näiteks halb hammaste seisund, igemehaigus, olete planeerinud hamba väljatõmbamist.
- te ei saa tavapärast hambaravi või ei ole käinud hambakontrollis kaua aega.
- te olete suitsetaja (kuna see võib suurendada hambaprobleemide riski).
- teid on varem ravitud bisfosfonaatidega (kasutatakse luuhaiguste raviks või ennetamiseks).
- kui te kasutate ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks (nt prednisoloon või deksametasoon).
- teil on vähk.

Teie arst võib paluda teil enne Ibandronic Acid Accord'iga ravi alustamist käia hambakontrollis.

Ravi ajal tuleb teil säilitada korralikku suuhügieeni (sealhulgas regulaarne hammaste pesemine) ning käia regulaarselt hammaste kontrollis. Kui te kannate proteese siis tuleb veenduda, et need on teile parajad. Kui teile tehakse hambaravi või on plaanis teha hambaoperatsiooni (nt hamba väljatõmbamine), teavitage oma arsti hambaravist ning oma hambaarsti ibandroonhapperavist.

Teavitage oma arsti ja hambaarsti koheselt, kui teil esinevad mis tahes probleemid suuõõne või hammastega, näiteks lahtine hammas, valu või turse või halvasti paranev suuhaavand või eritise teke, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi nähud.

Ibandronaadiga pikaajalist ravi saavatel patsientidel on teatatud ka pikkade luude, nagu küünarluu (*ulna*) ja sääreluu (*tibia*) atüüpilistest murdudest. Need murrud tekivad pärast minimaalset traumat või mittetraumaatilistena ja mõned patsiendid kogevad enne täielikku murdu valu murru piirkonnas.

Enne Ibandronic Acid Accord'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 ibandroonhappe ravitud patsientidel on kirjeldatud raskekujulisi, mõnikord surmaga lõppenud allergilise reaktsiooni juhtumeid.

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

Lapsed ja noorukid

Ibandronic Acid Accord'i ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Ibandronic Acid Accord

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

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, kavatsete rasestuda või imetate, ei tohi teile Ibandronic Acid Accord'i manustada. Enne selle ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine:

Autojuhtimine ja masinatega töötamine on lubatud, sest eeldatavalt Ibandronic Acid Accordil 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.

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

3. Kuidas Ibandronic Acid Accord'i manustatakse

Ravimi manustamine

- Ibandronic Acid Accord'i manustab tavaliselt arst või mõni muu meditsiinitöötaja, kellel on vähi ravimise kogemus.
- Ravimit manustatakse veeni infusiooni teel.

Arst võib Ibandronic Acid Accord'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 Ibandronic Acid Accord'i teile manustatakse.

Kui teil on rinnavähk, mis on levinud luudesse, on soovitatav annus 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.

Rääkige otsekohe meditsiiniõe või arstiga, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest – te võite vajada kohest ravi.

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000st)

- pikaajaline 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 10 000st):

- valu või suurenenud tundlikkus suus või lõualuus. Need võivad olla tõsise lõualuuhaiguse (lõualuu nekroosi ehk kärbuse) varajased tunnused.
- rääkige oma arstile, kui teil on kõrvavalu, eritis kõrvast ja/või kõrvapõletik. Need tundemärgid võivad viidata luu kahjustusele kõrvas.
- sügelus, näo, huulte, keele ja kõri turse koos hingamisraskusega. Teil võib olla tekkinud tõsine, potentsiaalselt eluohtlik allergiline reaktsioon (vt lõik 2).
- rasked nahareaktsioonid

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- astmahoog.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10st)

- 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.
- kehatemperatuuri tõus
- mao- ja kõhuvalu, seedehäire, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus (vedel roe)
- madal kaltsiumi- või fosfaadisisaldus veres
- muutused vereanalüüsides (näiteks gammaglutamüültransferaasi või kreatiniini) tulemustes
- südame rütmihäire, mida nimetatakse „Hisi kimbu sääre blokaadiks“
- luu- või lihasvalu
- peavalu, pearinglus või nõrkustunne
- janu, kurguvalu, maitsemuutused
- säärete või labajalgade turse
- liigesevalu, liigesepõletik või muud liigeseprobleemid
- kõrvalkilpnäärme talitluse häired
- verevalumite teke
- infektsioonid
- silmahaigus, mida nimetatakse kataraktiks (hallkae)
- nahaprobleemid
- hammaste kahjustus

Aeg-ajalt (võivad esineda vähem kui ühel inimesel 100st)

- värisemine
- liiga madal kehatemperatuur (hüpotermia)
- ajuveresoonkonna häire, mida nimetatakse „tserebrovaskulaarseks häireks“ (insult või ajuverejooks)
- südame- ja vereringehäired (sh südamepekslemine, südamelihase infarkt, hüpertensioon (kõrge vererõhk) ja veenilaiendid)
- vererakkude arvu muutused (aneemia ehk kehvveresus)
- alkaalse fosfataasi taseme tõus veres
- vedeliku kogunemine ja tursed („lümfiturse“)
- vedeliku kogunemine kopsudesse
- seedetrakti probleemid, nagu „gastroenteriit“ (mao- ja soolepõletik) või „gastriit“ (maopõletik)
- sapikivitõbi
- uriinipeetus, tsüstiit (põiepõletik)
- migreen
- närvivalu, närvijuure kahjustus
- kurtus
- suurenenud heli-, maitse- või puutetundlikkus või lõhnatundlikkuse muutused
- raskendatud neelamine
- suuhaavandid, huulte turse („keiliit“), suuõõne kandidoos (soor)
- suuümbruse naha kihelus või surisemistunne
- valu vaagnapiirkonnas, eritus tupest, tupe sügelus või valu
- healoomuline nahakasvaja
- mälukaotus
- unehäired, ärevus, emotsionaalne ebastabiilsus või meeleolu kõikumine
- nahalööve
- juuste väljalangemine
- valu või kahjustus süstekohas

- 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 Ibandronic Acid Accord'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.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pärast lahjendamist

Keemiline ja füüsikaline kasutamisaegne stabiilsus pärast 0,9% naatriumkloriidi- või 5% glükoosilahusega lahjendamist on tõestatud 36 tunni jooksul temperatuuril 25°C ja 2°C kuni 8°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks, tuleb valmistatud infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui lahust kohe ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et lahus ei ole selge või sisaldab võõrosakesi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ibandronic Acid Accord sisaldab

- Toimeaine on ibandroonhape.

Ibandronic Acid Accord 2 mg infusioonilahuse kontsentraat

Üks viaal 2 ml infusioonilahuse kontsentradiiga sisaldab 2 mg ibandroonhapet (2,25 mg ibandroonhapetnaatriummonohüdraadina).

Ibandronic Acid Accord 6 mg infusioonilahuse kontsentraat

Üks viaal 6 ml infusioonilahuse kontsentradiiga sisaldab 6 mg ibandroonhapet (6,75 mg ibandroonhapetnaatriummonohüdraadina).

- Teised abiained on naatriumkloriid, naatriumatsetaat trihüdraat, jää-äädikhape ja süstevesi.

Kuidas Ibandronic Acid Accord välja näeb ja pakendi sisu

Ibandronic Acid Accord on infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat). Värvitu, selge lahus.

See on saadaval klaasist viaalis (I tüüp), millel on kummikork, alumiiniumist sulgur ja eemaldatav kate.

Ibandronic Acid Accord 2 mg infusioonilahuse kontsentraat

Üks viaal sisaldab 2 ml kontsentraati. Pakend sisaldab 1 viaali.

Ibandronic Acid Accord 6 mg infusioonilahuse kontsentraat

Üks viaal sisaldab 6 ml kontsentraati. Saadaval on pakendid, mis sisaldavad 1, 5 või 10 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

Tootja

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

Annustamine: luukahjustuste ärahoidmine rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel

Soovitatud annus luu kahjustuste ärahoidmiseks rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel on 6 mg intravenoosselt 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

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

Enne ravi Ibandronic Acid Accord'iga peab patsient olema piisavalt rehüdreeritud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidilahusega. 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 efektiivseksannuseks 2 mg. Kliiniliste uuringute käigus on suurimaks kasutatud annuseks olnud 6 mg, mis ei muutnud aga ravi tõhusamaks.

* Märkus: albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldust seerumis arvutatakse järgnevalt:

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

Või

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

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

Enamikul juhtudest pöörduvad seerumi tõusnud kaltsiumitasemed tagasi normaalvahemikku 7 päevaga. Keskmine aeg retsidiivi (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisalduse jõudmine seerumis uuesti tasemele 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

Ibandronic Acid Accord'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% glükoosilahusesse) 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% glükoosilahusesse ja manustada saadud lahus infusiooni teel 2 tunni jooksul

Märkus:

Võimaliku sobimatuse vältimiseks tohib Ibandronic Acid Accord'i infusioonilahuse kontsentrati segada ainult isotoonilise naatriumkloriidi lahusega või 5% glükoosilahusega. Kaltsiumi sisaldavaid lahuseid ei tohi segada Ibandronic Acid Accord'i infusioonilahuse kontsentradiga.

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

Lahjendatud lahus tuleks manustada koheselt (vt lõik 5 „Kuidas Ibandronic Acid Accord'i säilitada“).

Ibandronic Acid Accord'i infusioonilahuse kontsentraati manustatakse veeniinfusiooni teel. Peab olema ettevaatlik, et mitte manustada Ibandronic Acid Accord'i infusioonilahuse kontsentraati arterisse või paravenoosselt, sest see võib põhjustada koekahjustust.

Manustamise sagedus

Kasvajast tingitud hüperkaltsemia raviks manustatakse Ibandronic Acid Accord'i infusioonilahuse kontsentraati tavaliselt ühekordse infusiooni teel.

Rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel luukahjustuste ärahoidmiseks korraldatakse Ibandronic Acid Accord'i infusiooni manustamist 3...4-nädalaste intervallide järel.

Ravi kestus

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.

Rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidele tuleb Ibandronic Acid Accord'i infusiooni manustada iga 3...4 nädala järel. Kliiniliste uuringute käigus on ravimit kasutatud kuni 96 nädalat.

Üleannustamine

Tänase seisuga ei ole Ibandronic Acid Accord'i 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 hüpokaltsemiat (väga madal kaltsiumi sisaldus seerumis) korrigeeritakse kaltsiumglükonaadi manustamisega veeni.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ibandronic Acid Accord 3 mg süstelahus süstlis 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 Ibandronic Acid Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ibandronic Acid Accord'i manustamist
3. Kuidas Ibandronic Acid Accord'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ibandronic Acid Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ibandronic Acid Accord ja milleks seda kasutatakse

Ibandronic Acid Accord kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse bisfosfonaatideks. See sisaldab toimeainena ibandroonhapet.

Ibandronic Acid Accord võib ravida luukoe kaotust, peatades luukoe edasise vähenemise ja suurendades luumassi enamikel seda kasutavatel naistel, isegi kui nad seda ei märka ega tunne. Ibandronic Acid Accord aitab vähendada luumurdude tekkeriskis. Näidatud on lülisambamurdude vähenemist, kuid mitte reieluukaela murdude vähenemist.

Ibandronic Acid Accord'i määrab arst teile menopausijärgse osteoporoosi raviks, sest teil on suurenenud risk luumurdude tekkeks. Osteoporoosi all mõistetakse luude hõrenemist ja nõrgenemist, mis on tavaliseks muutuseks naistel pärast menopausi. Menopausijärgselt ei tooda naiste munasarjad enam naissuguhormooni nimega östrogeen, mis aitab säilitada luude tervist. Mida varem tekib naisel menopaus, seda suurem on risk luumurdude tekkeks osteoporoosi korral.

Muuhulgas võivad luumurdude tekke riski suurendada:

- ebapiisav kaltsiumi ja D-vitamiini sisaldus toidus
- sigarettide suitsetamine, alkoholi liigtarvitamine
- liiga vähene liikumine või teised kehalised tegevused
- perekonnaliikmetel esineb luuhõrenemist

Tervislik eluviis aitab samuti suurendada ravimist saadavat kasu. Siia kuulub:

- kaltsiumi- ja D-vitamiinirikka tasakaalustatud koostisega toidu söömine
- kõndimine või mingi muu kehaline tegevus
- suitsetamisest ja liigsest alkoholi tarvitamisest loobumine

2. Mida on vaja teada enne Ibandronic Acid Accord'i manustamist

Ärge manustage Ibandronic Acid Accord'i

- **kui teil on või on kunagi olnud kaltsiumi sisaldus veres madal.** Palun konsulteerige arstiga.
- kui olete ibandroonhappe või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Ibandroonhappega vähiga seotud näidustusi ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt väga harva teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks (lõualuu kahjustus). Lõualuu osteonekroos võib tekkida ka pärast ravi lõpetamist.

Oluline on vältida lõualuu osteonekroosi arenemist, kuna see on valulik seisund mida võib olla raske ravida. Et vähendada riski haigestuda lõualuu osteonekroosi peate travitusele võtma alljärgnevad ettevaatusabinõud.

Enne Ibandronic Acid Accord'i kasutamist pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe (tervishoiutöötajaga) kui:

- kui teil esinevad mis tahes probleemid suuõõne või hammastega, näiteks halb hammaste seisund, igemehaigus, olete planeerinud hamba väljatõmbamist.
- te ei saa tavapäraselt hambaravi või ei ole käinud hambakontrollis kaua aega.
- te olete suitsetaja (kuna see võib suurendada hambaprobleemide riski).
- teid on varem ravitud bisfosfonaatidega (kasutatakse luuhaiguste raviks või ennetamiseks).
- kui te kasutate ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks (nt prednisoloon või deksametasoon).
- teil on vähk.

Teie arst võib paluda teil enne Ibandronic Acid Accord'iga ravi alustamist käia hambakontrollis.

Ravi ajal tuleb teil säilitada korralikku suuhügieeni (sealhulgas regulaarne hammaste pesemine) ning käia regulaarselt hammaste kontrollis. Kui te kannate proteese siis tuleb veenduda, et need on teile parajad. Kui teile tehakse hambaravi või on plaanis teha hambaoperatsiooni (nt hamba väljatõmbamine), teavitage oma arsti hambaravist ning oma hambaarsti ibandroonhapperavist.

Teavitage oma arsti ja hambaarsti koheselt, kui teil esinevad mis tahes probleemid suuõõne või hammastega, näiteks lahtine hammas, valu või turse või halvasti paranev suuhaavand või eritise teke, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi nähud.

Ibandronaadiga pikaajalist ravi saavatel patsientidel on teatatud ka pikkade luude, nagu küünarluu (*ulna*) ja sääreluu (*tibia*) atüüpilistest murdudest. Need murrud tekivad pärast minimaalset traumat või mittetraumaatilistena ja mõned patsiendid kogevad enne täielikku murdu valu murru piirkonnas.

Osad patsiendid peavad Ibandronic Acid Accord'i kasutamisel olema eriti ettevaatlikud. Enne Ibandronic Acid Accord'i kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esineb või on kunagi esinenud probleeme neerudega, neerupuudulikkust või olete vajanud dialüüsi või kui teil esineb teisi haigusi, mis võivad kahjustada teie neerusid.
- kui teil esineb mineraalide ainevahetuse häireid (näiteks D-vitamiini puudus).
- Ibandronic Acid Accord'i ravi ajal peate te võtma kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate. Kui te ei saa seda teha, teavitage sellest oma arsti.
- Kui teil on probleeme südamega ja arst on soovitanud piirata igapäevast vedelikutarbimist.

Veenisisese manustatava ibandroonhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud raskeid, mõnikord surmaga lõppenud allergilise reaktsiooni juhtusid. 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

Ibandronic Acid Accord'i ei tohi kasutada lastel ega noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Ibandronic Acid Accord

Teatage oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Ibandronic Acid Accord on ette nähtud kasutamiseks ainult postmenopausis naistel ja seda ei tohi kasutada naistel, kes võivad veel rasestuda.

Ärge kasutage Ibandronic Acid Accord'i, kui olete rase või toidate last rinnaga.

Enne selle ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Autojuhtimine ja masinatega töötamine on lubatud, sest eeldatavalt Ibandronic Acid Accord'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele.

Ibandronic Acid Accord sisaldab naatriumit

See ravim sisaldab alla 1 mmol naatriumit (23 mg) annuse (3 ml) kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Ibandronic Acid Accord'i kasutada

Ibandronic Acid Accord'i soovitatav annus veenisiseseks manustamiseks on 3 mg (1 süstel) üks kord iga 3 kuu järel.

Süstelahust tohib manustada veeni arst või vastava väljaõppe saanud meditsiinitöötaja. Süstelahust ei tohi ise manustada.

Süstelahust tohib manustada ainult veeni ja mitte kusagile mujale.

Ibandronic Acid Accord'i manustamise jätkamine

Ravist suurima kasu saamiseks on tähtis jätkata süstide saamist iga 3 kuu järel senikaua, kuni arst on teile ravimit määranud. Ibandronic Acid Accord saab ravida luuhõrenemist ainult senikaua, kuni te saate ravi, isegi kui te ei näe ega tunne erinevust. Pärast 5 aastat kestnud Ibandronic Acid Accord'i saamist palun pidage nõu oma arstiga, kas peaksite jätkama ravi Ibandronic Acid Accord'iga.

Te peate võtma ka kaltsiumi ja D-vitamiini sisaldavaid preparaate vastavalt arstilt saadud soovistele.

Kui te kasutate Ibandronic Acid Accord'i rohkem kui ette nähtud

Teie veres võib väheneda kaltsiumi, fosfori või magneesiumi sisaldus. Teie arst võib rakendada meetmeid nende muutuste korrigeerimiseks ja süstida teile neid mineraale sisaldavat preparaati.

Kui te unustate Ibandronic Acid Accord'i kasutada

Leppige kokku uue visiidi aeg, et saada järgmine süst niipea kui võimalik. Pärast seda jätkub süstide saamine iga 3 kuu järel alates kõige viimase süsti kuupäevast.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel tuhandest):

- sügelus, näo, huulte, keele ja kõri turse koos hingamisraskusega.
- silmavalu ja –põletik (kui see on pikaajaline)
- 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.
- rääkige oma arstile, kui teil on kõrvavalu, eritis kõrvast ja/või kõrvapõletik. Need tundemärgid võivad viidata luu kahjustusele kõrvas.
- tõsine, potentsiaalselt eluohtlik allergiline reaktsioon (vt lõik 2).
- rasked nahareaktsioonid.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest):

- peavalu
- mao- (nt gastriit ehk maopõletik) või kõhuvalu, seedehäired, iiveldus, kõhulahtisus või kõhukinnisus
- lihas-, liiges- või seljavalu
- väsimus- ja kurnatustunne
- gripilaadsed sümptomid, sh palavik, külmavärinad ja vappekülm, ebamugavustunne, luuvalu ning lihas- ja liigesvalu. Pidage nõu meditsiiniõe või arstiga, kui mõni nähtudest muutub häirivaks või kestab enam kui paar päeva
- lööve

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel sajast):

- veenipõletik
- valu või kahjustus süstekohas
- luuvalu
- nõrkustunne
- astmahood
- madala kaltsiumisisalduse (hüpokaltseemia) sümptomid, sealhulgas lihaskrambid või -spasmid ja/või kipitustunne sõrmedes või suu ümbruses.

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel tuhandest):

- nõgestõbi

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 Ibandronic Acid Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja süstlal pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab märgitud selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Süstelahust manustav isik peab minema viskama kasutamata jäänud lahuse ning panema süstla ja süstenõela selleks ettenähtud jäätmekonteinerisse.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ibandronic Acid Accord sisaldab

- Üks 3 ml eeltäidetud süstel lahusega sisaldab 3 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).
Üks ml lahust sisaldab 1 mg ibandroonhapet.
- Teised koostisained on naatriumkloriid, äädikhape, naatriumatsetaattrihüdraat ja süstevesi.

Kuidas Ibandronic Acid Accord välja näeb ja pakendi sisu

Ibandronic Acid Accord 3 mg süstelahus süstlis on läbipaistev värvitu lahus. Iga süstel sisaldab 3 ml lahust. Ibandronic Acid Accord on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 süstlit ja 1 süstenõela või 4 süstlit ja 4 süstenõela.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.

Muud teabeallikad

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Lisainformatsiooni saamiseks tutvuge palun ravimi omaduste kokkuvõttega.

Ibandronic Acid Accord 3 mg süstelahuse süstlis manustamine

Ibandronic Acid Accord 3 mg süstelahust süstlis süstitakse veeni 15...30 sekundi jooksul.

Lahus on ärritava toimega, mistõttu tuleb rangelt kinni pidada intravenoosse manustamise nõudest. Kui te süstite kogemata veeni ümbritsevasse kudedesse, võib patsiendil tekkida paikne ärritus, valu ja põletik süstekohas.

Ibandronic Acid Accord 3 mg süstelahust süstlis **ei tohi** segada kaltsiumit sisaldavate lahustega (näiteks Ringeri laktaadilahus, kaltsiumhepariin) või teiste intravenoosselt manustatavate ravimitega. Kui Ibandronic Acid Accord'i manustatakse olemasoleva veenitee kaudu, peab intravenoosseks infusaadiks olema isotooniline naatriumkloriidilahus või 50 mg/ml (5 %) glükoosilahus.

Unustatud annus

Kui annus jääb manustamata, tuleb süstelahust manustada niipea kui võimalik. Seejärel tuleb süste teha iga 3 kuu järel alates viimase süsti kuupäevast.

Üleannustamine

Ibandronic Acid Accord'i üleannustamise ravi kohta spetsiifiline informatsioon puudub.

Selle ravimiklassi kohta teadaolevatele andmetele tuginedes võib intravenoosne üleannustamine põhjustada hüpokaltseemiat, hüpofosfateemiat ja hüpomagneseemiat, mis võib põhjustada paresteesiat. Rasketel juhtudel võib intravenoosselt manustada sobivas annuses kaltsiumglükonaati, kaalium- või naatriumfosfaati ja magneesiumsulfaati.

Üldised nõuanded

Nagu ka teised intravenoosselt manustatavad bisfosfonaadid, võib Ibandronic Acid Accord 3 mg süstelahus süstelis põhjustada seerumi kaltsiumiväärtuste mööduvat vähenemist.

Enne Ibandronic Acid Accord'i süstelahusega ravi alustamist tuleb hinnata ja efektiivselt ravida hüpokaltseemiat ning muid luu- ja mineraalide ainevahetuse häireid. Kõik patsiendid peavad lisaks saama piisavas koguses kaltsiumit ja D-vitamiini sisaldavaid preparaate.

Kooskõlas hea kliinilise praktika põhimõtetega tuleb ravi ajal regulaarselt hinnata patsiente, kellel esineb kaasuvaid haigusi või kes kasutavad ravimeid, mis võivad põhjustada neerukahjustust.

Kasutamata süstelahus, süstal ja süstenõel tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.