

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clastec 150 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg ibandronihappoa (ibandronihapon natriumsuolan monohydraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 163 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoinen tai melkein valkoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen, 14 mm pitkä tabletti, jossa merkintä ”I9BE” toisella puolella ja ”150” toisella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Osteoporoosin hoito postmenopausaalisilla naisilla, joilla on kohonnut murtumariski (ks. kohta 5.1). Nikamamurtumien riskin on osoitettu vähentyvän. Tehoa ei ole osoitettu reisiluun kaulan murtumissa (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositeltu annos on yksi 150 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kerran kuukaudessa. Tabletti tulisi ottaa samana päivänä joka kuukausi.

Clastec on otettava yöllisen paastovaiheen jälkeen (ainakin 6 tuntia syömättä ja juomatta) ja 1 tunti ennen päivän ensimmäisen ruoan, juoman (lukuun ottamatta vettä) (ks. kohta 4.5) tai muun suun kautta otettavan lääkevalmisteen tai lisäravinteen (mukaan lukien kalsium) nauttimista:

Mikäli potilas unohtaa ottaa lääkkeen, häntä tulisi neuvoa ottamaan Clastec 150 mg:n tabletti muistamista seuraavana aamuna, ellei seuraava sovittu annos ole 7 päivän sisällä. Potilaan on sen jälkeen palattava alkuperäisen suunnitelman mukaiseen aikatauluun ja otettava tabletti kerran kuukaudessa sovittuna päivänä. Jos annos on suunniteltu otettavaksi seuraavan 7 päivän aikana, potilaan on odotettava kyseiseen annokseen ja sen jälkeen jatkettava alkuperäisen aikataulun mukaan tabletti kerran kuukaudessa. Saman viikon aikana ei saa ottaa kahta tablettia.

Potilaille on annettava kalsium- ja/tai D-vitamiinilisä, jos ravinnosta saatava määrä on riittämätön (ks. kohta 4.4 ja 4.5).

Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoja osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Yksittäisen potilaan ibandronihappo-hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti uudelleen hoidosta saatavien hyötyjen ja siitä mahdollisesti aiheutuvien riskien perusteella etenkin, jos hoito on jatkunut 5 vuotta tai kauemmin.

Erityisryhmät:

Munuaisten vajaatoiminta

Clastecin käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, koska kliinistä kokemusta tästä on niukasti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Annoksen säätö ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta eli kreatiniinipuhdistuma \geq 30 ml/min.

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Clastecin käyttö alle 18-vuotiailla lapsilla ei ole aiheellista. Clastecia ei ole tutkittu tällä potilasryhmällä (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa:

Suun kautta.

- Tabletit on nieltävä kokonaisina vesilasillisen (180-240 ml) kanssa, jonka aikana potilaan pitää istua tai seistä pystyasennossa. Korkean kalsiumpitoisuuden omaavia vesiä ei pidä käyttää. Vähämineraalista pullotettua vettä suositellaan käytettäväksi, jos juomaveden kalsiumpitoisuuden epäillään olevan korkea (kova vesi).
- Potilas ei saa mennä makuulle ennen kuin Clastecin ottamisesta on kulunut 1 tunti.
- Clastec voidaan ottaa ainoastaan juomaveden kanssa.
- Tabletteja ei saa pureskella eikä imeskellä, koska suun ja nielun haavaumien vaara on olemassa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle
- Hypokalsemia
- Ruokatorven tyhjentymistä hidastavat häiriöt esim. kurouma ja akalasia
- Kyvyttömyys seistä tai istua pystyasennossa vähintään 60 minuuttia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypokalsemia

Hypokalsemia pitää korjata ennen ibandronihappolääkityksen aloittamista. Muut luuston ja kivennäisaineiden aineenvaihduntahäiriöt pitää myös hoitaa tehokkaasti. Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on tärkeää kaikille potilaille.

Ruoansulatuselimistön ärsytys

Suun kautta annosteltavat bisfosfonaatit voivat aiheuttaa paikallista ärsytystä mahalaukun ja suoliston yläosan limakalvossa. Mahdollisen ärsytysvaikutuksen sekä taustalla olevan sairauden mahdollisen pahenemisen takia varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Clastecia 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 haittavaikutuksien todennäköisyys on

suurempi potilailla, jotka eivät noudata annosteluohjeita ja/tai jatkavat oraalisen 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 Clastecin käyttö ja hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heille tulee ruokatorven ahtaumaa, nielimiskipuja, kipua rintalastan takana tai närästystä tai sen pahenemista.

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

Koska tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit) ja bisfosfonaatit voivat molemmat aiheuttaa ruoansulatuskanavan ärsytystä, varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti ibandronihappoa ja tulehduskipulääkkeitä.

Leuan osteonekroosi

Ibandronihappoa osteoporoosin 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 kehittyy 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 subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoidoa osteoporoosiin. Tällaisia poikkeavia 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 ja, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisurmutumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluun on tutkittava, jos bisfosfonaattihoidoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epättyypillistä 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 nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätäydellisen murtuman varalta.

Munuaisten vajaatoiminta

Vähäisestä kliinisestä kokemuksesta johtuen Clastecia ei suositella potilaille, joiden kreatiinipuhdistuma on alle 30 ml/min (ks. kohta 5.2).

Galaktoosi-intoleranssi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmiste-ruoka-yhteisvaikutus

Suun kautta otetun ibandronihapon biologinen hyötysuus yleensä pienenee ruoan kanssa otettaessa. Erityisesti kalsiumia, mukaan lukien maito, tai muita monenarvoisia kationeja (kuten alumiinia, magnesiumia ja rautaa) sisältävät tuotteet häiritsevät todennäköisesti ibandronihapon imeytymistä; tämä havainto on yhdenmukainen eläinkokeiden kanssa. Tämän vuoksi potilaiden pitää olla syömättä/juomatta yön yli (ainakin 6 tuntia) ennen Clastecin nauttimista ja jatkaa paastamista yhden tunnin ajan Clastecin 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.

Kalsiumia sisältävät lisäravinteet, antasidit ja tietyt monenarvoisia kationeja (kuten alumiinia, magnesiumia ja rautaa) sisältävät suun kautta otettavat lääkevalmisteet häiritsevät todennäköisesti Clastecin imeytymistä. Tämän vuoksi potilaiden ei pidä ottaa muita lääkkeitä ainakaan 6 tuntiin ennen Clastecin nauttimista, eikä tuntiin Clastecin ottamisen jälkeen.

Asetyylisalisyylihappo ja tulehduskipulääkkeet

Koska asetyylisalisyylihapon, tulehduskipulääkkeiden ja bisfosfonaattien käyttöön liittyy maha-suolikanavan ärsytystä, näiden samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen (ks. kohta 4.4).

H₂-salpaajat tai protonipumpun estäjät

Ibandronihapon päivittäistä ja kuukausittaista annostelua vertailtiin tutkimuksessa BM 16549, johon otettiin mukaan yli 1500 potilasta. Näistä 14 % käytti histamiinireseptorin (H₂) salpaajia tai protonipumpun estäjiä yhden vuoden ja 18 % kahden vuoden jälkeen. Heillä ruoansulatuskanavan yläosan tapahtumien ilmaantuvuus oli samaa luokkaa sekä ibandronihappoa 2,5 mg päivässä saaneilla että 150 mg kerran kuukaudessa saaneilla.

Terveillä, vapaaehtoisilla miespuolisilla koehenkilöillä ja postmenopausaalisilla naisilla laskimonsisäisesti annettu

ranitidiini aiheutti ibandronihapon biologiseen hyötyosuuteen noin 20 % kasvun, luultavasti mahan happamuuden vähenemisen vuoksi. Tämä lisäys on kuitenkin ibandronihapon normaalin biologisen hyötyosuuden vaihtelurajoissa, joten annoksen muutosta ei pidetä tarpeellisena, kun Clastecia annetaan yhdessä H2-salpaajan tai muiden mahan pH:ta nostavien lääkeaineiden kanssa.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ibandronihappo on tarkoitettu vain postmenopausaalisille naisille eivätkä hedelmällisessä iässä olevat naiset saa käyttää sitä.

Ibandronihapon käytöstä raskauden aikana ei ole olemassa riittävästi tietoja. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet jonkinasteista lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Clastecia ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ibandronihappo äidinmaitoon. Imettävillä rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että ibandronihappoa löytyy maidosta vähäisiä määriä laskimonsisäisen annon jälkeen. Clastecia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ibandronihapon vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Lisääntymistutkimuksissa suun kautta annettu ibandronihappo heikensi rottien hedelmällisyyttä. Kun lisääntymistutkimuksissa rotille annettiin ibandronihappoa laskimonsisäisesti se heikensi niiden hedelmällisyyttä suuria päiväannoksia käytettäessä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin sekä raportoitujen haittavaikutusten perusteella ibandronihapolla ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vakavimpia raportoituja haittavaikutuksia ovat anafylaktinen reaktio/sokki, reisiluun epätyypilliset murtumat, leukaluun osteonekroosi, maha-suolikanavan ärsytys ja silmätulehdus (ks. kohta ”Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus” ja kohta 4.4). Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat nivelsärky ja influenssan kaltaiset oireet. Näitä oireita havaittiin yleensä ensimmäisen annoksen yhteydessä ja ne olivat yleensä lyhytkestoisia ja voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia ja hävisivät hoitoa jatkettaessa ilman erityisiä hoitotoimenpiteitä (ks. kohta ”Influenssan kaltainen sairaus”).

Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Taulukossa 1 on lueteltu kaikki tiedossa olevat haittavaikutukset. Suun kautta annetun ibandronihapon 2,5 mg:n päivittäisen annostelun turvallisuutta tutkittiin 1251:llä potilaalla, joita hoidettiin neljässä kliinisessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa. Näistä potilaista suurin osa oli mukana kolmevuotisessa murtumia selvittäneessä avaintutkimuksessa (MF 4411).

Kaksivuotisessa postmenopausaalisilla, osteoporoosia sairastavilla naisilla tehdyssä tutkimuksessa (BM 16549) ibandronihapon 150 mg:n kuukausiannostelun ja ibandronihapon 2,5 mg:n päiväannostelun yleiset haittavaikutusprofiilit olivat samanlaisia. Haittavaikutuksia kokeneiden potilaiden osuus oli yhden ja kahden vuoden käytön jälkeen 22,7 % ja 25,0 % otettaessa ibandronihappoa 150 mg kerran kuukaudessa. Useimmat haittavaikutukset eivät vaatineet hoidon keskeyttämistä.

Alla luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyyssuokituksessa 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 yleisyyssuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset, joita esiintyi postmenopausaalisilla osteoporoosipotilailla, jotka faasin III tutkimuksissa BM16549 ja MF4411 tai markkinoille tulon jälkeen saivat ibandronihappoa 150 mg kerran kuukaudessa tai ibandronihappoa 2,5 mg päivässä.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä		Astman paheneminen	Yliherkkyysoireyhtymä	Anafylaktinen reaktio/sokki*†
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus		
Silmät			Silmätulehdus *†	
Ruoansulatus-elimistö*	Ruokatorvitulehdus, gastritti, ruokatorven refluksitauti, dyspepsia, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi	Ruokatorven tulehdus mukaanlukien haavaumat tai ahtaumat ja nielemishäiriö, oksentelu, ilmavaivat	Pohjukaissuolitulehdus	
Iho ja ihonalainen kudus	ihottuma		Angioedeema, kasvojen turvotus, urtikaria	<u>Stevens-Johnsonin oireyhtymä</u> †, <u>erythema multiforme</u> †, <u>rakkulainen dermatiitti</u> †
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky, lihaskipu, tuki- ja liikuntaelinten kipu, lihaskouristus, tuki ja liikuntaelinten jäykkyys	Selkäkipu	Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat †	Leukaluun osteonekroosi *† <u>korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus)</u> †
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Influenssan kaltainen sairaus*	Uupumus		

* Katso lisätietoa alla

† Havaittu markkinoilletulon jälkeen

Tärkeimpien hättavaikutusten kuvaus

Ruoansulatuskanavan hättavaikutukset

Potilaat, joilla oli aikaisemmin todettu ruoansulatuskanavan sairaus kuten peptinen haava (joka ei ole hiljattain vuotanut tai vaatinut sairaalahoitoa) sekä potilaat, joiden dyspepsia tai refluksitauti oli kontrollissa lääkityksellä, olivat mukana kerran kuukaudessa annostelun hoitotutkimuksessa. Potilaiden ruoansulatuskanavan yläosan hättätapahtumien ilmaantuvuudessa ei todettu eroja annosteltaessa ibandronihappoa joko 150 mg kerran kuukaudessa tai 2,5 mg päivässä.

Influenssan kaltainen sairaus

Influenssan kaltaisena sairautena raportoitiin akuutin vaiheen reaktioita tai oireita kuten lihaskipua, nivelsärkyä, kuumetta, vilunväristyksiä, väsymystä, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta tai luukipua.

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.4).

Silmätulehdus

Ibandronihapon käyttäjillä on raportoitu silmätulehduksia esim. uveittia, 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 hättavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-hättatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden hättavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Ibandronihapon yliannostuksen hoidosta ei ole olemassa mitään erityisiä tietoja. Samaa lääkeaineryhmään kuuluvien muiden lääkeaineiden tietojen perusteella voidaan kuitenkin olettaa, että suun kautta otettu yliannos aiheuttaa ruoansulatuskanavan yläosaan kohdistuvia hättällisiä reaktioita (kuten mahan sekaisin menoa, dyspepsiaa, ruokatorventulehdusta, gastrittiä tai haavaumia) tai hypokalsemiaa. Maitoa tai antasidemia tulisi käyttää Clastecin sitomiseen, ja kaikkia hättavaikutuksia tulisi hoitaa oireenmukaisesti. Ruokatorvenärsytysvaaran vuoksi potilasta ei pidä oksennuttaa ja hänen on pysyttävä pystyasennossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, bisfosfonaatit, ATC-koodi: M05B A06

Vaikutusmekanismi

Ibandronihappo on erittäin potentti bisfosfonaatti, joka kuuluu tyyppiä sisältävien bisfosfonaattiyhdisteiden ryhmään. Näiden vaikutus kohdistuu selektiivisesti luustoon ja erityisesti osteoklastien toiminnan estämiseen vaikuttamatta suoraan luun muodostumiseen. Ibandronihappo ei häiritse osteoklastien muodostumista prekursorisoluista. Se saa aikaan luumassan nettolisäystä ja vähentää murtumien esiintymistiheyttä alentamalla kiihtynyttä luun vaihtumisnopeutta postmenopausaalisilla naisilla kohti premenopausaalista tasoa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ibandronihapon farmakodynaaminen vaikutus on luun resorption esto. Ibandronihappo estää suk rauhastoiminnan lakkauttamisen, retinoidien käytön sekä kasvainten tai kasvainuutteiden käytön kautta kokeellisesti aiheutetun luun tuhoutumisen *in vivo*. Nuorilla, nopeasti kasvavilla rotilla myös endogeeninen luun resorptio estyy, jolloin normaali luumassa lisääntyy suhteessa verrokkeihin. Eläinmallit vahvistavat, että ibandronihappo on erittäin potentti osteoklastien aktiivisuuden estäjä. Kasvavilla rotilla ei havaittu heikentynyttä mineralisaatiota edes annoksilla, jotka olivat yli 5000-kertaisia osteoporoosin hoidossa käytettyihin annoksiin verrattuna.

Sekä päivittäin että jaksoittaisesti annosteltaessa (pitkitetty lääkkeetön jakso) pitkäaikaisessa käytössä rotilla, koirilla ja apinoilla muodostunut uudisluu oli laadultaan normaalia ja luun mekaaninen lujuus säilyi tai lisääntyi jopa toksisia annoksia käytettäessä. Ihmisillä ibandronihapon murtumia estävä teho annosteltaessa päivittäin ja jaksoittain (9-10 viikon ibandronihapon lääkkeetön jakso) osoitettiin kliinisessä tutkimuksessa MF 4411.

Eläinmalleissa ibandronihappo aiheutti annoksesta riippuvaisia, luun resorption estymistä osoittavia biokemiallisia muutoksia mukaan lukien luun kollageenin hajoamista osoittavien biokemiallisten merkkiaineiden, kuten deoksyrydinoliinin ja tyypin I kollageenin ristosidoksia sisältävän N-telopeptidin (NTX), pitoisuuksien laskua virtsassa.

Faasi I:n bioekvivalenssitutkimuksessa 72 postmenopausaaliselle naiselle annettiin kaikkiaan neljä 150 mg:n annosta perorallisesti joka 28. päivä. Ensimmäisen annoksen jälkeen CTX-peptidien estymistä seerumissa havaittiin jo 24 tunnin kuluttua (inhibition eston mediaani 28 %). Maksimaalinen esto (mediaani 69 %) todettiin kuusi päivää myöhemmin. Kuusi päivää kolmannesta ja neljännestä annoksesta maksimaalisen eston mediaani oli 74 %. 28 päivän kuluttua neljännen annoksen jälkeen havaittiin eston mediaanin vähentyneen 56 %:iin. Luun resorptiota osoittavien biokemiallisten merkkiaineiden pitoisuudet alkoivat nousta, kun lääkitystä ei enää jatkettu.

Kliininen teho

Itsenäiset riskitekijät, esim. matala luun mineraalitiheys, ikä, aikaisempi murtumien esiintyvyys, murtumien esiintyvyys suvussa, nopea luun aineenvaihdunta ja alhainen BMI, on huomioitava määriteltäessä kenellä naisista on kohonnut osteoporoottisten murtumien riski.

Clastec 150 mg kerran kuukaudessa

Luun mineraalitiheys (BMD)

Kaksivuotisessa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (BM 16549) osteoporoosia sairastavilla, postmenopausaalisilla naisilla (lannerangan BMD T -pisteitys oli alle -2,5 SD lähtötilanteessa) ibandronihapon 150 mg:n annoksen kerran kuukaudessa osoitettiin lisäävän luun mineraalitiheyttä vähintään yhtä hyvin kuin ibandronihapon 2,5 mg:n annoksen kerran päivässä. Tämä todettiin sekä yhden vuoden primaarianalyysien että kahden vuoden varmistusanalyysien loppuvaiheessa (Taulukko 2).

Taulukko 2: Keskimääräinen, suhteellinen lannerangan, lonkan, reisiluun kaulan ja trokanterin BMD:n muutos lähtötasosta yhden vuoden (primaarianalyysi) ja kahden vuoden hoidon jälkeen (per-protocol -periaatteella) tutkimuksessa BM 16549.

	Yhden vuoden tulokset tutkimuksesta BM 16549		Kahden vuoden tulokset tutkimuksesta BM 16549	
Keskimääräiset, suhteelliset muutokset lähtötasosta % [95 % CI]	Ibandroni-happo 2,5 mg päivässä (N=318)	Ibandroni-happo 150 mg kerran kuukaudessa (N=320)	Ibandroni- happo 2,5 mg päivässä (N=294)	Ibandronihappo 150 mg kerran kuukaudessa (N=291)
Lannerangan (L2-L4) BMD	3.9 [3.4, 4.3]	4.9 [4.4, 5.3]	5.0 [4.4, 5.5]	6.6 [6.0, 7.1]
Lonkan BMD	2.0 [1.7, 2.3]	3.1 [2.8, 3.4]	2.5 [2.1, 2.9]	4.2 [3.8, 4.5]
Reisiluun kaulan BMD	1.7 [1.3, 2.1]	2.2 [1.9, 2.6]	1.9 [1.4, 2.4]	3.1 [2.7, 3.6]
Trokantterin BMD	3.2 [2.8, 3.7]	4.6 [4.2, 5.1]	4.0 [3.5, 4.5]	6.2 [5.7, 6.7]

Lannerangan BMD:n lisäyksen prospektiivisessä analyysissä ibandronihapon 150 mg:n kuukausiannostelu osoittautui paremmaksi kuin ibandronihapon 2,5 mg:n päivittäisannostelu yhden ($p = 0,002$) ja kahden ($p < 0,001$) vuoden kohdilla.

Ibandronihapon 150 mg:n kuukausiannostelulla olleista potilaista 91,3 % ($p = 0,005$) ja ibandronihapon 2,5 mg:n päiväannostelulla olleista 84 % sai vasteen, kun vasteeksi määritettiin lannerangan BMD:n lisäys tai ylläpito lähtötasoon verrattuna vuoden kuluttua (primaarinen analyysi). Kahden vuoden kohdalla tulokset olivat vastaavasti 93,5 % ($p = 0,004$) ja 86,4 %.

Kun vasteena käytettiin koko lonkan BMD:n lisäystä tai ylläpitoa lähtötasoon verrattuna, 90,0 % ($p < 0,001$) ibandronihapon 150 mg:n kuukausiannostelulla olleista potilaista ja 76,7 % ibandronihapon 2,5 mg:n päiväannostelulla olleista sai vasteen. Kahden vuoden kohdalla tulokset olivat vastaavasti 93,4 % ($p < 0,001$) ja 78,4 %.

Kun arvioitiin tiukemmin kriteerein, joissa yhdistettiin sekä lannerangan että koko lonkan BMD:t vuoden hoidon jälkeen, 83,9 % ($p < 0,001$) ibandronihappoa 150 mg:aa kerran kuukaudessa ja 65,7 % ibandronihappoa 2,5 mg:aa päivässä ottaneista saivat vasteen. Kahden vuoden kohdalla 87,1 % ($p < 0,001$) ja 70,5 % potilaista sai kriteereillä vasteen.

Luun aineenvaihduntaa kuvaavat biokemialliset merkkiaineet

Seerumin CTX-pitoisuuksien kliinisesti merkittävää vähenemistä havaittiin kaikkina mittausajankohtina (3, 6, 12 ja 24 kk hoidon aloittamisesta) 150 mg:n kuukausiannostuksella mediaanin suhteellinen muutoslähtötasosta yhden vuoden jälkeen (primaarianalyysi) oli -76 % ja 2,5 mg:n päiväannostuksella -67 %. Kahden vuoden kohdalla mediaanin suhteellinen muutos oli 150 mg:n kuukausiannostelulla -68 % ja vastaavasti -62 % 2,5 mg:n päiväannostuksella.

Vuoden kohdalla 150 mg kerran kuukaudessa saaneista potilaista 83,5 % ($p = 0,006$) sai vasteen (≥ 50 %:n vähennys lähtötasosta) verrattuna 2,5 mg päivässä saaneiden potilaiden 73,9 %:iin. Kahden vuoden kohdalla 150 mg kerran kuukaudessa saaneista potilaista 78,7 % ($p = 0,002$) sai vasteen verrattuna vastaavasti 2,5 mg päivässä saaneiden potilaiden 65,6 %:iin.

Tutkimuksen BM 16549 tulosten perusteella voidaan ibandronihapon 150 mg:n kuukausiannostuksen olettaa olevan vähintään yhtä tehokas estämään murtumia kuin ibandronihapon 2,5 mg:n päiväannostuksen.

Ibandronihappo 2,5 mg kerran päivässä

Kolme vuotta kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa murtumien estotutkimuksessa (MF 4411, taulukko 3) havaittiin tilastollisesti merkitsevä ja lääketieteellisesti merkityksellinen väheneminen uusien nikamaluhistumien ja kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuudessa. Tässä tutkimuksessa käytettiin ibandronihapon suun kautta otettavaa annosta, 2,5 mg päivässä ja tutkimushoitona jaksoittain 20 mg. Ibandronihappo otettiin 60 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ruoka- tai juoma-annosta (lääkkeen oton jälkeinen paasto). Tutkimukseen otettiin mukaan 55 - 80-vuotiaita naisia, joiden menopaussista oli ainakin viisi vuotta ja joilla lannerangan BMD oli 2-5 SD:tä alle premenopausaalisen keskiarvon (T-score) ainakin yhdessä nikamassa [L1-L4]. Lisäksi sisäänottokriteerinä oli 1-4 nikamamurtuman esiintyminen. Kaikki potilaat saivat 500 mg kalsiumia ja 400 IU:ta D-vitamiinia päivittäin. Tehoa tutkittiin 2928 potilaalla. Ibandronihapolla (2,5 mg päivässä) saavutettiin tilastollisesti merkitsevä ja lääketieteellisesti merkitsevä väheneminen uusien nikamamurtumien ilmaantuvuudessa. Tämä annostus vähensi uusien, radiologisesti todettujen nikamamurtumien esiintymistä 62 % (p = 0,0001) kolme vuotta kestäneen tutkimuksen aikana. Kahden vuoden hoidon jälkeen suhteellinen riski oli vähentynyt 61 % (p = 0,0006). Yhden vuoden hoidon jälkeen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (p = 0,056). Murtumia estävä vaikutus säilyi koko tutkimuksen ajan eikä tehon heikkenemisestä havaittu merkkejä.

Kliiniset nikamamurtumat vähenivät myös merkittävästi eli 49 % (p = 0,011). Ibandronihapon voimakasta vaikutusta nikamamurtumien ehkäisyyn heijastaa myös se, että potilaan pituuden menetys väheni tilastollisesti merkitsevästi plaseboon verrattuna (p < 0,0001).

Taulukko 3: Tulokset kolmen vuoden tutkimuksesta, jossa selvitettiin murtumia (MF 4411) (% , 95 %:n luottamusväli)

	Plasebo (n = 974)	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 977)
Uusien nikamaluhistumien suhteellisen riskin väheneminen		62 % (40.9; 75.1)
Uusien nikamaluhistumien ilmaantuvuus	9.56 % (7.5; 11.7)	4.68 % (3.2; 6.2)
Kliinisten nikamamurtumien suhteellisen riskin väheneminen		49 % (14,03; 69,49)
Kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuus	5.33 % (3.73; 6.92)	2.75 % (1.61; 3.89)
Mineraalitiheys (BMD) – lannerangasta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	1.26 % (0.8; 1.7)	6.54 % (6.1; 7.0)

Mineraali­te­heys (BMD) – koko lonkan alueesta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	-0.69 % (-1.0; -0.4)	3.36 % (3.0; 3.7)
---	-------------------------	----------------------

Ibandronihapon tehoa tutkittiin lisäksi tekemällä subpopulaatioanalyysi potilasjoukolla, jonka lähtötason lannerangan BMD:n T-score oli alle -2,5. Nikamamurtumien riskin väheneminen tässä ryhmässä oli hyvin yhdenmukaista koko potilasjoukon tulosten kanssa.

Taulukko 4: Tulokset murtumia selvittävästä kolmen vuoden tutkimuksesta (MF 4411) (% , luottamusväli 95 %) potilailla, joilla lähtötason lannerangan BMD:n T-score oli alle -2,5

	Plasebo (n = 587)	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 575)
Uusien nikamalu­histumien suhteellisen riskin väheneminen		59 % (34.5; 74.3)
Uusien nikamalu­histumien ilmaantuvuus	12.54 % (9.53; 15.55)	5.36 % (3.31; 7.41)
Kliinisten nikamamurtumien suhteellisen riskin väheneminen		50 % (9.49; 71.91)
Kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuus	6.97 % (4.67; 9.27)	3.57 % (1.89; 5.24)
Mineraali­te­heys (BMD) – lannerangasta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	1.13 % (0.6; 1.7)	7.01 % (6.5; 7.6)
Mineraali­te­heys (BMD) – koko lonkan alueesta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	-0.70 % (-1.1; -0.2)	3.59 % (3.1; 4.1)

Huomioitaessa tutkimuksen MF4411 koko potilasjoukko nikaman ulkopuolisten murtumien vähentymistä ei havaittu. Kuitenkin päivittäin otettava ibandronihappo oli tehokas korkean riskin potilaiden alaryhmässä (reisiluun kaulan mineraali­te­heyden T-piste­tytys < -3.0), jossa nikaman ulkopuolisten murtumien riski väheni 69 %.

Päivittäinen hoito 2,5 mg:n annoksella sai aikaan BMD:n enenevän lisääntymisen sekä nikamissa että luuston muissa osissa.

Lannerangan BMD lisääntyi kolmessa vuodessa 5,3 % verrattuna plaseboon ja 6,5 % verrattuna lähtötasoon. Mineraalitiheyden lisäykset lonkassa verrattuna lähtötasoon olivat seuraavat: reisiluun kaulan alue 2,8 %, koko lonkan alue 3,4 % ja trokantterialue 5,5 %.

Luun vaihduntaa kuvaavien biokemiallisten merkkiaineiden (kuten virtsan CTX ja seerumin osteokalsiini) pitoisuudet vähenivät odotetusti menopaussia edeltävälle tasolle ja maksimaalinen esto saavutettiin 3-6 kuukauden kuluessa.

Luun resorptiota kuvaavissa biokemiallisissa merkkiaineissa havaittiin kliinisesti merkittävä väheneminen (50 %) jo yhden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta käytettäessä ibandronihapon annosta 2,5 mg.

Lääkityksen lopettamisen jälkeen luun resorptionopeus kiihtyy ja palautuu hoitoa edeltävälle patologiselle, postmenopausaaliseen osteoporoosiin liittyvälle tasolle.

Postmenopausaalisilta naisilta kahden ja kolmen vuoden hoidon jälkeen otetuissa koepaloissa luu oli normaalia laatuista, eikä merkkejä poikkeavasta mineralisaatiosta havaittu.

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

Ibandronihappoa ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla, joten teho- ja turvallisuustietoa ei ole saatavana tälle potilasryhmälle.

5.2 Farmakokinetiikka

Useissa eläimillä ja ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että ibandronihapon primääriset farmakologiset vaikutukset luuhun eivät ole suoraan verrannollisia sen pitoisuuteen plasmassa.

Imeytyminen

Ibandronihapon imeytyminen ruoansulatuskanavan yläosassa on nopeaa suun kautta otetun annoksen jälkeen ja pitoisuus plasmassa samassa suhteessa annoksen kanssa kasvaa aina 50 mg:n annokseen asti, jota suuremmilla annoksilla pitoisuus plasmassa ei kasva yhtä säännömukaisesti. Plasmassa havaittu maksimipitoisuus saavutettiin 0,5-2 h kuluessa (mediaani 1 h) paastotessa ja absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli noin 0,6 %. Imeytynyt määrä vähenee, jos lääke otetaan ruoan tai virvokkeiden (muun kuin juomaveden) kanssa. Biologinen hyötyosuus alenee noin 90 %, kun ibandronihappoa otetaan normaalin aamiaisen yhteydessä verrattuna paastoavilla henkilöillä havaittuun hyötyosuuteen. Biologinen hyötyosuus ei heikkene merkittävästi, kun ibandronihappo otetaan 60 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ateriaa. Biologinen hyötyosuus alenee ja lisäys mineraalitiheydessä jää pienemmäksi, jos ruokaa tai virvokkeita nautitaan ennen kuin on kulunut 60 minuuttia ibandronihapon ottamisesta.

Jakautuminen

Ibandronihappo sitoutuu nopeasti luuhun tai erittyy virtsaan alkuvaiheen systeemisen altistuksen jälkeen. Loppuvaiheen jakautumistilavuus ihmisillä on ainakin 90 l ja luuhun sitoutuva osuus on arviolta noin 40-50 % verenkierrossa olevasta annoksesta. Ibandronihappo sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin noin 85-87 %:isesti (määritettynä *in vitro* terapeuttisilla pitoisuuksilla) ja tämän vuoksi mahdollisuus muiden lääkevalmisteiden välisiin interaktioihin syrjäyttämisen seurauksena on vähäinen.

Biotransformaatio

Ei ole olemassa näyttöä siitä, että ibandronihappo metaboloituu eläimillä tai ihmisillä.

Eliminaatio

Ibandronihapon imeytynyt osuus poistuu verenkierrosta absorboitumalla luuhun (tämän osuudeksi on arvioitu 40-50 % menopaussin ohittaneilla naisilla) ja loppu eliminoituu muuttumattomana munuaisten kautta. Ibandronihapon imeytymätön osuus poistuu muuttumattomana ulosteiden mukana.

Havaittu puoliintumisaika vaihtelee suuresti, mutta loppuvaiheen puoliintumisaika on yleensä 10-72 h. Todellinen puoliintumisaika on kuitenkin todennäköisesti olennaisesti pidempi kuten muillakin bisfosfonaateilla, koska

laskennalliset arvot riippuvat suurelta osin tutkimuksen kestosta, käytetystä annoksesta sekä määrittämisen herkkyydestä. Alussa havaittu plasmapitoisuus laskee nopeasti ja saavuttaa 10 % huippupitoisuudesta kolmen tunnin sisällä laskimonsisäisen tai kahdeksan tunnin sisällä suun kautta otetun annoksen jälkeen.

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 eritymisessä. Ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450-isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450-järjestelmää rotilla.

Farmakokinetiikka erityistapauksissa

Sukupuoli

Ibandronihapon biologinen hyötyosuus ja farmakokinetiikka ovat samanlaisia miehillä ja naisilla.

Rotu

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Ibandronihapon munuaispuhdistuma eriaisteisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on suoraan verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan.

Annosta ei tarvitse säätää potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma \geq 30 ml/min), kuten havaittiin tutkimuksessa BM 16549, jossa enemmistöllä potilaista oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Annettaessa suun kautta 10 mg ibandronihappoa päivittäin 21 vuorokauden ajan vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) kärsiville henkilöille pitoisuudet plasmassa olivat 2-3 kertaa korkeammat kuin niillä, joilla munuaisten toiminta oli normaali ja ibandronihapon kokonaispuhdistuma oli 44 ml/min. Annettaessa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille laskimonsisäisesti 0,5 mg ibandronihappoa kokonaispuhdistuma, munuaispuhdistuma ja muu kuin munuaisten kautta tapahtuva puhdistuma laskivat vastaavasti 67 %, 77 % ja 50 %. Kuitenkaan siedettävyyttä ei vähentynyt altistuksen kasvaessa. Rajallisesta kliinisestä kokemuksesta johtuen Clastecia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Ibandronihapon farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla loppuvaiheen munuaissairaudesta hoitoon käytetään muuta kuin hemodialyysia. Ibandronihapon farmakokinetiikkaa ei tunneta näillä potilailla, eikä sitä pitäisi käyttää tällaisissa tapauksissa.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Ibandronihapon käytöstä ei ole olemassa farmakokineettisiä tietoja potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Maksalla ei ole merkittävää osuutta ibandronihapon eliminaatioissa, koska ibandronihappo ei metaboloidu vaan eliminoituu erittymällä munuaisten kautta ja sitoutumalla luuhun. Annoksen säätö ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla.

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)

Monimuuttuja-analyysissä iällä ei havaittu olevan itsenäistä vaikutusta mihinkään tutkittuun farmakokineettiseen parametriin. Ainoa huomioon otettava tekijä on munuaistoiminnan aleneminen iän myötä (ks. kappale ”Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta”).

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.1)
Clastecin käyttöä ei ole tutkittu lapsilla eikä nuorilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirilla toksisia vaikutuksia, kuten merkkejä munuaisvauriosta, havaittiin vasta lääkeaineen altistuksilla, joita pidetään huomattavasti ihmisen suurinta altistusta suurempana. Näin ollen näillä tuloksilla ei katsota olevan merkitystä kliinisen käytön kannalta.

Mutageenisuus/karsinogeenisuus:

Viitteitä karsinogeenisuudesta ei ole havaittu. Genotoksisuustesteissä ei löydetty merkkejä ibandronihapon vaikutuksista geeneihin.

Lisääntymistoksisuus:

Ibandronihapolla ei havaittu olevan suoria sikiöön kohdistuvia toksisia eikä teratogeenisiä vaikutuksia rotilla ja kaneilla oraalisen annostelun jälkeen. Haitallisia vaikutuksia ei havaittu myöskään rottien jälkeläisten (F₁) kehityksessä ekstrapoloitaessa altistus ainakin 35-kertaiseksi ihmisen altistukseen verrattuna. Rotilla tehdyissä oraalisisissa lisääntymistoksisuutta selvittämissä tutkimuksissa vaikutukset hedelmällisyyteen koostuivat implantaatiota edeltävien menetysten (preimplantation loss) lisääntymisistä, kun käytetty päiväannos oli 1 mg/kg tai suurempi. Ibandronihapon haittavaikutukset rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuutta selvittämissä tutkimuksissa olivat samoja, joita havaitaan bisfosfonaattien luokassa. Näihin kuuluu hedelmöittyneen munasolun kiinnittymisten väheneminen kohdun limakalvolla, häiriöt luonnollisessa synnytyksessä ja sisäelimiin liittyvien muutosten määrän lisääntyminen (munuaisallas-virtsajohdin-syndrooma).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Krospovidoni
Mikrokiteinen selluloosa
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Natriumstearyyllifumaraatti

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi
Makrogoli 3350
Talkki
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta (OPA-Al-PVC/Al-läpipainopakkaus)
3 vuotta (PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus)

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pahvikotelot, joissa OPA-Al-PVC/Al-läpipainopakkaus. Pakkauskoot: 1, 3, 7, 10 tai 14 tablettia.

Pahvikotelot, joissa PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus. Pakkauskoot: 1, 3, 7, 10 tai 14 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lääkevalmisteiden joutumista luontoon on vältettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Avansor Pharma Oy
Tekniikantie 14
02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27935

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.01.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.8.2016