

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibandronat Actavis 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg ibandronihappoa (natriumibandronaattimonohydraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 54 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on 9 mm ja johon on kaiverrettu toiselle puolelle "I9BE" ja toiselle puolelle "50".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ibandronihappo 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

Ibandronihappohoidon saa aloittaa vain syövän hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Suosittelun annos on yksi 50 mg kalvopäällysteiden tabletti vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 50 , ja < 80 ml/min).

Potilaille, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ja < 50 ml/min) suositellaan annoksen pienentämistä yhteen 50 mg:n kalvopäällysteiseen tablettiin joka toinen päivä (ks. kohta 5.2).

Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) suositeltu annos on yksi 50 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kerran viikossa. Katso annostusohjeet edellä.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

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

Pediatriset potilaat

Ibandronihapon turvallisuutta ja tehoa lasten sekä alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

Ibandronihappotabletit otetaan yön yli (vähintään 6 tuntia) kestäneen paaston jälkeen ennen päivän ensimmäistä ruoka- tai juoma-annosta. Myöskään muita lääkkeitä tai lisäravinteita (mukaan lukien kalsiumia) ei pidä nauttia ennen kuin ibandronihappotabletit on otettu. Paastoa on jatkettava vähintään 30 minuutin ajan tabletin ottamisen jälkeen. Pelkkää vettä saa juoda milloin tahansa ibandronihappohoidon 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 niellään kokonaisina ja niiden kanssa juodaan kokonainen lasillinen (180–240 ml) pelkkää vettä seisten tai selkä suorassa istuen.
- Potilas ei saa käydä makuulle 60 minuuttiin ibandronihapon ottamisen jälkeen.
- Potilas ei saa pureskella, imeskellä tai murskata tablettia, koska se saattaa aiheuttaa suun ja nielun haavaumia.
- Ibandronihapon kanssa saa juoda ainoastaan vettä.

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 ibandronihappohoidon 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.

Gastrointestinaalinen ärsytys

Suun kautta annosteltavat bisfosfonaatit voivat aiheuttaa paikallista ärsytystä mahalaukun ja suoliston yläosan limakalvossa. Mahdollisen ärsytysvaikutuksen ja taustalla olevan sairauden mahdollisen pahenemisen takia varovaisuutta on noudatettava annettaessa ibandronihappoa potilaille, joilla on aktiivinen ruoansulatuskanavan yläosan sairaus (esim. todettu Barrettin oireyhtymä, nielemisvaikeus tai muu ruokatorven sairaus, gastriitti, duodeniitti tai haavaumat).

Suun kautta otettavia bisfosfonaatteja saaneilla potilailla on raportoitu haittavaikutuksia, kuten ruokatorven tulehdusta, haavaumia ja eroosioita. Jotkut tapauksista ovat olleet vakavia ja vaatineet sairaalahoitoa. Haittoihin on harvoin liittynyt verenvuotoa tai niiden seurauksena ruokatorven ahtaumaa tai perforaatiota. Vakavien ruokatorven haittavaikutusten todennäköisyys näyttäisi suuremmalta potilailla, jotka eivät noudata annosteluohjeita ja/tai jatkavat suun kautta otettavien bisfosfonaattien käyttöä ruokatorven ärsytykseen viittaavista oireista huolimatta. Potilaiden on kiinnitettävä erityistä huomiota annostusohjeisiin ja noudatettava niitä (ks. kohta 4.2). Lääkäreiden on tarkkailtava mahdollisia ruokatorven reaktioihin viittaavia oireita tai merkkejä, ja potilaita on ohjattava lopettamaan ibandronihapon käyttö ja hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heille

kehittyä nielemisvaikeuksia, nielemiskipuja, rintalastantakaista kipua tai närästystä tai sen pahenemista.

Vaikka kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa lisääntyntä riskiä ei havaittu, markkinoille tulon jälkeen on suun kautta otettavien bisfosfonaattien käytön aikana raportoitu maha- ja pohjukaissuolihaavoja, joista jotkut ovat olleet vakavia ja aiheuttaneet komplikaatioita.

Asetyyilisalisyylihapo ja NSAID:t

Koska asetyyilisalisyylihapon, ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) ja bisfosfonaattien käyttöön liittyy ruoansulatuskanavan ärsytystä, varovaisuutta on noudatettava samanaikaisessa käytössä.

Leukaluun osteonekroosi

Ibandronihappoa 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 hoitajakson aloittamista pitää siirtää myöhemmäksi.

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

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, 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 ibandronihappohoidon 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 ibandronihappovalmisteen antamista tai pian sen jälkeen pitää välttää.

Jos potilaalle kehittyä leukaluun osteonekroosi, potilaan hoitosuunnitelma pitää tehdä hoitavan lääkärin ja leukaluun osteonekroosin hoitoon perehtyneen hammaslääkärin tai suukirurgin tiiviissä yhteistyössä. Ibandronihappohoidon 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.

Epättyypilliset reisiluun murtumat

Epättyypillisiä subtrokanterisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia poikkittaisia 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 reisiluun on tutkittava, jos bisfosfonaattihoidon 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 keskeyttämissä päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon.

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskipuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätäydellisen murtuman varalta.

Munuaisten toiminta

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu näyttöä munuaisten toiminnan heikkenemisestä pitkäaikaisen ibandronihappohoidon aikana. Potilaiden munuaisten toiminnan ja seerumin kalsium-, fosfaatti- ja magnesiumarvojen seuranta suositellaan ibandronihappohoidon aikana kunkin potilaan kliinisen tilan mukaan.

Harvinainen perinnöllinen sairaus

Ibandronihappotabletit sisältävät laktoosia ja niitä ei pidä antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

Tunnettu yliherkkyys muille bisfosfonaateille

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan tiedetään olevan yliherkkä 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 ibandronihappotablettien imeytymiseen. Siksi tällaisia valmisteita, myös ruokaa, on vältettävä 30 minuutin ajan lääkkeen ottamisen jälkeen.

Biologinen hyötyosuus pieneni noin 75 %, kun ibandronihappotabletit 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 metaboloitu elimistössä.

H₂-salpaajat tai muut mahalaukun pH:ta nostavat lääkevalmisteet

Terveillä, vapaaehtoisilla miespuolisilla koehenkilöillä ja postmenopausaalisilla naisilla laskimoon annettu ranitidiini aiheutti ibandronihapon biologisen hyötyosuuden lisääntymisen noin 20 % (ibandronihapon biologisen hyötyosuuden normaaleissa vaihtelurajoissa), luultavasti mahan happamuuden vähenemisen vuoksi. Tästä huolimatta annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun ibandronihappoa annetaan yhdessä H₂-salpaajan tai muiden mahan pH:ta nostavien lääkevalmisteiden kanssa.

Asetyyliisalisyylihappo ja NSAID:t

Koska asetyyliisalisyylihapon, ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) ja bisfosfonaattien käyttöön liittyy ruoansulatuskanavan ärsytystä, varovaisuutta on noudatettava samanaikaisessa käytössä (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 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ibandronihapon käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Rotilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmisille aiheutuvaa riskiä ei tunneta. Siksi ibandronihappoa ei saa käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ibandronihappo ihmisen äidinmaitoon. Imettävillä rotilla tehdyissä tutkimuksissa rottien maidossa todettiin pieniä pitoisuuksia ibandronihappoa laskimoon annostelun jälkeen. Ibandronihappoa ei saa käyttää rintaruokinnan 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 ibandronihapolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vakavimmat raportoidut haittavaikutukset ovat anafylaktinen reaktio/sokki, epätyypilliset reisiluun murtumat, leukaluun osteonekroosi, ruoansulatuskanavan ärsytys ja silmätulehdus (ks. kohdat ”Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus” ja 4.4). Hoitoon liittyi hyvin yleisesti dyspepsian jälkeistä seerumin kalsiumpitoisuuden laskua alle normaalitason (hypokalsemia).

Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Taulukossa 1 on esitetty haittavaikutukset kahdesta faasin 3 pivoaalitutkimuksesta (Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja: 286 potilasta, joita hoidettiin oraalisisä ibandronihapolla 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 ($\geq 1/1000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), 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 ibandronihappoa suun kautta.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Anemia			
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys†, bronkospasmi, angioedeema†, anafylaktinen reaktio/sokki*†	Astman paheneminen

Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hypokalsemia **				
Hermosto		Parestesia, dysgeusia (makuainin häiriö)			
Silmät			Silmä-tulehdus†**		
Ruoansulatuselimi-	Ruokatorvi- tulehdus, vatsakipu, dyspepsia, pahoinvointi	Verenvuoto, pohjukais- suolihaava, gastritti, nielemishäiriöt, suun kuivuminen			
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina		Stevens-Johnsonin oireyhtymä†, erythema multiforme†, rakkulainen dermatiitti†	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat†	Leukaluun osteonekroosi †** Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) †	
Munuaiset ja virtsatie		Atsotemia (uremia)			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia	Rintakipu, influenssan kaltainen sairaus, huonovointisuus, kipu			
Tutkimukset		Veren lisäkilpirauhas-hormonin kohoaminen			

**Katso lisätietoa alla

†Havaittu markkinoilletulon jälkeen

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Hypokalsemia

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

Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroositapauksia on raportoitu lähinnä syöpäpotilailla, jotka käyttävät luunresorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten ibandronihappoa (ks. kohta 4.4). Leukaluun osteonekroositapaukset on raportoitu ibandronihapon markkinoille tulon jälkeen.4).

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 seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tietoja erityisesti ibandronihapon yliannostuksen hoidosta ei ole käytettävissä. Yliannostus suun kautta saattaa kuitenkin aiheuttaa ruoansulatuskanavan yläosan oireita, kuten vatsavaivoja, närästystä, ruokatorvitulehdusta, gastriittia tai haavauman. Ibandronihapon sitomiseksi annetaan maitoa tai antasideja. Mahdollisen ruokatorven ärsytyksen vuoksi potilasta ei pidä oksennuttaa ja hänen on pysyttävä täysin pystyasennossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Ibandronihappo kuuluu bisfosfonaattiryhmän yhdisteisiin, jotka vaikuttavat erityisesti 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 ja kasvainten tai kasvainuutteiden käytön avulla kokeellisesti aiheutettua luun tuhoutumista *in vivo*. Luun endogeenisen resorption estyminen on osoitettu myös ⁴⁵Ca-kinetiikkatutkimuksissa ja tutkimuksissa, joissa seurattiin aikaisemmin luustoon kiinnittyneen radioaktiivisen tetrasykliinin vapautumista.

Ibandronihappo ei vaikuttanut luun mineralisaatioon, kun käytettiin annoksia, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin farmakologisesti tehokkaat annokset.

Syöpätaudin 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 syöpätaudin luustokomplikaatioita.

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

Ibandronihappoa 50 mg sisältävien tablettien tehoa luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, arvioitiin kahdessa satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa faasin 3 tutkimuksessa, joiden kesto oli 96 viikkoa.

Naispotilaat, joilla oli rintasyöpä ja radiologisesti varmistettuja luustometastaaseja, satunnaistettiin saamaan lumelääkettä (277 potilasta) tai 50 mg ibandronihappoa (287 potilasta). Seuraavassa on esitetty yhteenvetona näiden tutkimusten tulokset.

Ensisijaiset päätetapahtumat tehon osoittamiseksi

Tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma oli luuston sairastavuusjaksojen määrä (skeletal morbidity period rate, SMPR). Tämä oli yhdistetty tulosuuttuja, 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. Useat samanlaiset tapahtumat laskettiin sen vuoksi analyysiin vain yhtenä tapahtumana kunkin 12 viikon jakson aikana. Näiden tutkimusten yhdistetyt tiedot osoittivat, että suun kautta annettu 50 mg:n ibandronihappoannos vähensi SMPR-luvulla ($p = 0,041$) mitattuja luustoon liittyviä tapahtumia merkittävästi tehokkaammin kuin lumelääke. Ibandronihappohoitoa saaneilla potilailla myös luustoon liittyvien tapahtumien riski pieneni 38 % lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna (suhteellinen riski 0,62; $p = 0,003$). Taulukossa 2 on yhteenveto tehoa kuvaavista tuloksista.

Taulukko 2. Tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpäpotilaat, joilla oli luustometastaaseja)

	Kaikki luustoon liittyvät tapahtumat (SRE)		
	Lumelääke n = 277	Ibandronihappo 50 mg, n = 287	p-arvo
SMPR (potilasvuotta kohti)	1,15	0,99	p = 0,041
luustotapahtuman suhteellinen riski	-	0,62	p = 0,003

Toissijaiset päätetapahtumat tehon osoittamiseksi

Luukipua mittaava pisteluku parani 50 mg:n ibandronihappoannoksella tilastollisesti merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna. Kipu pysyi johdonmukaisesti lähtötason alapuolella koko tutkimuksen ajan ja siihen liittyi merkittävästi vähäisempi kipulääkkeiden käyttö lumelääkeryhmään verrattuna. Elämänlaatu ja WHO:n suorituskykyluokituksen tulokset heikkenivät merkittävästi vähemmän ibandronihappohoitoa saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmään. Luun resorption merkkiaineen, CTx:n (tyypin I kollageenista vapautuva C-terminaalinen telopeptidi), pitoisuus virtsassa oli ibandronihapporyhmässä merkittävästi pienempi kuin lumelääkeryhmässä. Tämä CTx-pitoisuuden pieneneminen virtsassa korreloi merkittävästi ensisijaiseen päätetapahtumaan, SMPR-lukuun (Kendall-tau-b; $p < 0,001$). Taulukossa 3 on yhteenveto toissijaisista tehoa osoittavista tuloksista.

Taulukko 3. Toissijaiset tehoa osoittavat tulokset (rintasyöpäpotilaat, joilla oli luustometastaaseja)

	Lumelääke n = 277	Ibandronihappo n = 287	p-arvo
Luukipu*	0,20	-0,10	p = 0,001
Käyttö kipulääkkeenä*	0,85	0,60	p = 0,019
Elämänlaatu*	-26,8	-8,3	p = 0,032
WHO:n	0,54	0,33	p = 0,008

suorituskykyluokitus*			
Virtsan CTx**	10,95	-77,32	p = 0,001

*Keskimääräinen muutos lähtötilanteen ja viimeisen arviointikerran välillä.

**Muutoksen mediaani lähtötilanteen ja viimeisen arviointikerran välillä.

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

Ibandronihapon (50 mg) turvallisuutta ja tehoa lasten sekä alle 18-vuotiaiden 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 tyhjään mahaan, ja absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli noin 0,6 %. Imeytyminen heikkenee, kun valmiste otetaan yhdessä ruoan tai juomien (muun kuin pelkän veden) kanssa. Jos ibandronihappo otetaan tavanomaisen aamiaisen yhteydessä, hyötyosuus on noin 90 % pienempi kuin tyhjään 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.

Biologinen hyötyosuus pienenee noin 75 %, kun ibandronihapotabletit otettiin 2 tuntia tavanomaisen 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)

Jakautuminen

Alkuvaiheen systeemisen altistuksen jälkeen ibandronihappo sitoutuu nopeasti luuhun tai erittyy virtsaan. Ilmeinen loppuvaiheen jakautumistilavuus ihmisillä on vähintään 90 l, ja luuhun päätyy arviolta 40–50 % verenkierrossa olevasta annoksesta. Ihmisellä plasman proteiineihin sitoutuu noin 87 % annoksesta terapeuttisilla pitoisuuksilla, joten syrjäyttämistä johtuvat lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

Biotransformaatio

Ibandronihapon ei ole todettu metaboloituvan eläinten eikä ihmisen elimistössä.

Eliminaatio

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

Ilmeisten puoliintumisaikojen vaihteluväli on suuri ja riippuu annoksesta ja määrittämenetelmän herkkyydestä, mutta ilmeinen loppuvaiheen puoliintumisaika on yleensä 10–60 tuntia. Alussa havaitut pitoisuudet plasmassa pienenevät kuitenkin 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. Munuaispuhdistuma (noin 60 ml/min terveillä postmenopausaalisilla naisilla) vastaa 50–60 % kokonaispuhdistumasta ja on yhteydessä kreatiniinipuhdistumaan. Ilmeisen kokonaispuhdistuman ja munuaispuhdistuman välisen eron katsotaan heijastavan luuhun imeytyvää osuutta.

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

Erityisryhmien farmakokinetiikka

Sukupuoli

Ibandronihapon biologinen hyötyosuus ja farmakokinetiikka ovat samanlaisia miehillä ja naisilla.

Rotu

Ibandronihapon dispositiossa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä eroja aasialaista alkuperää olevien ja valkoihoisten 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 farmakokinetiikasta ei ole tietoja maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. 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 terapeuttisilla pitoisuuksilla, vaikeaan maksan vajaatoimintaan liittyvä hypoproteinemia ei todennäköisesti suurena vapaan lääkeaineen pitoisuutta plasmassa kliinisesti merkittävässä määrin.

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)

Monimuuttuja-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. kohdat 4.2 ja 5.1)

Ei ole olemassa tietoja ibandronihapon käytöstä alle 18-vuotiaille potilaille.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa koe-eläimissä on todettu haittavaikutuksia vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää ihmisille riittävän annostuksen niin suuresti, että vaikutuksella on kliiniseltä kannalta vain vähäinen merkitys. Kuten muillakin bisfosfonaateilla, systeemisen toksisen vaikutuksen tärkein kohde-elin oli munuainen.

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 lisäntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksissa 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 lääkeaineryhmän (bisfosfonaattien) odotettuja vaikutuksia. Näitä ovat hedelmöittyneen munasolun kiinnittymispaikkojen väheneminen kohdun limakalvolla, luonnollisen synnytyksen häiriöt (dystokia), sisäelinmuutosten lisääntyminen (munuaisallas-virtsanjohdinsyndrooma) sekä hampaisiin liittyvät poikkeavuudet rottien F1-sukupolven jälkeläisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Krospovidoni (E1202)
Selluloosa, mikrokiteinen (E460)
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)
Natriumstearyylifumaraatti

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi
Makrogolit/PEG 3350
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta (PVC/PVDC/ Al-läpipainopakkaukset)
2 vuotta (OPA/A/PVC/ Al-läpipainopakkaukset)

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA/A/PVC: Al-läpipainopakkaukset pahvikotelossa, joka sisältää
1, 3, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 ja 210 tablettia

PVC/PVDC: Al-läpipainopakkaukset pahvikotelossa, joka sisältää
1, 3, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 ja 210 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76-78

220 Hafnarfjörður
Íslanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

27929

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.5.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.08.2016