

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bondronat 2 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.  
Kirkas, väritön liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Bondronat on tarkoitettu aikuisille

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

Bondronat-hoitoa saaville potilaille pitää antaa pakkausseloste ja potilaskortti.

Hoitavan lääkärin tulee olla perehtynyt syövän hoitoon.

#### Annostus

*Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilaille, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja*

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

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

#### Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoito

Ennen Bondronat-hoitoa potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella. Hyperkalsemian vaikeusaste ja kasvaintyyppi on huomioitava. Potilaille, joilla on osteolyttisiä luumetastaaseja, riittää yleensä pienempi annos kuin potilaille, joilla on humoraalinen hyperkalsemia. Useimmille potilaille, joilla on vakava hyperkalsemia (albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus  $\geq 3$  mmol/l tai  $\geq 12$  mg/dl), 4 mg:n kerta-annos on riittävä. Keskipainoisessa hyperkalsemiassa (albumiinipitoisuudella korjattu seerumin

kalsiumpitoisuus < 3 mmol/l tai < 12 mg/dl) 2 mg on tehokas annos. Suurin kliinisissä tutkimuksissa käytetty annos on ollut 6 mg, mutta teho ei enää lisäännny tällä annoksella.

\* Huom! Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus lasketaan seuraavasti:

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

**Tai**

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

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

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

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

Bondronat-infuusio annostellaan laskimoon 2 tunnin aikana.

#### Erityispotilasryhmät

##### Maksan vajaatoiminta

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

##### Munuaisten vajaatoiminta

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

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

<sup>1</sup> 0,9 % natriumkloridiliuos tai 5 % glukoosiliuos

<sup>2</sup> Annostelu joka kolmas tai neljäs viikko

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

##### Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

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

### *Pediatriset potilaat*

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

### Antotapa

Laskimoon.

Injektiopullon sisältöä käsitellään seuraavalla tavalla:

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

Ampulli on tarkoitettu kertakäyttöön. Vain kirkasta ja partikkelitonta liuosta saa käyttää. Bondronat-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, annetaan infuusiona laskimoon. Bondronat-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, antamista valtimoon tai laskimonviereiseen kudokseen on varottava, koska se voi aiheuttaa kudonvaurion.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Hypokalsemia.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Luu- ja mineraaliaineenvaihdintahäiriöt

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

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

#### Anafylaktinen reaktio/sokki

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

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

#### Leukaluun osteonekroosi

Bondronat-valmistetta syöpätautien hoitoon saavilla potilailla on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen hyvin harvoin leukaluun osteonekroosia (ks. kohta 4.8).

Jos potilaan suussa on parantumattomia avoimia pehmytkudosvaurioita, hoidon tai uuden hoitojakson aloittamista pitää siirtää myöhemmäksi.

Jos potilaalla on samanaikaisia riskitekijöitä, ennen Bondronat-hoidon aloittamista suositellaan hammastarkastusta ja ehkäisevää hammashoitoa sekä yksilöllistä hyöty–riski-arviota.

Leukaluun osteonekroosin kehittymisen riskin arvioinnissa pitää ottaa huomioon seuraavat riskitekijät:

- luun resorptiota estävän lääkevalmisteen teho (riski on suurempi erittäin tehokkaiden yhdisteiden käytössä), antoreitti (riski on suurempi parenteraalisen annon yhteydessä) ja luun resorptioon vaikuttavan hoidon kumulatiivinen annos
- syöpä, muut samanaikaiset sairaudet (esim. anemia, veren hyytymishäiriöt, infektiot), tupakointi

- muu samanaikainen hoito: kortikosteroidit, solunsalpaajahoito, angiogeenin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito
- huono suuhygienia, periodontaaliset sairaudet, huonosti sopivat hammasproteesit, aiemmat hammassairaudet, invasiiviset hammastoimenpiteet, esim. hampaanpoisto.

Potilaita pitää kehottaa huolehtimaan hyvästä suuhygieniasta, käymään hammastarkastuksissa säännöllisesti ja ilmoittamaan heti Bondronat-hoidon aikana suussa havaitsemistaan oireista, kuten hampaan liikkumisesta, kivusta tai turpoamisesta, eritevuodosta tai haavaumista, jotka eivät parane. Invasiivisia hammastoimenpiteitä tulee tehdä hoidon aikana vain tarkan harkinnan jälkeen ja niiden tekemistä juuri ennen Bondronat-valmisteen antamista tai pian sen jälkeen pitää välttää.

Jos potilaalle kehittyy leukaluun osteonekroosi, potilaan hoitosuunnitelma pitää tehdä hoitavan lääkärin ja leukaluun osteonekroosin hoitoon perehtyneen hammaslääkärin tai suukirurgin tiiviissä yhteistyössä. Bondronat-hoidon keskeyttämistä tilapäisesti pitää harkita, kunnes leukaluun osteonekroosi paranee ja jos mahdollista, kunnes siihen liittyviä riskitekijöitä on saatu vähennettyä.

#### Korvakäytävän osteonekroosi

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

#### Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisurumurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu.

Potilailla, joilla epäillään epätavallista reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämiss päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon.

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätavallisen murtuman varalta (ks. kohta 4.8).

#### Epätavalliset muiden pitkien luiden murtumat

Epätavallisia muiden pitkien luiden, kuten kyynärluun ja sääriluun, murtumia on myös raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista hoitoa. Epätavallisten reisiluun murtumien tavoin näitä murtumia tapahtuu hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, ja jotkut potilaat voivat kokea prodromaalista kipua ennen niiden muuttumista täydellisiksi murtumiksi. Kyynärluun murtumissa tämä voi liittyä toistuvaan kävelyn apuvälineiden käytön aiheuttamaan rasisurkuormaan (ks. kohta 4.8).

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

### Maksan vajaatoiminta

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

### Sydämen vajaatoiminta

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

### Yliherkkyys muille bisfosfonaateille

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

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Bondronat on olennaisesti natriumiton.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin sekä raportoitujen haittavaikutusten perusteella Bondronatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Tiivistelmä turvallisuustiedoista

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

Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoitoon on yleisimmin liittynyt ruumiinlämmön kohoamista. Seerumin kalsiumpitoisuuden laskua alle normaalitason (hypokalsemia) on havaittu satunnaisesti.

Useimmissa tapauksissa mitään hoitoa ei ole tarvittu, ja oireet ovat hävinneet muutamassa tunnissa tai päivässä.

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

#### Taulukoitu haittavaikutusluettelo

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

Alla luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1 Haittavaikutukset, joita raportoitiin annettaessa Bondronatia laskimoon**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Infektiot</b>	Infektio	Kystiitti, vaginiitti, suun kandidoosi			
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet</b>		Hyvänlaatuisen ihokasvain			
<b>Veri ja imukudos</b>		Anemia, veren dyskrasia			
<b>Immuunijärjestelmä</b>				Yliherkkyys†, bronkospasmi†, angioedeema†, anafylaktinen reaktio/sokki*†	Astman paheneminen
<b>Umpieritys</b>	Lisäkilpirauhasen häiriö				
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hypokalsemia**	Hypofosfatemia			
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Unihäiriöt, ahdistuneisuus, tunnetilojen ailahtelevuus			
<b>Hermosto</b>	Päänsärky, huimaus, makuaistin häiriö (makuaistin vääristyminen)	Aivoverenkiertohäiriö, hermojuuri-vaurio, muistamattomuus, migreeni, hermosärky, hypertonia, hyperestesia, parestesiat suun			

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tunte- maton</b>
		ympärillä, parosmia			
<b>Silmät</b>	Kaihi		Silmä- tulehdus †**		
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>		Kuurous			
<b>Sydän</b>	Haarakatkos	Sydänlihaksen iskemia, sydämen ja verisuoniston häiriö, sydämentykytys			
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Nielutulehdus	Keuhkoedeema, hengityksen vinkuminen			
<b>Ruoansulatus- elimistö</b>	Ripuli, oksentelu, dyspepsia, maha-suolikanavan kipu, hampaisiin liittyvä häiriö	Gastroenteriitti, gastriitti, suun haavaumat, nielemishäiriö, huulitulehdus			
<b>Maksa ja sappi</b>		Sappikivitauti			
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Ihoon liittyvä häiriö, ekkymoosit	Ihottuma, alopecia		Stevens-Johnsonin oireyhtymä†, erythema multiforme†, rakkulainen dermatiitti†	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Nivelrikko, lihassärky, nivelsärky, niveliin liittyvä häiriö, luustokipu		Epätyypilliset subtrokanteriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat†	Leukaluun osteonekroosi †** Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) †	Epätyypilliset muiden pitkien luiden kuin reisiluun murtumat
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Virtsauampi, munuaiskysta			
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>		Lantioalueen kipu			



<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinaisen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tunte-maton</b>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Kuume, influenssan tapainen sairaus**, raajojen turvotus, astenia, jano	Alilämpö			
<b>Tutkimukset</b>	Gamma-GT suurentunut, kreatiniini-pitoisuus suurentunut	Veren alkalisin fosfataasin pitoisuus suurentunut, painon lasku			
<b>Vammat ja myrkytykset</b>		Vamma, kipu injektiokohdassa			

\*\* Katso lisätietoa alla

† Havaittu markkinoilletulon jälkeen.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Hypokalsemia

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

#### Influenssan kaltainen sairaus

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

#### Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroositapauksia on raportoitu lähinnä syöpäpotilailla, jotka käyttävät luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten ibandronihappoa (ks. kohta 4.4.) Leukaluun osteonekroositapaukset on raportoitu ibandronihapon markkinoille tulon jälkeen.

#### Epätavalliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat

Vaikka patofysiologia on epävarma, epidemiologisten tutkimusten näyttö viittaa siihen, että epätavallisten subtrokanteeristen ja diafyseaalisten reisiluun murtumien riski suurenee pitkäaikaisessa postmenopausaalisen osteoporoosin bisfosfonaattihoidossa erityisesti 3–5 vuoden käytön jälkeen. Epätavallisten pitkien luiden subtrokanteeristen ja diafyseaalisten murtumien absoluuttinen riski (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) pysyy erittäin pienenä.

#### Silmätulehdus

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

#### Anafylaktinen reaktio/sokki

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## **4.9 Yliannostus**

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Ibandronihappo estää suk rauhastoiminnan lakkauttamisen, retinoidien käytön sekä kasvainten tai kasvainuutteiden käytön kautta kokeellisesti aiheutetun luun tuhoutumisen *in vivo*. Luun endogeenisen resorptio estyminen on osoitettu myös kineettisissä <sup>45</sup>Ca-tutkimuksissa ja tutkimuksissa, joissa on seurattu luustoon kiinnittyneen radioaktiivisen tetrasyklidin vapautumista.

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

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

#### Kliiniset tutkimukset kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoidossa

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

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

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

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

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

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

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

*Primaariset vastemuuttajat tehon arvioinnissa*

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

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

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

**Taulukko 2 Tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpäpotilaat, joilla luustometastasointia)**

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

*Sekundaariset vastemuuttajat tehon arvioinnissa*

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

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

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

\* Muutos (keskiarvo) lähtötilanteen ja viimeisen arviointikerran välillä.

Bondronat-hoitoa saaneilla potilailla luun resorption merkkiaineiden (pyridinoliini ja deoksyriidinoliini) pitoisuudet virtsassa laskivat tilastollisesti merkitsevästi plaseboon verrattuna.

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

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

*Pediatriiset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)*

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

### *Jakautuminen*

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

### *Biotransformaatio*

Ibandronihapon ei ole havaittu metaboloituvan eläinten eikä ihmisen elimistössä.

### *Eliminaatio*

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

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

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

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### *Sukupuoli*

Ibandronihapon biologinen hyötyosuus ja farmakokinetiikka ovat samanlaisia miehillä ja naisilla.

#### *Rotu*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Eriasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa ibandronihapolle altistuminen on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan (CLcr). Vaikeaa (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 21,2 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien koehenkilöiden annossovitettu keskimääräinen AUC<sub>0-24</sub> kasvoi 110 % potilailla verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin. Kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa WP18551 yksittäisen laskimoon annetun 6 mg annoksen jälkeen (15 minuutin infuusio), keskimääräinen AUC<sub>0-24</sub> kasvoi 14 % potilailla, joilla oli lievä (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 68,1 ml/min) ja 86 % potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 41,2 ml/min) verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 120 ml/min). Keskimääräinen C<sub>max</sub> ei noussut potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, ja se kasvoi 12 % potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Lievää (CLcr  $\geq$  50 ja  $<$  80 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Keski vaikeaa (CLcr  $\geq$  30 ja  $<$  50 ml/min) tai vaikeaa (CLcr  $<$  30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, on noudatettava seuraavia suosituksia luustoon liittyvien tapahtumien estossa (ks. kohta 4.2).

#### *Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)*

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

#### *Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)*

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

#### *Pediatriset potilaat (ks. kohta 4.2 ja 5.1)*

Bondronatin käytöstä ei ole tietoja alle 18-vuotiailla potilailla.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

#### *Mutageenisuus/karsinogeenisuus*

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

### *Lisääntymistoksisuus*

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Etikkahappo (99 %)  
Natriumasetaatti  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

Bondronatia ei pidä sekoittaa kalsiumpitoisiin liuoksiin.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.  
Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: 24 tuntia.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita ennen käyttövalmiiksi saattamista.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: Säilytä 2–8 °C:ssa (jääkaapissa).

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

Bondronatia on saatavana 1 injektiopullon pakkauksissa (tyypin I lasista valmistettu 2 ml:n injektiopullo, jossa bromobutylikumisuljin).

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

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

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/012/004

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.6.1996

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.6.2006

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bondronat 50 mg kalvopäällysteinen tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää ibandronihappoa natriummonohydraattina vastaten 50 mg ibandronihappoa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Sisältää laktoosimonohydraattia vastaten 88,1 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valkoisia tai melkein valkoisia, pitkänomaisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa merkintä ”L2” toisella puolella ja ”IT” toisella.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoitavan lääkärin tulee olla perehtynyt syövän hoitoon.

#### Annostus

Suosittelun annos on yksi 50 mg kalvopäällysteinen tabletti vuorokaudessa.

#### Erityispopulaatioryhmät

##### *Maksan vajaatoiminta*

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

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

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

##### *Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)*

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



### *Pediatriset potilaat*

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

### Antotapa

Suun kautta.

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

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Luu- ja mineraaliaineenvaihdintahäiriöt

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

#### Ruoansulatuselimistön ärsytys

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

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

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

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

#### Asetyyლისისიყილიჰიპო და ტუღდუსკიპულააკეეტი

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

#### Leukaluun osteonekroosi

Bondronat-valmistetta syöpätautien hoitoon saavilla potilailla on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen hyvin harvoin leukaluun osteonekroosia (ks. kohta 4.8).

Jos potilaan suussa on parantumattomia avoimia pehmytkudosvaurioita, hoidon tai uuden hoitokson aloittamista pitää siirtää myöhemmäksi.

Jos potilaalla on samanaikaisia riskitekijöitä, ennen Bondronat-hoidon aloittamista suositellaan hammastarkastusta ja ehkäisevää hammashoitoa sekä yksilöllistä hyöty–riski–arviota.

Leukaluun osteonekroosin kehittymisen riskin arvioinnissa pitää ottaa huomioon seuraavat riskitekijät:

- luun resorptiota estävän lääkevalmisteen teho (riski on suurempi erittäin tehokkaiden yhdisteiden käytössä), antoreitti (riski on suurempi parenteraalisen annon yhteydessä) ja luun resorptioon vaikuttavan hoidon kumulatiivinen annos
- syöpä, muut samanaikaiset sairaudet (esim. anemia, veren hyytymishäiriöt, infektiot), tupakointi
- muu samanaikainen hoito: kortikosteroidit, solunsalpaajahoido, angiogeneesin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito
- huono suuhygienia, periodontaaliset sairaudet, huonosti sopivat hammasproteesit, aiemmat hammassairaudet, invasiiviset hammastoimenpiteet, esim. hampaanpoisto.

Potilaita pitää kehottaa huolehtimaan hyvästä suuhygieniasta, käymään hammastarkastuksissa säännöllisesti ja ilmoittamaan heti Bondronat-hoidon aikana suussa havaitsemistaan oireista, kuten hampaan liikkumisesta, kivusta tai turpoamisesta, eritevuodosta tai haavaumista, jotka eivät parane. Invasiivisia hammastoimenpiteitä tulee tehdä hoidon aikana vain tarkan harkinnan jälkeen ja niiden tekemistä juuri ennen Bondronat-valmisteen antamista tai pian sen jälkeen pitää välttää.

Jos potilaalle kehitty leukaluun osteonekroosi, potilaan hoitosuunnitelma pitää tehdä hoitavan lääkärin ja leukaluun osteonekroosin hoitoon perehtyneen hammaslääkärin tai suukirurgin tiiviissä yhteistyössä. Bondronat-hoidon keskeyttämistä tilapäisesti pitää harkita, kunnes leukaluun osteonekroosi paranee ja jos mahdollista, kunnes siihen liittyviä riskitekijöitä on saatu vähennettyä.

#### Korvakäytävän osteonekroosi

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

#### Epätyypilliset reisiluun murtumat

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

bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämispäätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon.

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätäydellisen murtuman varalta (ks. kohta 4.8).

#### Epätyypilliset muiden pitkien luiden murtumat

Epätyypillisiä muiden pitkien luiden, kuten kyynärluun ja sääriluun, murtumia on myös raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista hoitoa. Epätyypillisten reisiluun murtumien tavoin näitä murtumia tapahtuu hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, ja jotkut potilaat voivat kokea prodromaalista kipua ennen niiden muuttumista täydellisiksi murtumiksi. Kyynärluun murtumissa tämä voi liittyä toistuvaan kävelyn apuvälineiden käytön aiheuttamaan rasituskuormaan (ks. kohta 4.8).

#### Munuaisten toiminta

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

#### Harvinainen perinnöllinen sairaus

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

#### Yliherkkyys muille bisfosfonaateille

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Lääkevalmiste–ruoka-yhteisvaikutus

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

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

#### Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

H2-salpaajat tai muut mahalaukun pH:ta nostavat lääkevalmisteet

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

#### Asetyylisalisyylihappo ja tulehduskipulääkkeet

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

#### Aminoglykosidit

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

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

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

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin sekä raportoitujen haittavaikutusten perusteella Bondronatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Tiivistelmä turvallisuustiedoista

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

#### Taulukoitu haittavaikutusluettelo

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

Alla luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1 Haittavaikutukset, joita raportoitiin annettaessa Bondronatia suun kautta**

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinaisen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
<b>Veri ja imukudos</b>		Anemia			
<b>Immuunijärjestelmä</b>				Yliherkkyys†, bronkospasmi†, angioedeema†, anafylaktinen reaktio/sokki*†	Astman paheneminen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hypokalsemia**				
<b>Hermosto</b>		Parestesiat, makuaistin häiriö (makuaistin vääristyminen)			
<b>Silmät</b>			Silmätulehdus †**		
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Ruokatorvitulehdus, vatsakipu, dyspepsia, pahoinvointi	Verenvuoto, pohjukaissuolihaava, gastriitti, nielemishäiriöt, suun kuivuminen			
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Kutina		Stevens-Johnsonin oireyhtymä†, erythema multiforme†, rakkulainen dermatiitti†	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Epätyypilliset subtrokanteriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat†	Leukaluun osteonekroosi †** Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) †	Epätyypilliset muiden pitkien luiden kuin reisiluun murtumat
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Atsotemia (uremia)			
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Astenia	Rintakipu, influenssan kaltainen sairaus, huonovointisuus, kipu			
<b>Tutkimukset</b>		Veren suurentunut lisäkilpirauhashormonipitoisuus			

\*\* Katso lisätietoa alla

† Havaittu markkinoilletulon jälkeen.

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### Hypokalsemia

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

### Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroositapauksia on raportoitu lähinnä syöpäpotilailla, jotka käyttävät luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten ibandronihappoa (ks. kohta 4.4.) Leukaluun osteonekroositapaukset on raportoitu ibandronihapon markkinoille tulon jälkeen.

### Epätavalliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat

Vaikka patofysiologia on epävarma, epidemiologisten tutkimusten näyttö viittaa siihen, että epätavallisten subtrokanteeristen ja diafyseaalisten reisiluun murtumien riski suurenee pitkäaikaisessa postmenopausaalisen osteoporoosin bisfosfonaattihoidossa erityisesti 3–5 vuoden käytön jälkeen. Epätavallisten pitkien luiden subtrokanteeristen ja diafyseaalisten murtumien absoluuttinen riski (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) pysyy erittäin pienenä.

### Silmätulehdus

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

### Anafylaktinen reaktio/sokki

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## **4.9 Yliannostus**

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

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

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

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

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

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

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

#### *Primaariset vastemuuttajat tehon arvioinnissa*

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

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

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

#### **Taulukko 2 Tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpäpotilaat, joilla luustometastasointia)**

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

#### *Sekundaariset vastemuuttajat tehon arvioinnissa*

Luukipua mittaava pisteluku parani 50 mg:n Bondronat-annoksella tilastollisesti merkitsevästi plaseboon verrattuna. Kipu pysyi johdonmukaisesti lähtötason alapuolella koko tutkimuksen ajan, ja siihen liittyi merkitsevästi vähäisempi kipulääkkeiden käyttö plaseboryhmään verrattuna. Elämänlaatu ja WHO:n suorituskykyluokituksen tulokset heikkenivät merkitsevästi vähemmän Bondronat-hoitoa kuin plaseboa saaneiden potilaiden ryhmässä. Luun resorption merkkiaineen, CTx:n (tyypin I

kollageenista vapautuva C-terminaalinen telopeptidi), pitoisuus virtsassa oli Bondronat-ryhmässä merkitsevästi pienempi kuin plaseboryhmässä. Tämä virtsan CTx-pitoisuuden pieneneminen korreloi merkitsevästi primaariseen vastemuuttuun, SMPR-lukuun (Kendall-tau-b;  $p < 0,001$ ). Taulukossa 3 on tiivistelmä sekundaarisista tehoa kuvaavista tuloksista.

**Taulukko 3 Sekundaariset tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpöpotilaat, joilla luustometastasointia)**

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

\* Muutos (keskiarvo) lähtötilanteen ja viimeisen arviointikerran välillä.

\*\* Muutos (mediaani) lähtötilanteen ja viimeisen arviointikerran välillä.

*Pediatriiset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)*

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen*

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

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

### *Jakautuminen*

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

### *Biotransformaatio*

Ibandronihapon ei ole havaittu metaboloituvan eläinten eikä ihmisen elimistössä.

### *Eliminaatio*

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



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

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

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

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### *Sukupuoli*

Ibandronihapon biologinen hyötyosuus ja farmakokinetiikka ovat samanlaisia miehillä ja naisilla.

#### *Rotu*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)*

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

#### *Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)*

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

#### *Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.1)*

Bondronatin käytöstä ei ole tietoja alle 18-vuotiailla potilailla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

#### *Mutageenisuus/karsinogeenisuus*

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

#### *Lisääntymistoksisuus*

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin:*

Laktoosimonohydraatti  
Povidoni  
Mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni  
Steariinihappo  
Vedetön kolloidinen piidioksidi

#### *Tabletin päällyste:*

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki  
Makrogoli 6000

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Bondronat 50 mg:n kalvopäällysteiset tabletit on pakattu 7 tabletin läpipainolevyihin (alumiini). Pakkauskoot: 28 tai 84 tablettia. Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

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

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/012/009  
EU/1/96/012/010

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. kesäkuuta 1996

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. kesäkuuta 2006

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bondronat 6 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.  
Kirkas, väritön liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Bondronat on tarkoitettu aikuisille

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

Bondronat-hoitoa saaville potilaille pitää antaa pakkausseloste ja potilaskortti.

Hoitavan lääkärin tulee olla perehtynyt syövän hoitoon

#### Annostus

*Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilaille, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja*

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

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

#### Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoito

Ennen Bondronat-hoitoa potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella. Hyperkalsemian vaikeusaste ja kasvaintyyppi on huomioitava. Potilaille, joilla on osteolyttisiä luumetastaaseja, riittää yleensä pienempi annos kuin potilaille, joilla on humoraalinen hyperkalsemia. Useimmille potilaille, joilla on vakava hyperkalsemia (albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus  $\geq 3$  mmol/l tai  $\geq 12$  mg/dl), 4 mg:n kerta-annos on riittävä. Keskipainoisessa hyperkalsemiassa (albumiinipitoisuudella korjattu seerumin

kalsiumpitoisuus < 3 mmol/l tai < 12 mg/dl) 2 mg on tehokas annos. Suurin kliinisissä tutkimuksissa käytetty annos on ollut 6 mg, mutta teho ei enää lisäännä tällä annoksella.

\* Huom! Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus lasketaan seuraavasti:

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

**Tai**

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

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

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

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

Bondronat-infuusio annostellaan laskimoon 2 tunnin aikana.

#### Erityispotilasryhmät

##### *Maksan vajaatoiminta*

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

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

<sup>1</sup> 0,9 % natriumkloridiliuos tai 5 % glukoosiliuos

<sup>2</sup> Annostelu joka kolmas tai neljäs viikko

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

##### *Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)*

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

### *Pediatriset potilaat*

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

### Antotapa

Laskimoon

Injektiopullon sisältöä käsitellään seuraavalla tavalla:

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

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

Bondronat-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, annetaan infuusiona laskimoon.

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Hypokalsemia.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Luu- ja mineraaliaineenvaihdunta

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

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

#### *Anafylaktinen reaktio/sokki*

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

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

#### Leukaluun osteonekroosi

Bondronat-valmistetta syöpätautien hoitoon saavilla potilailla on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen hyvin harvoin leukaluun osteonekroosia (ks. kohta 4.8).

Jos potilaan suussa on parantumattomia avoimia pehmytkudosvaurioita, hoidon tai uuden hoitojakson aloittamista pitää siirtää myöhemmäksi.

Jos potilaalla on samanaikaisia riskitekijöitä, ennen Bondronat-hoidon aloittamista suositellaan hammastarkastusta ja ehkäisevää hammashoitoa sekä yksilöllistä hyöty–riski-arviota.

Leukaluun osteonekroosin kehittymisen riskin arvioinnissa pitää ottaa huomioon seuraavat riskitekijät:

- luun resorptiota estävän lääkevalmisteen teho (riski on suurempi erittäin tehokkaiden yhdisteiden käytössä), antoreitti (riski on suurempi parenteraalisen annon yhteydessä) ja luun resorptioon vaikuttavan hoidon kumulatiivinen annos
- syöpä, muut samanaikaiset sairaudet (esim. anemia, veren hyytymishäiriöt, infektiot), tupakointi

- muu samanaikainen hoito: kortikosteroidit, solunsalpaajahoito, angiogeenin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito
- huono suuhygienia, periodontaaliset sairaudet, huonosti sopivat hammasproteesit, aiemmat hammassairaudet, invasiiviset hammastoimenpiteet, esim. hampaanpoisto.

Potilaita pitää kehottaa huolehtimaan hyvästä suuhygieniasta, käymään hammastarkastuksissa säännöllisesti ja ilmoittamaan heti Bondronat-hoidon aikana suussa havaitsemistaan oireista, kuten hampaan liikkumisesta, kivusta tai turpoamisesta, eritevuodosta tai haavaumista, jotka eivät parane. Invasiivisia hammastoimenpiteitä tulee tehdä hoidon aikana vain tarkan harkinnan jälkeen ja niiden tekemistä juuri ennen Bondronat-valmisteen antamista tai pian sen jälkeen pitää välttää.

Jos potilaalle kehittyy leukaluun osteonekroosi, potilaan hoitosuunnitelma pitää tehdä hoitavan lääkärin ja leukaluun osteonekroosin hoitoon perehtyneen hammaslääkärin tai suukirurgin tiiviissä yhteistyössä. Bondronat-hoidon keskeyttämistä tilapäisesti pitää harkita, kunnes leukaluun osteonekroosi paranee ja jos mahdollista, kunnes siihen liittyviä riskitekijöitä on saatu vähennettyä.

#### Korvakäytävän osteonekroosi

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

#### Epätyypilliset reisiluun murtumat

Epätyypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisitusmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu.

Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämisspäätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon.

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätäydellisen murtuman varalta (ks. kohta 4.8).

#### Epätyypilliset muiden pitkien luiden murtumat

Epätyypillisiä muiden pitkien luiden, kuten kyynärluun ja sääriluun, murtumia on myös raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista hoitoa. Epätyypillisten reisiluun murtumien tavoin näitä murtumia tapahtuu hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, ja jotkut potilaat voivat kokea prodromaalista kipua ennen niiden muuttumista täydellisiksi murtumiksi. Kyynärluun murtumissa tämä voi liittyä toistuvaan kävelyn apuvälineiden käytön aiheuttamaan rasisituskuormaan (ks. kohta 4.8).

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

### Maksan vajaatoiminta

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

### Sydämen vajaatoiminta

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

### Yliherkkyys muille bisfosfonaateille

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

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Bondronat on olennaisesti natriumiton.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin sekä raportoitujen haittavaikutusten perusteella Bondronatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Tiivistelmä turvallisuustiedoista

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

Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoitoon on yleisimmin liittynyt ruumiinlämmön kohoamista. Seerumin kalsiumpitoisuuden laskua alle normaalitason (hypokalsemia) on havaittu satunnaisesti.



Useimmissa tapauksissa mitään hoitoa ei ole tarvittu, ja oireet ovat hävinneet muutamassa tunnissa tai päivässä.

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

#### Taulukoitu haittavaikutusluettelo

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

Alla luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1 Haittavaikutukset, joita raportoitiin annettaessa Bondronatia laskimoon**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Infektiot</b>	Infektio	Kystiitti, vaginiitti, suun kandidoosi			
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet</b>		Hyvänlaatuinen ihokasvain			
<b>Veri ja imukudos</b>		Anemia, veren dyskrasia			
<b>Immuunijärjestelmä</b>				Yliherkkyys†, bronko-spasmi†, angioedeema†, anafylaktinen reaktio/sokki* †	Astman paheneminen
<b>Umpieritys</b>	Lisäkilpirauhasen häiriö				
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hypokalsemia **	Hypofosfatemia			
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Unihäiriöt, ahdistuneisuus, tunnetilojen ailahtelevuus			
<b>Hermosto</b>	Päänsärky, huimaus, makuaistin häiriö (makuisatin vääristyminen)	Aivoverenkiertohäiriö, hermojuuri-vaurio, muistamattomuus, migreeni, hermosärky, hypertonia, hyperestesia, parestesiat suun ympärillä, parosmia			
<b>Silmät</b>	Kaihi		Silmätulehdus †**		
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>		Kuurous			

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Sydän</b>	Haarakatkos	Sydänlihaksen iskemia, sydämen ja verisuoniston häiriö, sydämen-tykytys			
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Nielutulehdus	Keuhkoedeema, hengityksen vinkuminen			
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Ripuli, oksentelu, dyspepsia, maha-suolikanavan kipu, hampaisiin liittyvä häiriö	Gastroenteriitti, gastriitti, suun haavaumat, nielemishäiriö, huulitulehdus			
<b>Maksa ja sappi</b>		Sappikivitauti			
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	Ihoon liittyvä häiriö, ekkymoosit	Ihottuma, alopesia		Stevens-Johnsonin oireyhtymä†, erythema multiforme†, rakkulainen dermatiitti†	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Nivelrikko, lihassärky, nivelsärky, niveliin liittyvä häiriö, luustokipu		Epätyypilliset subtrokanteriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat †	Leukaluun osteonekroosi †** Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) †	Epätyypilliset muiden pitkien luiden kuin reisiluun murtumat
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Virtsauampi, munuaiskysta			
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>		Lantioalueen kipu			
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Kuume, influenssan tapainen sairaus**, raajojen turvotus, astenia, jano	Alilämpö			

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Tutkimukset	Gamma-GT suurentunut, kreatiniini-pitoisuus suurentunut	Veren alkalisen fosfataasin pitoisuus suurentunut, painon lasku			
Vammat ja myrkytykset		Vamma, kipu injektio-kohdassa			

\*\* Katso lisätietoa alla

† Havaittu markkinoilletulon jälkeen.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Hypokalsemia

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

#### Influenssan kaltainen sairaus

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

#### Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroositapauksia on raportoitu lähinnä syöpäpotilailla, jotka käyttävät luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten ibandronihappoa (ks. kohta 4.4.) Leukaluun osteonekroositapaukset on raportoitu ibandronihapon markkinoille tulon jälkeen.

#### Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat

Vaikka patofysiologia on epävarma, epidemiologisten tutkimusten näyttö viittaa siihen, että epätyypillisten subtrokanteeristen ja diafyseaalisten reisiluun murtumien riski suurenee pitkäaikaisessa postmenopausaalisen osteoporoosin bisfosfonaattihoidossa erityisesti 3–5 vuoden käytön jälkeen. Epätyypillisten pitkien luiden subtrokanteeristen ja diafyseaalisten murtumien absoluuttinen riski (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) pysyy erittäin pienenä.

#### Silmätulehdus

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

#### Anafylaktinen reaktio/sokki

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## 4.9 Yliannostus

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

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

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

#### Kliiniset tutkimukset kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoidossa

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

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

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

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

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

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

Bondronatin laskimonsisäisen 6 mg:n annoksen tehoa luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, arvioitiin satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa

3. faasin tutkimuksessa, joka kesti 96 viikkoa. Naispotilaat, joilla oli rintasyöpä ja radiologisesti varmistettuja luumetastaaseja, jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään, joista toinen sai plaseboa (158 potilasta) ja toinen 6 mg Bondronatia (154 potilasta). Seuraavassa on esitetty tiivistelmänä tämän tutkimuksen tulokset.

#### *Primaariset vastemuuttajat tehon arvioinnissa*

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

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

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

**Taulukko 2 Tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpäpotilaat, joilla luustometastasointia)**

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

#### *Sekundaariset vastemuuttajat tehon arvioinnissa*

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

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

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

\* Muutos (keskiarvo) lähtötilanteen ja viimeisen arviointikerran välillä.

Bondronat-hoitoa saaneilla potilailla luun resorption merkkiaineiden (pyridinoliini ja deoksyriidinoliini) pitoisuudet virtsassa laskivat tilastollisesti merkitsevästi plaseboon verrattuna.

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

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

*Pediatriiset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)*

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

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

### *Jakautuminen*

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

### *Biotransformaatio*

Ibandronihapon ei ole havaittu metaboloituvan eläinten eikä ihmisen elimistössä.

### *Eliminaatio*

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

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

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

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### *Sukupuoli*

Ibandronihapon biologinen hyötyosuus ja farmakokinetiikka ovat samanlaisia miehillä ja naisilla.

#### *Rotu*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Eriasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa ibandronihapolle altistuminen on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan (CLcr). Vaikeaa (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 21,2 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien koehenkilöiden, annossovitettu keskimääräinen AUC<sub>0-24</sub> kasvoi 110 % potilailla verrattuna terveisiin vapaaehtoisin. Kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa WP18551 yksittäisen laskimoon annetun 6 mg annoksen jälkeen (15 minuutin infuusio), keskimääräinen AUC<sub>0-24</sub> kasvoi 14 % potilailla, joilla oli lievä (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 68,1 ml/min) ja 86 % potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 41,2 ml/min) verrattuna terveisiin vapaaehtoisin (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 120 ml/min). Keskimääräinen C<sub>max</sub> ei noussut potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, ja se kasvoi 12 % potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Lievää (CLcr  $\geq$  50 ja  $<$  80 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Keski vaikeaa (CLcr  $\geq$  30 ja  $<$  50 ml/min) tai vaikeaa (CLcr  $<$  30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, on noudatettava seuraavia suosituksia luustoon liittyvien tapahtumien estossa (ks. kohta 4.2).

#### *Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)*

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

#### *Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)*

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

#### *Pediatriset potilaat (ks. kohta 4.2 ja 5.1)*

Bondronatin käytöstä ei ole tietoja alle 18-vuotiailla potilailla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

#### *Mutageenisuus/karsinogeenisuus*

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



### *Lisääntymistoksisuus*

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Etikkahappo (99 %)  
Natriumasetaatti  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

Bondronatia ei pidä sekoittaa kalsiumpitoisiin liuoksiin.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.  
Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: 24 tuntia.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita ennen käyttövalmiiksi saattamista.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: Säilytä 2–8 °C:ssa (jääkaapissa).

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Bondronatia on saatavana 1, 5 ja 10 injektiopullon pakkauksissa (tyypin I lasista valmistettu 6 ml:n injektiopullo, jossa bromobutyylimisuljin). Injektiopullot on suljettu kumitulpilla (Ph.Eur. laatua). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

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

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/012/011

EU/1/96/012/012

EU/1/96/012/013

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. kesäkuuta 1996

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. kesäkuuta 2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

### ***Infuusiokonsentraatti, liuosta varten***

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

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

### ***Tabletti, kalvopäällysteinen***

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

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

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

**Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

**Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että leukaluun osteonekroosia koskevat potilaskortit otetaan käyttöön.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Ulkopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Bondronat 2 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
ibandronihappo

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää ibandronihappoa natriummonohydraattina vastaten 2 mg ibandronihappoa.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Natriumasetaatti, natriumkloridi, etikkahappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Laskimonsisäinen infuusio laimentamisen jälkeen

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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



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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/012/004

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Injektiopullo**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Bondronat 2 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
ibandronihappo  
i.v. käyttöön

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

2 ml

**6. MUUTA**

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

Bondronat 50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ibandronihappo

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää ibandronihappoa natriummonohydraattina vastaten 50 mg ibandronihappoa.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Tabletit sisältävät myös laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit

28 kalvopäällysteistä tablettia  
84 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

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

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/012/009: 28 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/96/012/010: 84 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

bondronat 50 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT: Läpipainopakkauksen folio**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Bondronat 50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ibandronihappo

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Ma  
Ti  
Ke  
To  
Pe  
La  
Su

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Ulkopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Bondronat 6 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
ibandronihappo

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää ibandronihappoa natriummonohydraattina vastaten 6 mg ibandronihappoa.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Natriumasetaatti, natriumkloridi, etikkahappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo  
5 injektiopulloa  
10 injektiopulloa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimonsisäinen infuusio laimentamisen jälkeen.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/96/012/011: 1 injektiopullo  
EU/1/96/012/012: 5 injektiopulloa  
EU/1/96/012/013: 10 injektiopulloa

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Injektiopullo**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Bondronat 6 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
ibandronihappo  
i.v. käyttöön

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

6 ml

**6. MUUTA**



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Bondronat 2 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten** ibandronihappo

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

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

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

#### **1. Mitä Bondronat on ja mihin sitä käytetään**

Bondronatin vaikuttava aine on ibandronihappo ja se kuuluu lääkeaineryhmään bisfosfonaatit.

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

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

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

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

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bondronatia**

**Älä käytä Bondronatia**

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

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

**Varoitukset ja varotoimet**

Bondronat-valmistetta syöpään liittyvien sairauksien hoitoon saavilla potilaille on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen hyvin harvinaisena haittavaikutuksena leukaluun osteonekroosia (leukaluuaurioita). Leukaluun osteonekroosi voi ilmaantua myös hoidon lopettamisen jälkeen.

On tärkeää pyrkiä estämään leukaluun osteonekroosin kehittyminen, koska se on kivulias sairaus, jonka hoitaminen voi olla vaikeaa. Jotta leukaluun osteonekroosin kehittymisen riskiä voidaan vähentää, sinun on noudatettava joitakin varotoimenpiteitä.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle (terveydenhuollon ammattilaiselle), jos

- sinulla on jokin suu- tai hammasongelma, kuten huonossa kunnossa olevat hampaat, iensairaus tai sinulle suunnitellaan hampaanpoistoa
- et käy säännöllisesti hammashoidossa tai et ole pitkään aikaan ollut hammastarkastuksessa
- tupakoit (sillä se saattaa lisätä hammasongelmien riskiä)
- olet aiemmin saanut bisfosfonaattihoitoa (bisfosfonaatteja käytetään luusairauksien hoitoon ja estohoitoon)
- käytät kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä (esim. prednisolonia tai deksametasonia)
- sairastat syöpää.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua käymään hammastarkastuksessa ennen Bondronat-hoidon aloittamista.

Hoidon aikana sinun on huolehdittava hyvästä suuhygieniasta (hampaiden säännöllinen harjaus mukaan lukien) ja käytävä säännöllisesti hammastarkastuksissa. Jos sinulla on hammasproteesi, varmista, että se istuu kunnolla. Jos saat parhaillaan hammashoitoa tai olet menossa hammasleikkaukseen (esim. hampaanpoistoon), kerro sinua hoitavalle lääkärille hammashoidosta ja kerro hammaslääkärille, että saat Bondronat-hoitoa.

Jos sinulle ilmaantuu suu- tai hammasongelmia, esim. hammas irtoaa, kipua tai turpoamista, eritevuotoa tai hitaasti parantuvia haavaumia, ota heti yhteyttä lääkäriin ja hammaslääkäriin, sillä nämä voivat olla leukaluun osteonekroosin oireita.

Epätavallisia muiden pitkien luiden, kuten kyynärluun ja sääriluun, murtumia on myös raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista ibandronaattihoitoa. Näitä murtumia tapahtuu hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman trauma, ja jotkut potilaat voivat kokea kipua murtuma-alueella ennen murtumien muuttumista täydellisiksi murtumiksi.

Käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen Bondronatin käytön aloittamista:

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

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

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

### **Lapset ja nuoret**

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

### **Muut lääkevalmisteet ja Bondronat**

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

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

### **Raskaus ja imetys**

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

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

**Bondronat sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli se on olennaisesti natriumiton.**

### **3. Miten Bondronatia käytetään**

#### **Bondronatin käyttö**

- Lääkäri tai muu syövän hoitoon perehtynyt hoitohenkilökunta antaa yleensä Bondronatin
- Se annetaan infuusiona laskimoon.

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

#### **Kuinka paljon annetaan**

Lääkäri selvittää, kuinka paljon Bondronatia sinulle sairaudestasi johtuen annetaan.

Jos sinulla on luustoon levinnyt rintasyöpä, suositusannostus on 3 injektiopulloa (6 mg) joka kolmas tai neljäs viikko vähintään 15 min kestäväenä infuusiona laskimoon.

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

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

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

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

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

**Harvinainen** (enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

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

**Hyvin harvinainen** (enintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta)

- särkyä tai kipua suussa tai leukaluussa. Oireet saattavat olla varhaisia merkkejä vaikeasta leukaluun sairaudesta (leukaluun osteonekroosi eli kuollut luukudos).
- Kerro lääkärille, jos sinulla on korvakipua, korvatulehdus ja/tai korvasta vuotaa eritettä. Ne voivat olla korvan luuvaurion oireita.
- kutina, kasvojen, huulien, kielen ja nielun turvotus johon liittyy hengitysvaikeudet. Sinulla saattaa olla vakava, mahdollisesti hengenvaarallinen allerginen reaktio (ks. kohta 2).
- vaikea-asteiset ihoreaktiot.

**Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- astma-kohtaukset

## Muita mahdollisia haittavaikutuksia

### **Yleinen** (enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- flunssan kaltaiset oireet, kuten kuume, vilunväreet, epämiellyttävä olo, uupumus, luukipu ja kipeät lihakset ja nivelet. Nämä oireet häviävät yleensä muutaman tunnin tai päivän kuluessa. Keskustele sairaanhoitajan tai lääkärin kanssa, jos oireet tulevat hankaliksi tai jos ne kestävät useampien päivien ajan
- ruumiinlämmön kohoaminen
- vatsakipu, ruoansulatusvaivat, oksentelu, pahoinvointi tai ripuli (löysä uloste)
- alhainen veren kalsium- tai fosfaattipitoisuus
- muutokset verikokeiden arvoissa, esim. gamma-GT- tai kreatiniinipitoisuuksissa
- haarakatkokseksi kutsuttu sydämen rytmihäiriö
- kipua luustossa tai lihaksissa
- päänsärky, väsymyksen ja uupumuksen tunne
- janon tunne, kurkkukipu, makuuainmuutokset
- säärtien tai jalkaterien turpoaminen
- nivelsärky, niveltulehdus tai muut nivelvaivat
- lisäkilpirauhasen toimintahäiriöt
- mustelmat
- infektiot
- kaihiksi kutsuttu silmäsairaus
- ihon häiriöt
- hammassairaudet.

### **Melko harvinainen** (enintään yhdellä potilaalla sadasta)

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

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

### **5. Bondronatin säilyttäminen**

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

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä Bondronat sisältää**

- Vaikuttava aine on ibandronihappo. Yksi injektiopullo sisältää ibandronihappoa natriummonohydraattina vastaten 2 mg ibandronihappoa 2 ml:ssa infuusiokonsentraattia, liuosta varten
- Muut aineet ovat natriumkloridi, etikkahappo, natriumasetaatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

#### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Bondronat on väritön, kirkas liuos.

Bondronat toimitetaan 1 injektiopullon pakkauksissa (2 ml:n injektiopullo tyyppin I lasista, jossa bromobutylikumisuljin)

#### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

##### **Myyntiluvan haltija**

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

##### **Valmistaja**

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

Tai

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

Espanja

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

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

---

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:****Annostus: Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja etäpesäkkeitä luustossa**

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

*Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

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

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

<sup>1</sup> 0,9 % natriumkloridiliuos tai 5 % glukoosiliuos

<sup>2</sup> Annostelu joka kolmas tai neljäs viikko

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

**Annostus: Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoito**

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

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

Huom! Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus lasketaan seuraavasti:

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

**Tai**

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

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



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

### **Antotapa ja antoreitti**

Bondronat-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, annetaan infuusiona laskimoon.

Injektiopullon sisältö käytetään seuraavasti:

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

Huom!

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

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

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

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

### **Antotiheys**

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

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

### **Hoidon kesto**

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

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

### **Jos käytät enemmän Bondronatia kuin sinun pitäisi:**

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

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

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Bondronat 50 mg kalvopäällysteinen tabletti ibandronihappo**

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

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

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

#### **1. Mitä Bondronat on ja mihin sitä käytetään**

Bondronatin vaikuttava aine on ibandronihappo ja se kuuluu lääkeaineryhmään bisfosfonaatit.

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

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

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

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bondronatia**

##### **Älä ota Bondronatia**

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

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

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Bondronat-valmistetta syöpään liittyvien sairauksien hoitoon saavilla potilailla on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen hyvin harvinaisena haittavaikutuksena leukaluun osteonekroosia (leukaluuvaurioita). Leukaluun osteonekroosi voi ilmaantua myös hoidon lopettamisen jälkeen.

On tärkeää pyrkiä estämään leukaluun osteonekroosin kehittyminen, koska se on kivulias sairaus, jonka hoitaminen voi olla vaikeaa. Jotta leukaluun osteonekroosin kehittymisen riskiä voidaan vähentää, sinun on noudatettava joitakin varotoimenpiteitä.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle (terveydenhuollon ammattilaiselle), jos

- sinulla on jokin suu- tai hammasongelma, kuten huonossa kunnossa olevat hampaat, iensairaus tai sinulle suunnitellaan hampaanpoistoa
- et käy säännöllisesti hammashoidossa tai et ole pitkään aikaan ollut hammastarkastuksessa
- tupakoit (sillä se saattaa lisätä hammasongelmien riskiä)
- olet aiemmin saanut bisfosfonaattihoitoa (bisfosfonaatteja käytetään luusairauksien hoitoon ja estohoitoon)
- käytät kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä (esim. prednisolonia tai deksametasonia)
- sairastat syöpää.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua käymään hammastarkastuksessa ennen Bondronat-hoidon aloittamista.

Hoidon aikana sinun on huolehdittava hyvästä suuhygieniasta (hampaiden säännöllinen harjaus mukaan lukien) ja käytävä säännöllisesti hammastarkastuksissa. Jos sinulla on hammasproteesi, varmista, että se istuu kunnolla. Jos saat parhaillaan hammashoitoa tai olet menossa hammasleikkaukseen (esim. hampaanpoistoon), kerro sinua hoitavalle lääkärille hammashoidosta ja kerro hammaslääkärille, että saat Bondronat-hoitoa.

Jos sinulle ilmaantuu suu- tai hammasongelmia, esim. hammas irtoaa, kipua tai turpoamista, eritevuotoa tai hitaasti parantuvia haavaumia, ota heti yhteyttä lääkäriin ja hammaslääkəriin, sillä nämä voivat olla leukaluun osteonekroosin oireita.

Epätavallisia muiden pitkien luiden, kuten kyynärluun ja sääriluun, murtumia on myös raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista ibandronaattihoitoa. Näitä murtumia tapahtuu hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, ja jotkut potilaat voivat kokea kipua murtuma-alueella ennen murtumien muuttumista täydellisiksi murtumiksi.

Käännä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen Bondronatin käytön aloittamista:

- jos olet allerginen muille bisfosfonaateille
- jos sinulla on nielemis- tai ruoansulatusongelmia
- jos sinulla on korkeat tai matalat D-vitamiinin tai muiden kivennäisaineiden pitoisuusarvot
- jos sinulla on munuaissairaus.

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

### **Lapset ja nuoret**

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

### **Muut lääkevalmisteet ja Bondronat**

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

**Erityisesti kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä:

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

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

### **Bondronat ruuan ja juoman kanssa**

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

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

### **Raskaus ja imetys**

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

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Voit ajaa ja käyttää koneita. Bondronatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

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

### **Bondronat sisältää laktoosia**

Jos lääkäri on kertonut, ettet siedä tai ettei kehosi pysty sulattamaan tiettyjä sokereita, (esim. sinulla on galaktoosi-intoleranssi, LAPP-hypolaktasia (saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos) tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö) neuvottele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## **3. Miten Bondronatia käytetään**

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

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

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

### **Lääkkeen otto**

On tärkeää, että otat Bondronatia oikeaan aikaan ja oikealla tavalla. Bondronat voi aiheuttaa ruokatorven ärsytystä, tulehdusta tai haavaumia. Voit estää näitä oireita noudattamalla seuraavia ohjeita:

- Ota tabletti heti herättyäsi ennen päivän ensimmäistä ruokaa, juomaa, lääkkeitä tai lisäravinteita
- Nauti tablettien kanssa lasillinen (n. 200 ml) pelkkää vettä. Älä nauti tabletin kanssa mitään muuta kuin vettä.
- Niele tabletti kokonaisena. Älä pureskele, imeskele tai murskaa tablettia. Älä anna tabletin liueta suussa.
- Kun olet ottanut tabletin, odota vielä vähintään 30 minuuttia. Sitten voit nauttia ensimmäisen ruoan ja juoman sekä lääkkeet ja lisäravinteet.

- Ota tabletti pystyasennossa (istu selkä suorana tai seiso) ja ole pystyasennossa vielä tunnin ajan (60 minuuttia). Muuten lääke voi valua takaisin ruokatorveen.

### **Kuinka paljon lääkettä otetaan**

Bondronatin tavallinen annostus on yksi tabletti joka päivä. Jos sinulla on munuaissairaus, lääkäri saattaa keskivaikeassa munuaissairaudessa pienentää annostuksen yhteen tablettiin joka toinen päivä tai vaikeassa munuaissairaudessa yhteen tablettiin viikossa.

### **Jos otat enemmän Bondronatia kuin sinun pitäisi**

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

### **Jos unohtat ottaa Bondronatin**

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

### **Jos lopetat Bondronatin käytön**

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

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

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

### **Lopeta Bondronatin käyttö ja ota yhteys lääkäriin, jos havaitset yhdenkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä voit tarvita kiireellistä lääkinnällistä hoitoa:**

**Yleinen** (enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- pahoinvointi, närästys, nielemiskipu (ruokatorventulehdus)

**Melko harvinainen** (enintään yhdellä potilaalla sadasta)

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

**Harvinainen** (enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

- silmäkipu ja -tulehdus
- uutta kipua, heikkoutta tai muutoin epämurkavaa oloa reidessäsi, lonkassasi tai nivusissasi. Tällaiset oireet saattavat olla varhaisia merkkejä mahdollisesta epätyypillisestä reisiluun murtumasta.

**Hyvin harvinainen** (enintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta)

- särkyä tai kipua suussa tai leukaluussa. Oireet saattavat olla varhaisia merkkejä vaikeasta leukaluun sairaudesta (leukaluun osteonekroosi eli kuollut luukudos).
- Kerro lääkärille, jos sinulla on korvakipua, korvatulehdus ja/tai korvasta vuotaa eritettä. Ne voivat olla korvan luuvaurion oireita.
- kutina, kasvojen, huulien, kielen ja nielun turvotus, johon liittyy hengitysvaikeudet. Sinulla saattaa olla vakava, mahdollisesti hengenvaarallinen allerginen reaktio.
- vaikea-asteiset ihoreaktiot.

**Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- astmakohtaukset

### **Muita mahdollisia haittavaikutuksia**

**Yleinen** (enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- vatsakipu, ruoansulatushäiriö
- matala veren kalsiumpitoisuus
- heikotus.

**Melko harvinainen** (enintään yhdellä potilaalla sadasta)

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

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Bondronatin säilyttäminen**

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

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Bondronat sisältää**

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

Muut aineet ovat:

- tabletin ydin: laktoosimonohydraatti, povidoni, mikrokiteinen selluloosa, krosopovidoni, puhdistettu steariinihappo, kolloidinen vedetön piidioksidi
- tabletin päällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), talkki, makrogoli 6000.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Kalvopäällysteiset tabletit ovat pitkulaisia ja väriltään valkoisia tai melkein valkoisia ja niissä on merkintä L2/IT. Tabletteja on saatavana 28 tai 84 tabletin pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

#### **Myyntiluvan haltija**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.  
Copenhagen Towers,

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

**Valmistaja**

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

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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

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

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Bondronat 6 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten ibandronihappo**

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

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

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

#### **1. Mitä Bondronat on ja mihin sitä käytetään**

Bondronatin vaikuttava aine on ibandronihappo ja se kuuluu lääkeaineryhmään bisfosfonaatit.

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

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

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

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

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bondronatia**

**Älä käytä Bondronatia**

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

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

**Varoitukset ja varotoimet**

Bondronat-valmistetta syöpään liittyvien sairauksien hoitoon saavilla potilaille on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen hyvin harvinaisena haittavaikutuksena leukaluun osteonekroosia (leukaluuvaurioita). Leukaluun osteonekroosi voi ilmaantua myös hoidon lopettamisen jälkeen.

On tärkeää pyrkiä estämään leukaluun osteonekroosin kehittyminen, koska se on kivulias sairaus, jonka hoitaminen voi olla vaikeaa. Jotta leukaluun osteonekroosin kehittymisen riskiä voidaan vähentää, sinun on noudatettava joitakin varotoimenpiteitä.



Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle (terveydenhuollon ammattilaiselle), jos

- sinulla on jokin suu- tai hammasongelma, kuten huonossa kunnossa olevat hampaat, iensairaus tai sinulle suunnitellaan hampaanpoistoa
- et käy säännöllisesti hammashoidossa tai et ole pitkään aikaan ollut hammastarkastuksessa
- tupakoit (sillä se saattaa lisätä hammasongelmien riskiä)
- olet aiemmin saanut bisfosfonaattihoitoa (bisfosfonaatteja käytetään luusairauksien hoitoon ja estohoitoon)
- käytät kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä (esim. prednisolonia tai deksametasonia)
- sairastat syöpää.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua käymään hammastarkastuksessa ennen Bondronat-hoidon aloittamista.

Hoidon aikana sinun on huolehdittava hyvästä suuhygieniasta (hampaiden säännöllinen harjaus mukaan lukien) ja käytävä säännöllisesti hammastarkastuksissa. Jos sinulla on hammasproteesi, varmista, että se istuu kunnolla. Jos saat parhaillaan hammashoitoa tai olet menossa hammasleikkaukseen (esim. hampaanpoistoon), kerro sinua hoitavalle lääkärille hammashoidosta ja kerro hammaslääkärille, että saat Bondronat-hoitoa.

Jos sinulle ilmaantuu suu- tai hammasongelmia, esim. hammas irtoaa, kipua tai turpoamista, eritevuotoa tai hitaasti parantuvia haavaumia, ota heti yhteyttä lääkäriin ja hammaslääkäriin, sillä nämä voivat olla leukaluun osteonekroosin oireita.

Epätavallisia muiden pitkien luiden, kuten kyynärluun ja sääriluun, murtumia on myös raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista ibandronaattihoitoa. Näitä murtumia tapahtuu hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman trauma, ja jotkut potilaat voivat kokea kipua murtuma-alueella ennen murtumien muuttumista täydellisiksi murtumiksi

Käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen Bondronatin käytön aloittamista:

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

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

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

### **Lapset ja nuoret**

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

### **Muut lääkevalmisteet ja Bondronat**

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

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

### **Raskaus ja imetys**

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

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

**Bondronat sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli se on olennaisesti natriumiton.**

### **3. Miten Bondronatia käytetään**

#### **Bondronatin käyttö**

- Lääkäri tai muu syövän hoitoon perehtynyt hoitohenkilökunta antaa yleensä Bondronatin.
- Se annetaan infuusiona laskimoon.

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

#### **Kuinka paljon annetaan**

Lääkäri selvittää, kuinka paljon Bondronatia sinulle sairaudestasi johtuen annetaan.

Jos sinulla on luustoon levinnyt rintasyöpä, suositusannostus on 1 injektiopullo (6 mg) joka kolmas tai neljäs viikko vähintään 15 min kestävä infuusiona laskimoon.

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

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

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

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

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

**Harvinainen** (enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

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

**Hyvin harvinainen** (enintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta)

- särkyä tai kipua suussa tai leukaluussa. Oireet saattavat olla varhaisia merkkejä vaikeasta leukaluun sairaudesta (leukaluun osteonekroosi eli kuollut luukudos).
- Kerro lääkärille, jos sinulla on korvakipua, korvatulehdus ja/tai korvasta vuotaa eritettä. Ne voivat olla korvan luuvaurion oireita.
- kutina, kasvojen, huulien, kielen ja nielun turvotus johon liittyy hengitysvaikeudet. Sinulla saattaa olla vakava, mahdollisesti hengenvaarallinen allerginen reaktio (ks. kohta 2).
- vaikea-asteiset ihoreaktiot.

**Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- astma-kohtaukset

## Muita mahdollisia haittavaikutuksia

### **Yleinen** (enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- flunssan kaltaiset oireet, kuten kuume, vilunväreet, epämiellyttävä olo, uupumus, luukipu ja kipeät lihakset ja nivelet. Nämä oireet häviävät yleensä muutaman tunnin tai päivän kuluessa. Keskustele hoitajan tai lääkärin kanssa, jos oireet tulevat hankaliksi tai jos ne kestävät useampien päivien ajan
- ruumiinlämmön kohoaminen
- vatsakipu, ruoansulatusvaivat, oksentelu, pahoinvointi tai ripuli (löysä uloste)
- alhainen veren kalsium- tai fosfaattipitoisuus
- muutokset verikokeiden arvoissa, esim. gamma-GT- tai kreatiniinipitoisuuksissa
- haarakatkokseksi kutsuttu sydämen rytmihäiriö
- kipua luustossa tai lihaksissa
- päänsärky, väsymyksen ja uupumuksen tunne
- janon tunne, kurkkukipu, makuaistin muutokset
- säärtien tai jalkaterien turpoaminen
- nivelsärky, niveltulehdus tai muut nivelvaivat
- lisäkilpirauhasen toimintahäiriöt
- mustelmat
- infektiot
- kaihiksi kutsuttu silmäsairaus
- ihon häiriöt
- hammassairaudet

### **Melko harvinainen** (enintään yhdellä potilaalla sadasta)

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

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

### **5. Bondronatin säilyttäminen**

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

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä Bondronat sisältää**

- Vaikuttava aine on ibandronihappo. Yksi injektiopullo sisältää ibandronihappoa natriummonohydraattina vastaten 6 mg ibandronihappoa 6 ml:ssa infuusiokonsentraattia, liuosta varten
- Muut aineet ovat natriumkloridi, etikkahappo, natriumasetaatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

#### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Bondronat on väritön, kirkas liuos. Bondronat toimitetaan 1, 5 ja 10 injektiopullon pakkauksissa (6 ml:n injektiopullo tyyppi I lasista, jossa bromobutyylimikumisuljin)  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

##### **Myyntiluvan haltija**

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

##### **Valmistaja**

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

Tai

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

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

---

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:****Annostus: Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja etäpesäkkeitä luustossa**

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

**Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta**

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

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

<sup>1</sup> 0,9 % natriumkloridiliuos tai 5 % glukoosiliuos

<sup>2</sup> Annostelu joka kolmas tai neljäs viikko

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

**Annostus: Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoito**

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

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

Huom! Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus lasketaan seuraavasti:

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

**Tai**

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

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

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

### **Antotapa ja antoreitti**

Bondronat-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, annetaan infuusiona laskimoon.

Injektiopullon sisältö käytetään seuraavasti:

- Luustoon liittyvät tapahtumat - Lisätään 100 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta tai 100 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta ja annetaan vähintään 15 minuuttia kestävä infuusiona. Katso myös kohta koskien annostusta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilaille.
- Kasvainten tai metastaasien aiheuttaman hyperkalsemian hoito - Lisätään 500 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta tai 500 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta ja infuusio annetaan kahden tunnin aikana.

Huom!

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

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

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

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

### **Antotiheys**

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

Luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilaille, joilla on rintasyöpä ja etäpesäkkeitä luustossa, Bondronat-infuusio toistetaan 3–4 viikon välein.

### **Hoidon kesto**

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

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

### **Jos käytät enemmän Bondronatia kuin sinun pitäisi:**

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

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