

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bondronat 2 mg infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bondronat on näidustatud täiskasvanutel

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Bondronat'iga ravi saavatele patsientidele tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meelespeakaart.

Bondronat-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 Bondronat-ravi peab patsient olema piisavalt rehidreeritud 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:

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

Või

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

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. Keskmise aeg retsidiivi tekkeks (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisalduse tõus seerumis uuesti üle 3 mmol/l) oli annuste 2 mg ja 4 mg puhul 18...19 päeva. Keskmise aeg retsidiivi tekkeks annuse 6 mg juures oli 26 päeva.

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

Bondronat 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

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

Manustamisviis

Intravenoosseks manustamiseks.

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. Bondronat–infusioonilahuse kontsentrati manustatakse intravenoosse infusiooni teel. Peab olema ettevaatlik, et mitte manustada Bondronat infusioonilahuse kontsentrati arterisse või paravenoosselt, sest see võib põhjustada koekahjustust.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Luu- ja mineraalide ainevahetuse häiretega patsiendid

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

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

Anafülaktiline reaktsioon/šokk

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

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

Lõualuu osteonekroos

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

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

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

Lõualuu osteonekroosi tekkeriski hindamisel tuleb arvesse võtta järgmisi riskifaktoreid:

- luuresorptsiooni inhibeeriva ravimi toime tugevus (risk on suurem tugeva toimega ravimite puhul), manustamistee (risk on suurem parenteraalse manustamise puhul) ning kumulatiivne annus;
- vähk, kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatiad, infektsioon), suitsetamine;

- samaaegne ravi: kortikosteroidid, kemoteraapia, angiogeneesi inhibiitorid, pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi;
- halb suuõõne hügieen, parodondi haigused, halvasti sobivad proteesid, anamneesis suu- või hambahaigus, invasiivsed hambaravi protseduurid (nt hamba ekstraktsioon).

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

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

Välimise kuulmekäigu osteonekroos

Bisfosfonaatide kasutamisel, peamiselt pikaajalise raviga seoses on kirjeldatud välimise kuulmekäigu osteonekroosi. Välimise kuulmekäigu osteonekroosi võimalikud riskifaktorid on steroidide kasutamine ja kemoteraapia ja/või paiksed riskitegurid nagu infektsioon või trauma. Välimise kuulmekäigu osteonekroosi võimalusega tuleb arvestada bisfosfonaate saavate patsientide puhul, kellel esinevad kõrvasümptomid, sealhulgas kroonilised kõrva põletikud.

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 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).

Neerukahjustusega patsiendid

Kliinilistes uuringutes ei ole Bondronat'i pikaajalisel kasutamisel saadud viiteid neerufunktsiooni kahjustava toime kohta. Sellele vaatamata soovitatakse Bondronat-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 omavad abiained

Bondronat on praktiliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Bifosfonaatide 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 Bondronat'i kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Pole teada, kas ibandronhape imendub rinnapiima. Uuringud lakteerivate rottidega on näidanud ibandronaadi madalate kontsentratsioonide esinemist rinnapiimas pärast ravimi intravenooset manustamist. Bondronat'i ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

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

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

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on loetletud kesksetest III faasi uuringutest (kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi: 311 patsienti raviti Bondronat'iga annuses 2 mg või 4 mg; luukahjustuste profülaktika rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel: 152 patsienti raviti Bondronat'iga 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 Bondronat'i intravenoossel manustamisel kirjeldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon	Tsüstiit, vaginiit, suuõõne kandidoos			
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja		Healoomuline nahakasvaja			
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia, vere düskraasia			
Immuunsüsteemi häired				Ülitundlikkus†, bronhospasm†, angioödem†, anafülaktiline reaktsioon/šokk†**	Astma ägenemine
Endokriinsüsteemi häired	Kõrvalkilpnäärme häire				
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpo-kaltseemia**	Hüpofosfateemia			
Psühhiaatrilised häired		Unehäired, ärevus, emotsionaalne labiilsus			
Närvisüsteemi häired	Peavalu, pearinglus, düsgeusia (maitsehäire)	Tserebrovaskulaarne häire, närvijuure kahjustus, amneesia, migreen, neuralgia, hüpertoonia, hüpersteesia, suuümbruse paresteesia, parosmia			
Silma kahjustused	Katarakt		Silmapõletik†**		
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kurtus			
Südame häired	Hisi kimbu sääre blokaad	Müokardi isheemia, kardiovaskulaarne häire, südamepekslemine			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Farüingiit	Kopsuturse, striidor			
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, oksendamise, düspepsia, seedetrakti valu, hambakahjustus	Gastroenteriit, gastriit, suuhaavandid, düsfaagia, huulepõletik			

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired		Sapikivitõbi			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahakahjustus, verevalum	Lööve, alopeetsia		Stevensi-Johnsoni sündroom†, multiformne erüteem†, bulloosne dermatiit†	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Osteoartriit, lihasvalu, liigesvalu, liigeskahjustus, luuvalu		Atüüpilised reieluu subtrohanteersed ja diafüüsi murrud†	Lõualuu osteonekroos†** Välise kuulmekäigu osteonekroos (bisfosfonaatide klassiefekt)†	Muude pikkade luude kui reieluu atüüpilised murrud
Neerude ja kuseteede häired		Uriinipeetus, neerutsüst			
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Vaagnapiirkonna valu			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik, gripilaadne haigus**, perifeersed tursed, astenia, janu	Hüpotermia			
Uuringud	Gamma-GT taseme tõus, kreatiniinisalduse suurenemine	Vere alkaalse fosfataasi tõus, kaalulangus			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Vigastus, süstekoha valu		

** Vt lisainformatsiooni allpool

† Tuvastatud turuletulekujärgse kasutamise käigus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpokaltseemia

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

Gripitaoline haigus

Kirjeldataud 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

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

Atüüpilised subtrohanteerilised ja diafüseaalsed 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 kirjeldatud silmapõletiku (uveiidi, episkleriidi ja skleriidi) juhtusid. 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

Tänase seisuga ei ole Bondronat'i infusioonikontsentraadi 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 ravimid, bisfosfonaat, ATC-kood: M05BA06.

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

In vivo hoiab ibandroonhappe 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. Ibandroonhappe 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 korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis pärast adekvaatset vedelikravi $\geq 3,0$ mmol/l.

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

Uuritud patsientide ja kasutatud annuste puhul oli keskmine aeg normokaltseemia saavutamiseks 4...7 päeva. Keskmine aeg retsidiivi (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumi 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 Bondronat[®]. Rinnavähiga naispatsiendid, kellel esinesid radioloogiliste uuringutega kinnitatud luumetastaasid, randomiseeriti platseebogruppi (158 patsienti) või 6 mg Bondronat[®] 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/luumuru 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 Bondronat 6 mg intravenoosne manustamine vähendas statistiliselt oluliselt SRE-de esinemist võrreldes platseeboga, hinnatuna ajaliselt kohandatud SMPR järgi ($p=0,004$). Bondronat 6 mg manustamisel oli ka SRE-de arv statistiliselt oluliselt väiksem ja SRE suhteline risk vähenes platseeboga võrreldes 40 % (suhteline risk 0,6; $p=0,003$). Efektiivsustulemused on toodud tabelis 2.

Tabel 2 Efektiivsustulemused (metastaatilise luuhaigusega rinnavähahaiged)

	Kõik skeletiga seotud tüsistused (SREs)		
	Platseebo n=158	Bondronat 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 Bondronat'i 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 Bondronat'iga ravitud patsientide seas oluliselt väiksem kui platseebo saajatel. Teisesed efektiivsustulemused on esitatud tabelis 3.

Tabel 3 Teisesed efektiivsustulemused (metastaatilise luuhaigusega rinnavähahaiged)

	Platseebo n=158	Bondronat 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

* Keskmine muutus algväärtusest kuni viimase hindamiseni.

Bondronat'i 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 Bondronat'i 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 vähahaigetel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min.

Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.2)

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Jaotumine

Pärast alget süsteemset imendumist seondub ibandronhape kiiresti luukoosse või väljutatakse uriiniga. Inimestel on terminaalne jaotusruumala vähemalt 90 l ja luukoosse jõudva annuse kogus arvutuslikult 40...50 % tsirkuleerivast annusest. Valkudega seondub inimeste vereplasmas

terapeutiliste kontsentratsioonide juures ligikaudu 87 % toimeainest ja seega ei ole koostoime teiste ravimitega seoses seondumiskohalt tõrjumisega tõenäoline.

Biotransformatsioon

Puuduvad tõestusmaterjalid 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 intravenooset ja suukaudset manustamist. Süsteemset kuhjumist ei täheldatud, kui luumetastaasidega patsientidele manustati ibandroonhapet 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 kreatiini 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 ibandroonhape 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 kreatiini 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 (kreatiini kliirens ≥ 50 ja < 80 ml/min) patsientidel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka neerukahjustusega (kreatiini kliirens ≥ 30 ja < 50 ml/min) või raske neerukahjustusega (kreatiini 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)

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

Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.1)

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Mutageensus/kartsinogeensus:

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

Reproduktsoonitoksilisus:

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Äädikhape (99 %)
Naatriumatsetaat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

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

Bondronat'i ei tohi segada kaltsiumit sisaldavate lahustega.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat
Pärast valmistamist: 24 tundi

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja enne valmistamist säilitamisel eritingimusi.

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

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Bondronat on saadaval 1 viaali sisaldavate pakenditena (2 ml I tüüpi klaasist viaal bromobutüülkummist korgiga).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/96/012/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. juuni 1996

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. juuni 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bondronat 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Sisaldab 88,1 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid.

Valged kuni kollakasvalged õhukese polümeerikattega ovaalsed tabletid, mille ühele küljele on pressitud "L2" ja teisele küljele "IT".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Bondronat-ravi tohib alustada ainult vähktõve ravi kogemustega arst.

Annustamine

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

Patsientide erirühmad

Maksapuudulikkusega patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerupuudulikkusega patsiendid

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

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

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele, manustatakse soovitatud annusena üks 50 mg õhukese polümeerikattega tablett üks kord nädalas. Vt eespoolt annustamisjuhiseid.

Eakad (> 65-aastased)

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

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

Manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks.

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

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

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Luu- ja mineraalide ainevahetuse häiretega patsiendid

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

Seedetrakti ärritusnähud

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

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

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

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

Atsetüülsalitsüülhape ja MSPVAd

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

Lõualuu osteonekroos

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

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

Kaasute riskifaktoritega patsientidel on enne Bondronat'iga ravi alustamist soovitatav teostada suuõõne ja hammaste uuring koos preventiivse raviga ning individuaalne kasu ja riski suhte hindamine.

Lõualuu osteonekroosi tekkeriski hindamisel tuleb arvesse võtta järgmisi riskifaktoreid:

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

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

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

Välimise kuulmekäigu osteonekroos

Bisfosfonaatide kasutamisel, peamiselt pikaajalise raviga seoses on kirjeldatud välimise kuulmekäigu osteonekroosi. Välimise kuulmekäigu osteonekroosi võimalikud riskifaktorid on steroidide kasutamine ja kemoteraapia ja/või paiksed riskitegurid nagu infektsioon või trauma. Välimise kuulmekäigu osteonekroosi võimalusega tuleb arvestada bisfosfonaate saavate patsientide puhul, kellel esinevad kõrvasümptomid, sealhulgas kroonilised kõrvapõletikud.

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 pöörliit 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 sääreлуу, atüüpilistest murrudest. 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).

Neerufunktsioon

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

Harvaesinevad pärilikkusega seotud probleemid

Bondronat tabletid sisaldavad laktoosi, mistõttu ei tohi neid manustada patsientidele, kes põevad harvaesinevat pärilikku galaktoosi talumatust, pärilikku laktoosi talumatust (Lappi laktaasidefitsiit) või glükoosi-galaktoosi imendumishäiret.

Patsiendid, kellel esineb teadaolev ülitundlikkus teiste bisfosfonaatide suhtes

Teadaoleva ülitundlikkuse esinemisel teiste bisfosfonaatide suhtes tuleb ravimit manustada ettevaatusega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimi koostoimed toiduga

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

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

Koostoimed teiste ravimitega

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

H₂-antagonistid või teised mao pH taset tõstvad ravimid.

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

Atsetüülsalitsüülhape ja MSPVAd

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

Aminoglükosiidid

Bifosfonaatide 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 Bondronat'i kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Pole teada, kas ibandroonhape imendub rinnapiima. Uuringud lakeetivate rottidega on näidanud ibandronaadi madalate kontsentratsioonide esinemist rinnapiimas pärast ravimi intravenooset manustamist. Bondronat'i ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Puuduvad andmed ibandroonhappe toime kohta inimestel. Reproduktiooniuuringutes, 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 Bondronat'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

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

Tabel 1 Bondronat'i suukaudsel manustamisel kirjeldatud kõrvaltoimed

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

** Vt lisainformatsiooni allpool

† Tuvastatud turuletulekujargse kasutamise käigus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpokaltseemia

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

Lõualuu osteonekroos

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

Atüüpilised subtrohanteerilised ja diafüseaalsed 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 kirjeldatud silmapõletiku (uveiidi, episkleriidi ja skleriidi) juhtusid. Mõnikord ei taandunud need juhud enne ibandronhappe ärajätmist.

Anafülaktiline reaktsioon/šokk

Intravenoosel teel manustatava ibandronhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud anafülaktilise reaktsiooni/šoki 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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

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

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

Pahaloomulise kasvaja põhjustatud luuresorptsioonile on iseloomulik liigne luukoe kadu, mida ei tasakaalusta uue luukoe moodustumine. Ibandronhappe pärsib selektiivselt osteoklastide aktiivsust,

vähendades luukoe resorptsiooni ja selle tulemusena pahaloomulisest haigusest tingitud skeleti tüsistusi.

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

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

Esmased tulemusnäitajad toimivuse kohta

Uuringute esmaseks tulemusnäitajaks oli *SMPR* (*skeletal morbidity period rate*, skeletahaiguste esinemissagedus teatud ajavahemikus). Tegemist on liit-tulemusnäitajaga, mille alakomponentideks olid järgnevad skeletiga seotud tüsistused (*skeletal related events, SRE*):

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

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

Tabel 2 Efektiivsuse tulemused (metastaatilise luuhaigusega rinnavähahaiged)

	Kõik skeletiga seotud tüsistused (<i>SRE</i> -d)		
	Platseebo n=277	Bondronat 50 mg n=287	p-väärtus
<i>SMPR</i> (patsiendiaasta kohta)	1,15	0,99	$p=0,041$
<i>SRE</i> suhteline risk	-	0,62	$p=0,003$

Teisene tulemusnäitaja toimivuse kohta

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

Tabel 3 Teisesed efektiivsustulemused (metastaatilise luuhaigusega rinnavähiga)

	Platseebo n=277	Bondronat 50 mg n=287	p-väärtus
Luuvalu *	0,20	-0,10	p=0,001
Valuvaigistite kasutamine *	0,85	0,60	p=0,019
Elukvaliteet *	-26,8	-8,3	p=0,032
MTO toimetuleku skoor *	0,54	0,33	p=0,008
CTx uriinis**	10,95	-77,32	p=0,001

* Keskmine muutus algväärtusest kuni viimase hindamiseni.

**Keskmine muutus algväärtusest kuni viimase hindamiseni.

Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.2)

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Puuduvad tõestusmaterjalid ibandronaadi metaboliseerumise kohta inimeste või loomade organismis.

Eritumine

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

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

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 ibandronhape 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

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

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)

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

Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.1)

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Mutageensus/kartsinogeensus:

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

Reproduktsoonitoksilisus:

Ibandronaadi intravenoosel ja suu kaudu manustamisel rottidele ja küülikutele ei täheldatud kahjulikku toimet lootele ega väärengute teket. Reproduktsooniuuringutes, kus ravimit manustati

rottidele suu kaudu, avaldus toime fertiilsusele saagenud implantatsioonieelsete loote kaotustena annuste 1 mg/kg ööpäevas ja suuremate puhul. Reproduktsooniuringutes, kus ravimit manustati rottidele intravenoossel 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. Ibandronaadiga teostatud reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ilmnunud kõrvaltoimed ei erinenud ravimite klassile (bifosfonaadid) tüüpilistest kõrvaltoimetest. Siia alla kuuluvad implantatsioonide vähenemine, sünnituse loomuliku kulu mõjutamine (düstookia), vistseraalsete arenguhäirete saagenemine (neeruvaagna-ureeteri sündroom) ja hammaste väärarengud rottidel F1 põlvkonnas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat

Povidoon

Mikrokristalne tselluloos

Krospovidoon

Stearhape

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate:

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E 171)

Talk

Makrogool 6000

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Bondronat 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval 7 tabletti sisaldavate blisterpakenditena (alumiinium), mis on pakendatud 28 või 84 tableti kaupa. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,

Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/012/009

EU/1/96/012/010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. juuni 1996

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. juuni 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bondronat 6 mg infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.
Selge, värvitu lahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bondronat on näidustatud täiskasvanutel

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Bondronat'iga ravi saavatele patsientidele tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meespeakaart.

Bondronat-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 Bondronat-ravi peab patsient olema piisavalt rehidreeritud 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:

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

Või

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

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. Keskmise aeg retsidiivi tekkeks (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisalduse tõus seerumis uuesti üle 3 mmol/l) oli annuste 2 mg ja 4 mg puhul 18...19 päeva. Keskmise aeg retsidiivi tekkeks annuse 6 mg juures oli 26 päeva.

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

Bondronat 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

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

Manustamisviis

Intravenoosseks manustamiseks.

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. Bondronat–infusioonilahuse kontsentrati manustatakse intravenoosse infusiooni teel. Peab olema ettevaatlik, et mitte manustada Bondronat infusioonilahuse kontsentrati arterisse või paravenoosselt, sest see võib põhjustada koekahjustust.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Luu- ja mineraalide ainevahetuse häiretega patsiendid

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

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

Anafülaktiline reaktsioon/šokk

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

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

Lõualuu osteonekroos

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

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

Kaasute riskifaktoritega patsientidel on enne Bondronat'iga ravi alustamist soovitatav teostada suuõõne ja hammaste uuring koos preventiivse raviga ning individuaalne kasu ja riski suhte hindamine.

Lõualuu osteonekroosi tekkeriski hindamisel tuleb arvesse võtta järgmisi riskifaktoreid:

- luuresorptsiooni inhibeeriva ravimi toime tugevus (risk on suurem tugeva toimega ravimite puhul), manustamistee (risk on suurem parenteraalse manustamise puhul) ning kumulatiivne annus;
- vähk, kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatiad, infektsioon), suitsetamine;

- samaaegne ravi: kortikosteroidid, kemoteraapia, angiogeneesi inhibiitorid, pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi;
- halb suuõhne hügieen, parodondi haigused, halvasti sobivad proteesid, anamneesis suu- või hambahaigus, invasiivsed hambaravi protseduurid (nt hamba ekstraktsioon).

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

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

Välimise kuulmekäigu osteonekroos

Bisfosfonaatide kasutamisel, peamiselt pikaajalise raviga seoses on kirjeldatud välimise kuulmekäigu osteonekroosi. Välimise kuulmekäigu osteonekroosi võimalikud riskifaktorid on steroidide kasutamine ja kemoteraapia ja/või paiksed riskitegurid nagu infektsioon või trauma. Välimise kuulmekäigu osteonekroosi võimalusega tuleb arvestada bisfosfonaate saavate patsientide puhul, kellel esinevad kõrvasümptomid, sealhulgas kroonilised kõrva põletikud.

Reieluu atüüpilised murrud

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohhanteersetest ja diafüüsi murrudest. 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 murrude 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 murrudest. Nagu atüüpiliste reieluumurrude 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).

Neerukahjustusega patsiendid

Kliinilistes uuringutes ei ole Bondronat'i pikaajalisel kasutamisel saadud viiteid neerufunktsiooni kahjustava toime kohta. Sellele vaatamata soovitatakse Bondronat-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 omavad abiained

Bondronat 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 maksa tsütokroom P450 süsteemi rottidel (vt lõik 5.2). Ibandroonhape eritub ainult renaalse sekretsiooni teel ega läbi biotransformatsiooni.

Bifosfonaatide manustamisel koos aminoglükosiididega on soovitatav ettevaatus, kuna mõlemad ained võivad vähendada kaltsiumi sisaldust seerumis pikaks ajaks. Tähelepanu tuleks pöörata ka samaaegse hüpomagneemia 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 Bondronat'i kasutada raseduse ajal.

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

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

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

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on loetletud kesksetest III faasi uuringutest (kasvajast tingitud hüperkaltseemia ravi: 311 patsienti raviti Bondronat'iga annuses 2 mg või 4 mg; luukahjustuste profülaktika rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel: 152 patsienti raviti Bondronat'iga 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 Bondronat'i intravenoossel manustamisel kirjeldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon	Tsüstiit, vaginiit, suuõõne kandidoos			
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata 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		Unehäired, ärevus, emotsionaalne labiilsus			
Närvisüsteemi häired	Peavalu, pearinglus, düsgeusia (maitsehäire)	Tserebrovaskulaarne häire, närvijuure kahjustus, amneesia, migreen, neuralgia, hüpertoonia, hüpersteesia, suuümbruse paresteesia, parosmia			
Silma kahjustused	Katarakt		Silmapõletik†**		
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kurtus			
Südame häired	Hisi kimbu sääre blokaad	Müokardi isheemia, kardiovaskulaarne häire, südamepekslemine			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Farüngiit	Kopsuturse, striidor			
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, oksendamine, düspepsia, seedetrakti valu, hambakahjustus	Gastroenteriit, gastriit, suuhaavandid, düsfaagia, huulepõletik			
Maksa ja sapiteede häired		Sapikivitõbi			

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahakahjustus, verevalum	Lööve, alopeetsia		Stevensi-Johnsoni sündroom†, multiformne erüteem†, bulloosne dermatiit†	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Osteoartriit, lihasvalu, liigesvalu, liigesekahjustus, luuvalu		Atüüpilised reieluu subtrohanteersed ja diafüüsi murrud†	Lõualuu osteonekroos†** Välise kuulmekäigu osteonekroos (bisfosfonaatide klassiefekt)†	Muude pikkade luude kui reieluu atüüpilised murrud
Neerude ja kuseteede häired		Uriinipeetus, neerutsüst			
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Vaagnapiirkonna valu			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik, gripilaadne haigus**, perifeersed tursed, asteenia, janu	Hüpotermia			
Uuringud	Gamma-GT taseme tõus, kreatiniinisalduse suurenemine	Vere alkaalse fosfataasi tõus, kaalulangus			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Vigastus, süstekoha valu			

** Vt lisainformatsiooni allpool

† Tuvastatud turuletulekujargse kasutamise käigus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpokaltseemia

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

Gripitaoline haigus

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

Lõualuu osteonekroos

Teatatud on lõualuu osteonekroosi juhtudest, valdavalt luuresorptsiooni inhibeerivaid ravimeid (nagu ibandronhappe) saanud vähihaigetel (vt lõik 4.4). Lõualuu osteonekroosi juhtudest on teatatud ibandronhappe turuletulekujargsel kasutamisel.

Atüüpilised subtrohanteerilised ja diafüseaalsete reieluumurrud

Kuigi patofüsioloogia ei ole kindlalt teada, viitavad epidemioloogiliste uuringute tõendid atüüpiliste subtrohanteeriliste ja diafüseaalsete reieluumurdude riski suurenemisele menopausijargse 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 kirjeldatud silmapõletiku (uveiidi, episkleriidi ja skleriidi) juhtusid. 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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

In vivo hoiab ibandroonhappe 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. Ibandroonhappe 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 korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis pärast adekvaatset vedelikravi $\geq 3,0$ mmol/l.

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

Uuritud patsientide ja kasutatud annuste puhul oli keskmine aeg normokaltseemia saavutamiseks 4...7 päeva. Keskmine aeg retsidiivi (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumi 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 Bondronat[®]. Rinnavähiga naispatsiendid, kellel esinesid radioloogiliste uuringutega kinnitatud luumetastaasid, randomiseeriti platseebogruppi (158 patsienti) või 6 mg Bondronat[®] 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 Bondronat 6 mg intravenoosne manustamine vähendas statistiliselt oluliselt SRE-de esinemist võrreldes platseeboga, hinnatuna ajaliselt kohandatud SMPR järgi ($p=0,004$). Bondronat 6 mg manustamisel oli ka SRE-de arv statistiliselt oluliselt väiksem ja SRE suhteline risk vähenes platseeboga võrreldes 40 % (suhteline risk 0,6; $p=0,003$). Efektiivsustulemused on toodud tabelis 2.

Tabel 2 Efektiivsustulemused (metastaatilise luuhaigusega rinnavähahaiged)

	Kõik skeletiga seotud tüsistused (SREs)		
	Platseebo n=158	Bondronat 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 Bondronat'i intravenoossel 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 Bondronat'iga ravitud patsientide seas oluliselt väiksem kui platseebo saajatel. Teisesed efektiivsustulemused on esitatud tabelis 3.

Tabel 3 Teisesed efektiivsustulemused (metastaatilise luuhaigusega rinnavähahaiged)

	Platseebo n=158	Bondronat 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

* Keskmine muutus algväärtusest kuni viimase hindamiseni.

Bondronat'i 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 Bondronat'i 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 vähahaigetel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min.

Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.2)

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Jaotumine

Pärast alget süsteemset imendumist seondub ibandronhape kiiresti luukoosse või väljutatakse uriiniga. Inimestel on terminaalne jaotusruumala vähemalt 90 l ja luukoosse jõudva annuse kogus arvutuslikult 40...50 % tsirkuleerivast annusest. Valkudega seondub inimeste vereplasmas

terapeutiliste kontsentratsioonide juures ligikaudu 87 % toimeainest ja seega ei ole koostoime teiste ravimitega seoses seundumiskohalt 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 intravenooset ja suukaudset manustamist. Süsteemset kuhjumist ei täheldatud, kui luumetastaasidega patsientidele manustati ibandroonhapet 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 kreatiini 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 ibandroonhape 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 kreatiini 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 (kreatiini kliirens ≥ 50 ja < 80 ml/min) patsientidel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka neerukahjustusega (kreatiini kliirens ≥ 30 ja < 50 ml/min) või raske neerukahjustusega (kreatiini 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)

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

Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.1)

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Mutageensus/kartsinogeensus:

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

Reproduktsoonitoksilisus:

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Äädikhape (99 %)
Naatriumatsetaat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

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

Bondronat'i ei tohi segada kaltsiumit sisaldavate lahustega.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

Pärast valmistamist: 24 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja enne valmistamist säilitamisel eritingimusi.

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

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/012/011
EU/1/96/012/012
EU/1/96/012/013

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. juuni 1996

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. juuni 2006

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 vastutavate tootjate nimi ja aadress

Infusioonilahuse kontsentraat

Atnahs Pharma Denmark ApS
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

Universal Farma, S.L.
C/ El Tejido
2 Azuqueca de Henares
19200 Guadalajara
Hispaania

Õhukese polümeerikattega tablett

IL CSM Clinical Supplies Management GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
Lörrach
Baden-Württemberg
79539, Saksamaa

Atnahs Pharma Denmark ApS
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

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 Raviameti 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 peab tagama lõualuu osteonekroosi kohta käiva patsiendi meelepeakaardi kasutuselevõtmise.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bondronat 2 mg infusioonilahuse kontsentraat
ibandroonhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 2 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).

3. ABIAINED

Naatriumatsetaat, naatriumkloriid, äädikhape ja süstevesi. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 vial

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/012/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heaks kiidetud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, 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)

Bondronat 2 mg infusioonilahuse kontsentraat
ibandroonhape
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bondronat 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ibandroonhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

28 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/012/009: 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/96/012/010: 84 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

bondronat 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Fooliumblister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bondronat 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ibandroonhape

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

Esmasp
Teisip
Kolmap
Neljap
Reede
Laup
Pühap

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bondronat 6 mg infusioonilahuse kontsentraat
ibandroonhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 6 mg ibandroonhapet (naatriummonohüdraadina).

3. ABIAINED

Naatriumatsetaat, naatriumkloriid, äädikhape ja süstevesi. Lisainformatsiooni saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal
5 viaali
10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/012/011: 1 viaal
EU/1/96/012/012: 5 viaali
EU/1/96/012/013: 10 viaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heaks kiidetud

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)

Bondronat 6 mg infusioonilahuse kontsentraat
ibandronhape
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Bondronat 2 mg infusioonilahuse kontsentraat ibandroonhape

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

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

Infolehe sisukord:

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

1. Mis ravim on Bondronat ja milleks seda kasutatakse

Bondronat sisaldab toimeainet ibandroonhape. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse bisfosfonaatideks.

Bondronat'i kasutatakse täiskasvanutel ja seda määratakse teile juhul, kui teil on rinnavähk, mis on levinud luudesse (nimetatakse „luumetastaasideks“).

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

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

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

2. Mida on vaja teada enne Bondronat'i manustamist

Teile ei tohi Bondronat'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 Bondronat'i manustamist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Bondronat

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

Rasedus ja imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Bondronat sisaldab alla 1 mmol naatriumit (23 mg) viaali kohta, st on olemuselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Bondronat'i manustatakse

Ravimi manustamine

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

Arst võib Bondronat'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 Bondronat'i teile manustatakse.

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

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

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel tuhandest)

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

Väga harv (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest tuhandest)

- valu või hellus suus või lõualuus. Need võivad olla tõsise lõualuuhaiguse (lõualuu nekroosi ehk kärbuse) varajased tunnused.
- kui teil tekib kõrvavalu, eritus kõrvast ja/või kõrvapõletik, pidage nõu oma arstiga. Need võivad olla kõrva luukahjustuse nähud.
- 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 kuni ühel inimesel kümnest)

- gripilaadsed sümptomid, sh palavik, külmavärinad ja vappekülm, ebamugavustunne, väsimus, luuvalu ning lihas- ja liigesvalu. Need sümptomid kaovad tavaliselt paari tunni või päeva jooksul. Kui mõni kõrvaltoime muutub murettekitavaks või kestab kauem kui paar päeva, rääkige sellest meditsiiniõele või arstile.
- kehatemperatuuri tõus
- mao- ja kõhuvalu, seedehäire, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus
- madal kaltsiumi- või fosfaadisisaldus veres
- muutused vereanalüüsid, nt gamma-GT või kreatiniinisalduse muutused
- südame rütmihäire, mida nimetatakse „Hisi kimbu sääre blokaadiks“
- luu- või lihasvalu
- peavalu, pearinglus või nõrkustunne
- janu, kurguvalu, maitsemuutused
- säärtede või labajalgade turse
- liigesvalu, liigesepõletik või muud liigeseprobleemid
- kõrvalkilpnäärme talitluse häired
- verevalumite teke
- infektsioonid
- silmahaigus, mida nimetatakse „kataraktiks“
- nahaprobleemid
- hammaste kahjustus

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

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

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

5. Kuidas Bondronat'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 märgitud selle kuu viimasele päevale.
- Pärast lahendamist püsivad infusioonilahuse omadused temperatuuril 2 C...8 °C (külmkapis) stabiilsena 24 tundi.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et lahus ei ole selge või sisaldab vöörosakesi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bondronat sisaldab

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

Kuidas Bondronat välja näeb ja pakendi sisu

Bondronat on värvitu, selge lahus. Bondronat'i pakendis on 1 vial (2 ml I tüüpi klaasist vial) bromobutüülkummist korgiga).

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

Tootja

Atnahs Pharma Denmark ApS
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

Või

Universal Farma, S.L.
C/ El Tejido
2 Azuqueca de Henares
19200 Guadalajara
Hispaania

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Annustamine: luukahjustuste ärahoidmine rinnavähi ja luumetastaasidega patsientidel

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 kestvaid infusiooni ei ole uuritud vähihaigetel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min.

Annustamine: kasvaja tingitud hüperkaltseemia ravi

Bondronat[®] ei tohib reeglina manustada ainult haiglas. Annuse määrab arst, pidades silmas järgmisi faktoreid.

Enne ravi Bondronat[®]iga peab patsient olema piisavalt rehidreeritud 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 efektiivseks annuseks 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:

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

Või

$$\text{Albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis (mg/dl)} = \frac{\text{Seerumi kaltsium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumiin (g/dl)}]}{1}$$

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. Keskmise aeg retsidiivi (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisalduse tõus seerumis uuesti üle 3 mmol/l) tekkeks oli annuste 2 mg ja 4 mg puhul 18...19 päeva. Keskmise aeg retsidiivi tekkeks annuse 6 mg juures oli 26 päeva.

Manustamisviis ja –tee

Bondronat 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 Bondronat infusioonilahuse kontsentrati segada ainult isotoonilise naatriumkloriidi lahusega või 5 % glükoosilahusega. Kaltsiumi sisaldavaid lahuseid ei tohi segada Bondronat 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 Bondronat’i säilitada“).

Bondronat infusioonilahuse kontsentrati manustatakse veeniinfusiooni teel.

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

Manustamise sagedus

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

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

Ravi kestus

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

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

Üleannustamine

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

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Bondronat 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid 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 või apteekriga
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

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

1. Mis ravim on Bondronat ja milleks seda kasutatakse

Bondronat sisaldab toimeainet ibandroonhape. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse bisfosfonaatideks.

Bondronat'i kasutatakse täiskasvanutel ja seda määratakse teile juhul, kui teil on rinnavähk, mis on levinud luudesse (nimetatakse „luumetastaasideks“).

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

Bondronat vähendab kaltsiumi väljavõtmist luudest. See aitab ära hoida luude nõrgemaks muutumist.

2. Mida on vaja teada enne Bondronat'i võtmist

Ärge võtke Bondronat'i:

- kui olete ibandroonhappe või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil esinevad probleemid söögitoruga, nagu söögitoru kitsenemus või neelamisraskus.
- kui te ei saa püsti seista või sirgelt istuda kuni ühe tunni (60 minuti) jooksul.
- 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 Bondronat'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

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

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

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

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

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

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 Bondronat'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

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

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

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Bondronat

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

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

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

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

Bondronat koos toidu ja joogiga

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

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

Rasedus ja imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Bondronat sisaldab laktoosi.

Kui arst on teile öelnud, et te talu või ei suuda seedida teatud suhkruid (nt kui teil on galaktoosi talumatus, Lappi laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäired), rääkige enne selle ravimi võtmist oma arstiga.

3. Kuidas Bondronat'i võtta

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

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

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

Ravimi võtmine

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

Selle vältimiseks saate teha järgmist:

- Võtke tablett sisse kohe pärast ärkamist ja enne päeva esimest söögi-joogikorda, teiste ravimite või toidulisandite võtmist.
- Võtke tablett sisse koos klaasitäie (ligikaudu 200 ml) veega. Tabletti tohib võtta ainult veega.
- Neelake tablett tervelt. Ärge närige, imege ega purustage tabletti. Ärge laske tabletil suus lahustuda.
- Pärast tableti võtmist oodake vähemalt 30 minutit. Seejärel võite esimest korda süüa ja juua ning võtta ravimeid või toidulisandeid.

- Jääge tableti võtmise ajaks ning järgneva tunniks (60 minutiks) püstiasendisse (istudes või seistes). Vastasel korral võib osa ravimist söögitorru tagasi liikuda.

Kui palju ravimit võtta

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

Kui te võtate Bondronat'i rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Bondronat'i võtta

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

Kui te lõpetate Bondronat'i võtmise

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest):

- iiveldus, kõrvetised ja ebamugavustunne neelamisel (söögitorupõletik).

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

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

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel tuhandest):

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

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

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

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- astmahoog.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest):

- kõhuvalu, seedehäired
- madal kaltsiumisisaldus veres
- nõrkus

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

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

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

5. Kuidas Bondronat´i säilitada

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bondronat sisaldab

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

Abiained on:

- tableti sisu: laktoosmonohüdraat, povidoon, mikrokristalne tselluloos, krospovidoon, puhastatud stearhape, kolloidne veevaba ränidioksiid.
- tableti kate: hüpromelloos, titaandioksiid (E 171), talk, makrogool 6000.

Kuidas Bondronat välja näeb ja pakendi sisu

Valget kuni kollakasvalget värvi piklikud õhukese polümeerikattega tabletid, millele on sisse pressitud märged L2/IT. Ravim on saadaval 28 ja 84 tabletti sisaldavate pakenditena. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

Tootja

IL CSM Clinical Supplies Management GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
Lörrach
Baden-Württemberg
79539, Saksamaa

Atnahs Pharma Denmark ApS
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Bondronat 6 mg infusioonilahuse kontsentraat ibandroonhape

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

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

Infolehe sisukord:

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

1. Mis ravim on Bondronat ja milleks seda kasutatakse

Bondronat sisaldab toimeainet ibandroonhape. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse bisfosfonaatideks.

Bondronat'i kasutatakse täiskasvanutel ja seda määratakse teile juhul, kui teil on rinnavähk, mis on levinud luudesse (nimetatakse „luumetastaasideks“).

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

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

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

2. Mida on vaja teada enne Bondronat'i manustamist

Teile ei tohi Bondronat'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 Bondronat'i manustamist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Bondronat

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

Rasedus ja imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Bondronat sisaldab alla 1 mmol naatriumit (23 mg) viaali kohta, st on olemuselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Bondronat'i manustatakse

Ravimi manustamine

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

Arst võib Bondronat'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 Bondronat'i teile manustatakse.

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

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

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel tuhandest)

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

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

- valu või hellus suus või lõualuus. Need võivad olla tõsise lõualuuhaiguse (lõualuu nekroosi ehk kärbuse) varajased tunnused.
- kui teil tekib kõrvavalu, eritus kõrvast ja/või kõrvapõletik, pidage nõu oma arstiga. Need võivad olla kõrva luukahjustuse nähud.
- 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 kuni ühel inimesel kümnest)

- gripilaadsed sümptomid, sh palavik, külmavärinad ja vappekülm, ebamugavustunne, väsimus, luuvalu ning lihas- ja liigesvalu. Need sümptomid kaovad tavaliselt paari tunni või päeva jooksul. Kui mõni kõrvaltoime muutub murettekitavaks või kestab kauem kui paar päeva, rääkige sellest meditsiiniõele või arstile.
- kehatemperatuuri tõus
- mao- ja kõhuvalu, seedehäire, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus
- madal kaltsiumi- või fosfaadisisaldus veres
- muutused vereanalüüsides, nt gamma-GT või kreatiniinisalduse muutused
- südame rütmihäire, mida nimetatakse „Hisi kimbu sääre blokaadiks“
- luu- või lihasvalu
- peavalu, pearinglus või nõrkustunne
- janu, kurguvalu, maitsemuutused
- säärtede või labajalgade turse
- liigesvalu, liigesepõletik või muud liigeseprobleemid
- kõrvalkilpnäärme talitluse häired
- verevalumite teke
- infektsioonid
- silmahaigus, mida nimetatakse „kataraktiks“
- nahaprobleemid
- hammaste kahjustus

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

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

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

5. Kuidas Bondronat´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 märgitud selle kuu viimasele päevale.
- Pärast lahendamist püsivad infusioonilahuse omadused temperatuuril 2 C...8 °C (külmkapis) stabiilsena 24 tundi.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et lahus ei ole selge või sisaldab vöörosakesi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bondronat sisaldab

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

Kuidas Bondronat välja näeb ja pakendi sisu

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

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

Tootja

Atnahs Pharma Denmark ApS
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Taani

Või

Universal Farma, S.L.
C/ El Tejido
2 Azuqueca de Henares
19200 Guadalajara
Hispaania

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

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 kestvate infusioonide ei ole uuritud vähihaigetel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min.

Annustamine: kasvaja tingitud hüperkaltseemia ravi

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

Enne ravi Bondronat'iga peab patsient olema piisavalt rehydreeritud 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 efektiivseks annuseks 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:

$$\text{Albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis (mmol/l)} = \frac{\text{Seerumi kaltsium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumiin (g/l)}] + 0,8}{1}$$

Või

$$\text{Albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisaldus seerumis (mg/dl)} = \frac{\text{Seerumi kaltsium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumiin (g/dl)}]}{1}$$

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. Keskmise aeg retsidiivi (albumiini järgi korrigeeritud kaltsiumisisalduse tõus seerumis uuesti üle 3 mmol/l) tekkeks oli annuste 2 mg ja 4 mg puhul 18...19 päeva. Keskmise aeg retsidiivi tekkeks annuse 6 mg juures oli 26 päeva.

Manustamisviis ja –tee

Bondronat 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 Bondronat infusioonilahuse kontsentrati segada ainult isotoonilise naatriumkloriidi lahusega või 5 % glükoosilahusega. Kaltsiumi sisaldavaid lahuseid ei tohi segada Bondronat 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 Bondronat’i säilitada“).

Bondronat infusioonilahuse kontsentrati manustatakse veeniinfusiooni teel.

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

Manustamise sagedus

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

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

Ravi kestus

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

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

Üleannustamine

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

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