

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ibandronic acid Synthron 50 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg ibandroonhapet (ibandroonhappe naatriummonohüdraadina).

INN. *Acidum ibandronicum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Sisaldab 54 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged kuni valkjad, piklikud, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, pikkusega 9 mm, mille ühel küljel on märgistus "I9BE" ja teisel küljel "50".

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

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

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ibandronic acid Synthron 50 mg-ravi tohib alustada ainult vähktõve ravi kogemustega arst.

##### Annustamine

Soovitatav annus on üks 50 mg õhukese polümeerikattega tablett üks kord ööpäevas.

##### *Maksakahjustus*

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

##### *Neerukahjustus*

Kerge neerukahjustusega (kreatiini kliirens  $\geq 50$  ja  $< 80$  ml/min) patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik.

Keskmise raskusega neerukahjustusega (kreatiini kliirens  $\geq 30$  ja  $< 50$  ml/min) patsientidele soovitatakse manustada üks 50 mg õhukese polümeerikattega tablett ülepäeviti (vt lõik 5.2).

Raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens  $< 30$  ml/min) patsientidele, manustatakse

soovitatud annusena üks 50 mg õhukese polümeerikattega tablett üks kord nädalas. Vt annustamisjuhiseid eespool.

#### *Eakad*

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

#### *Lapsed*

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

#### Manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks.

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

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

#### **4.3 Vastunäidustused**

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

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### *Luu- ja mineraalide ainevahetuse häiretega patsiendid*

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

##### *Seedetrakti ärritusnähud*

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

Suukaudsete bisfosfonaatidega ravi saavatel patsientidel on kõrvaltoimetena kirjeldatud ösofagiiti, söögitoru haavandeid ja erosioone, mis on mõningatel juhtudel olnud rasked ja vajanud

hospitaliseerimist, harva koos verejooksuga või selle tagajärjel tekkinud söögitoru striktuuri või perforatsiooniga. Söögitoru raskete kõrvaltoimete risk tundub olevat suurem patsientidel, kes ei järgi annustamisjuhiseid ja/või jätkavad suukaudsete bisfosfonaatide võtmist pärast söögitoru ärritusele viitavate sümptomite tekkimist. Patsiendid peavad pöörama erilist tähelepanu annustamisjuhiste ning olema võimelised neid järgima (vt lõik 4.2).

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

Kuigi kontrollitud kliinilistes uuringutes riski suurenemist ei täheldatud, on turuletulekujärgselt suukaudsete bisfosfonaatide kasutamisel kirjeldatud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandeid, millest mõned on olnud rasked ja komplikatsioonidega.

#### *Atsetüülsalitsüülhappe ja MSPVA-d*

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

#### *Lõualuu osteonekroos*

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

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

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

Lõualuu osteonekroosi tekkeriski hindamisel tuleb arvesse võtta järgmisi riskifaktoreid:

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

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

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

#### *Väliskuulmekanali osteonekroos*

Bisfosfonaatide kasutamise korral on teatatud väliskuulmekanali osteonekroosist, peamiselt pikaajalise ravi korral. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalike riskitegurite hulka kuuluvad steroidide kasutamine, keemiaravi ja/või lokaalsed riskitegurid, nagu infektsioon või trauma.

Väliskuumekanalite osteonekroosi võimalust tuleb arvesse võtta bisfosfonaate saavate patsientide puhul, kellel tekivad kõrvadega seotud sümptomid, sh krooniline kõrvapõletik.

#### *Reieluu atüüpilised murrud*

Bisfosfonaatraviga seoses, eriti patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi osteoporoosi tõttu, on teatatud ebatüüpilistest subtrohhaalsetest ja diafüseaalsetest reieluumurdudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida kogu reieluu ulatuses, vahetult allpool väikest põõrit kuni suprakondülaarse alani. Need murrud tekivad pärast minimaalset traumat või trauma puudumisel ja mõned patsiendid tunnevad enne täieliku reieluumurru teket nädalaid või kuid kestvat valu reie või kubeme piirkonnas, millega sageli kaasnevad ülesvõtetel pingemurru tunnused. Murrud on sageli bilateraalsed, mistõttu tuleb bisfosfonaatravi saavatel reieluu teljemurruga patsientidel uurida ka kontralateraalset reieluud. Teatatud on ka selliste murrude halvast paranemisest.

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

Patsiente tuleb informeerida, et nad teataksid bisfosfonaatravi ajal igasugusest valust reie, puusa või kubeme piirkonnas ja kõiki selliste sümptomitega patsiente tuleb hinnata mittetäieliku reieluumurru suhtes.

#### *Neerufunktsioon*

Kliinilistes uuringutes ei ole ibandroonhappe pikaajalisel kasutamisel saadud viiteid neerufunktsiooni kahjustava toime kohta. Sellele vaatamata soovitatakse ibandroonhappega ravi saava patsiendi kliinilise seisundi hindamisel jälgida neerufunktsiooni ja määrata kaltsiumi-, fosfaatide ja magneesiumisisaldust seerumis.

#### *Harvaesinevad pärilikud probleemid*

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

#### *Patsiendid, kellel esineb teadaolev ülitundlikkus teiste bisfosfonaatide suhtes*

Teadaoleva ülitundlikkuse esinemisel teiste bisfosfonaatide suhtes tuleb ravimit manustada ettevaatusega.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Ravimi koostoime toiduga

Kaltsiumi ja teisi multivalentseid katioone (nagu näiteks alumiinium, magneesium, raud) sisaldavad tooted, sh piim ja toit, mõjutavad tõenäoliselt ibandroonhappe tablettide imendumist. Seetõttu tohib selliseid tooteid (sh söök) tarbida alles vähemalt 30 minutit pärast suukaudse ravimi võtmist.

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

#### Koostoimed teiste ravimitega

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

#### H<sub>2</sub>-antagonistid või teised mao pH taset tõstvad ravimid

Tervetel meessoost vabatahtlikel ja menopausijärgses eas naistel põhjustas ranitidiini intravenoosne manustamine ibandroonhappe biosaadavuse tõusu ligikaudu 20 % (jääb ibandroonhappe

biosaadavuse normaalse varieeruvuse piiridesse), seda tõenäoliselt maohappesuse vähenemise tõttu. Siiski ei ole vaja annuseid muuta, kui ibandroonhappega manustatakse koos  $H_2$ -antagonistide või mao pH väärtust tõstvate ravimitega.

#### Atsetüülsalitsüülhape ja MSPVA-d

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

#### Aminoglükosiidid

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

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

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

#### Imetamine

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

#### Fertiilsus

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

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusandmete kokkuvõte

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

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

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

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

**Tabel 1 Kõrvaltoimed, millest on teatatud ibandroonhappe suukaudsel manustamisel**

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>		Aneemia			
<b>Immuunsüsteemi häired</b>				Ülitundlikkus†, bronhospasm†, angioödeem†, anafülaktiline reaktsioon/šokk†**	Astma ägenemine
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Hüpo-kaltseemia**				
<b>Närvisüsteemi häired</b>		Paresteesia, düsgeusia (maitsehäire)			
<b>Silma kahjustused</b>			Silmapõletik†**		
<b>Seedetrakti häired</b>	Ösofagiit, kõhuvalu, düspepsia, iiveldus	Hemorraagia, kaksteistsõrmikuhaavand, gastriit, düsfaagia, suukuivus			
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		Sügelus		Stevensi-Johnsoni sündroom†, multiformne erüteem†, bulloosne dermatiit†	
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>			Ebatüüpilised subtrohanteerilised ja diafüsealsed reieluumurrud †	Lõualuu osteonekroos†**  Väliskuulmekanali osteonekroos (bisfosfonaatide klassiefekt) †	
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		Asoteemia (ureemia)			
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Asteenia	Valu rinnus, gripilaadsed nähud, üldine halb enesetunne, valu			
<b>Uuringud</b>		Kõrvalkilpnäärme hormooni taseme tõus veres			

\*\*Vt lisainformatsiooni allpool

†Tuvastatud turuletulekujärgsete kogemuste käigus.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Hüpokaltseemia*

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

#### *Lõualuu osteonekroos*

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

#### *Silmapõletik*

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

#### *Anafülaktiline reaktsioon/šokk*

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

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

Ibandroonhape kuulub bisfosfonaatide ravimgruppi. Sellesse ravimgruppi kuuluvad ained toimivad spetsiifiliselt luukoosse. Nende selektiivne toime põhineb bisfosfonaatide kõrgel afiinsusel mineraalse luuaine suhtes. Bisfosfonaadid toimivad osteoklastide aktiivsust pärssivalt, kuid täpne toimemehhanism ei ole veel teada.

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

Farmakoloogiliselt efektiivsetest annustest märkimisväärselt suuremate ibandroonhappe annuste

kasutamine ei mõjutanud luukoe mineralisatsiooni.

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

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

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

#### *Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad*

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

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

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

**Tabel 2 Efektiivsuse tulemused (metastaatilise luuhaigusega rinnavähahaiged)**

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

#### *Teised efektiivsuse tulemusnäitajad*

Luuvalu skoori järgi saavutati ibandroonhappe manustamisel statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseeboga. Valu vähenemine oli kogu uuringu vältel püsivalt alla algväärtuse ja sellega kaasnes oluliselt väiksem valuvaigistite kasutamine kui võrrelda platseebogrupiga. Elukvaliteedi langus ja MTO (Maailma Terviseorganisatsioon) toimetulekuvõime skoor olid ibandroonhappega ravitud patsientide seas oluliselt väiksemad kui platseebo saajatel. Luuresorptsiooni markeri CTx (I tüüpi kollageenist vabanenud C-terminaalne telopeptiid) kontsentratsioonid uriinis langesid ibandroonhappe grupis statistiliselt oluliselt enam võrreldes platseebogrupiga. Selline CTx tasemete



langus uriinis korreleerus statistiliselt oluliselt primaarse efektiivsuse lõpukriteeriumi SMPR-ga (Kendall-tau-b ( $p < 0,001$ )). Teisesed efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 3.

**Tabel 3 Teisesed efektiivsuse tulemused (metastaatilise luuhaigusega rinnavähahaiged)**

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

\* Keskmise muutus algväärtusest kuni viimase hindamiseni.

\*\*Mediaanmuutus algväärtusest kuni viimase hindamiseni.

*Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.2)*

Ibandroonhappe ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### *Imendumine*

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

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

### *Jaotumine*

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

### *Biotransformatsioon*

Puuduvad tõestusmaterjalid ibandroonhappe metaboliseerumise kohta inimeste või loomade organismis.

### *Eritumine*

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

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

möödumisel vastavalt pärast ravimi intravenooset ja suukaudset manustamist.

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

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

### Farmakokineetika patsientide erirühmades

#### *Sugu*

Ibandroonhappe biosaadavus ja farmakokineetilised omadused on meestel ja naistel sarnased.

#### *Rass*

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

#### *Neerukahjustus*

Erineva raskusega neerukahjustusega patsientide ekspositsioon ibandroonhappele on sõltuvuses kreatiini kliirensist (CLcr). Raske neerukahjustusega (CLcr  $\leq$ 30 ml/min) patsientidel, kes said suukaudselt manustatuna 10 mg ibandroonhapet ööpäevas 21 päeva vältel, oli plasmakontsentratsioon 2...3 korda suurem kui normaalse neerufunktsiooniga (CLcr  $\geq$ 80 ml/min) patsientidel. Raske neerukahjustusega patsientidel vähenes ibandroonhappe kogukliirens väärtusele 44 ml/min võrreldes kogukliirensi väärtusega 129 ml/min normaalse neerufunktsiooniga isikutel. Kerge neerukahjustusega (CLcr  $\geq$ 50 ja  $<$ 80 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Keskmise raskusega (CLcr  $\geq$ 30 ja  $<$ 50 ml/min) või raske neerukahjustusega (CLcr  $<$ 30 ml/min) patsientidel on soovitatav annust kohandada (vt lõik 4.2).

#### *Maksakahjustus (vt lõik 4.2)*

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

#### *Eakad (vt lõik 4.2)*

Multivariatiiivse analüüsi järgi ei leitud, et vanus oleks uuritud farmakokineetilise parameetri osas sõltumatuks mõjuteguriks. Kuna vanuse tõustes neerutalitlus langeb, on see ainukeseks faktoriks, mida peab silmas pidama (vt lõik „Neerukahjustus“).

#### *Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.1)*

Puuduvad andmed ibandroonhappe kasutamise kohta alla 18-aastastel patsientidel.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

#### *Mutageensus/kartsinogeensus:*

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

#### *Reproduktsoonitoksilisus:*

Ibandroonhappe intravenoosel ja suu kaudu manustamisel rottidele ja küülikutele ei täheldatud kahjulikke toimet lootele ega teratogeenseid toimeid. Reproduktsooniuuringutes, kus ravimit manustati rottidele suu kaudu, avaldus toime fertiilsusele saagenud implantatsioonieelsete loote kaotustena annuste 1 mg/kg ööpäevas ja suuremate annuste puhul. Reproduktsooniuuringutes, kus ravimit manustati rottidele intravenoosel teel, vähenes ibandroonhappe toimel spermatoosoidide arv annuste 0,3 ja 1 mg/kg ööpäevas puhul ning isaste fertiilsus vähenes annuse 1 mg/kg ööpäevas ja emaste fertiilsus annuse 1,2 mg/kg ööpäevas puhul. Ibandroonhappega teostatud reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ilmnenuid kõrvaltoimeid ei erinenud ravimiklassile (bisfosfonaadid) tüüpilistest kõrvaltoimetest. Siia alla kuuluvad implantatsioonikohtade vähenemine, poegimise loomuliku kulu mõjutamine (düstokia), vistseraalsete arenguhäirete sagenemine (neeruvaagna-ureeteri sündroom) ja hammaste väärarengud rottidel F<sub>1</sub> põlvkonnas.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat  
Krospovidoon (E1202)  
Mikrokristalliline tselluloos (E460)  
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)  
Naatriumstearüülfumaraat

#### Tableti kate:

Polüvinüülalkohol  
Makrogool/PEG) 3350  
Talk (E553b)  
Titaandioksiid (E171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat (OPA/Al/PVC: Al blistrid)  
3 aastat (PVC/PVDC: Al blistrid)

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

OPA/Al/PVC: Al blistrid pappkarpides, mis sisaldavad  
1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 või 210 tabletti.

PVC/PVDC: Al blistrid pappkarpides, mis sisaldavad

1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 või 210 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

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

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Synthon BV  
Microweg 22, 6545 CM Nijmegen  
Holland

#### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

743611

#### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.05.2011  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.07.2015

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuni 2016