

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibandronate ratiopharm 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg ibandronihappoa (ibandronihapon natriummonohydraattisuolana).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sisältää 54 mg laktoosimonohydraattia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pitkulainen, 9 mm:n pituinen ja kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”I9BE” ja toiselle puolelle ”50”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Ibandronihappohoidon saa aloittaa ainoastaan syövän hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Suositusannos on yksi 50 mg:n kalvopäällysteinen tabletti vuorokaudessa.

Erityispotilasryhmät

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamiseen ei ole tarvetta (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Lievästä munuaisten vajaatoiminnasta ($\text{ClCr} \geq 50$ ja < 80 ml/min) kärsivien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Keskivaikkeen munuaisten vajaatoiminnan ($\text{ClCr} \geq 30$ ja < 50 ml/min) yhteydessä annosta suositellaan muutettavaksi yhdeksi 50 mg:n tabletksi joka toinen päivä (ks. kohta 5.2).

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa ($\text{ClCr} < 30$ ml/min) suositusannos on yksi 50 mg:n tabletti kerran viikossa. Ks. annostusohjeet edeltävästä tekstistä.

Iäkkäät potilaat (> 65-vuotiaat)

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Suun kautta

Ibandronihappoa sisältävät tabletit on otettava yön yli (vähintään kuusi tuntia) kestäneen paaston jälkeen, ja ennen päivän ensimmäistä ruoka- tai juoma-annosta. Myöskään muita lääkkeitä tai lisäravinteita (edes kalsiumia) ei pidä ottaa ennen kuin ibandronihappoa sisältävät tabletit on otettu. Paastoa on jatkettava vielä vähintään 30 minuutin ajan tabletin ottamisen jälkeen. Vettä saa juoda milloin tahansa ibandronihappohoidon aikana (ks. kohta 4.5). Jos veden kalsiumpitoisuus on korkea, sitä ei pidä käyttää. Vähämineraalista pullotettua vettä suositellaan käytettäväksi, jos juomaveden kalsiumpitoisuuden epäillään olevan korkea (ns. kova vesi).

Tabletit on nieltävä kokonaisina ja niiden kanssa on juotava kokonainen lasillinen (180–240 ml) vettä seisten tai selkä suorassa istuen.

Potilas ei saa käydä makuulle 60 minuuttiin ibandronihappolääkkeen ottamisen jälkeen.

Tablettia ei saa pureskella, imeskellä eikä murskata, sillä 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 tyhjentyminen hidastavat poikkeavuudet, kuten kuroumat tai aklasia.
- Kyvyttömyys istua tai seistä pystyasennossa ainakin 60 minuutin ajan.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaat, joilla on luu- ja mineraaliaineenvaihdunnan häiriöitä

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-vitamiinilisää, elleivät ravinnosta saatavat määrät ole riittäviä.

Ruoansulatuskanavan ärsytys

Suun kautta annosteltavat bisfosfonaatit voivat aiheuttaa paikallista ärsytystä ruoansulatuskanavan yläosan limakalvoilla. Mahdollisen ärsytysvaikutuksen sekä taustalla olevan sairauden mahdollisen pahenemisen takia varovaisuuteen on syytä annettaessa ibandronihappoa potilaille, joilla on jokin aktiivinen vaiva ruoansulatuskanavan yläosassa (esim. Barrettin oireyhtymä, nielemisvaikeudet, muut ruokatorven sairaudet, gastriitti, duodeniitti tai haavaumat).

Suun kautta otettavia bisfosfonaatteja saaneilla potilailla on haittavaikutuksina raportoitu esim. ruokatorven tulehdusta, haavaumia ja syöpymiä. Osa näistä tapauksista on ollut vakavia ja vaatinut potilaiden sairaalahoitoa. Verenvuotoa ja sen seurauksena ruokatorven ahtaumaa tai perforaatiota on havaittu harvoin. Vakavien ruokatorveen liittyvien haittavaikutusten riski näyttäisi olevan suurempi potilailla, jotka eivät noudata annosteluohjeita ja/tai jotka jatkavat oraalisen bisfosfonaatin käyttöä ruokatorven ärsytykseen viittaavista oireista huolimatta. Potilaiden on kiinnitettävä erityistä huomiota annosteluohjeisiin ja niiden noudattamiseen (ks. kohta 4.2).

Lääkäreiden on tarkkailtava tilannetta kaikkien mahdollisten ruokatorvireaktioihin viittaavien oireiden tai merkkien varalta, ja potilaita on ohjeistettava lopettamaan ibandronihapon käyttö ja hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heille ilmaantuu nielemishäiriöitä, nielemiskipuja, kipua rintalastan takana, närästystä tai sen pahenemista.

Vaikka lisääntyntä riskiä ei kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa havaittukaan, on oraalisten bisfosfonaattien käytön yhteydessä markkinoille tulon jälkeen raportoitu maha- ja pohjukaissuolihaavoja, joista osa on ollut vakavia ja aiheuttanut komplikaatioita.

Asetyyლისისილინოჰოჰი და ტუღდუსკიპულააკეეტი

Koska asetyyლისისილინოჰოჰი, ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden ja bisfosfonaattien käyttöön voi liittyä ruoansulatuskanavan ärsytystä, niiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

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 hoitojakson aloittamista pitää siirtää myöhemmäksi.

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

Leukaluun osteonekroosin kehittymisen riskin arvioinnissa pitää ottaa huomioon seuraavat riskitekijät:

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

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Epätyypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalaisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoitoon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporosiin. Tällaisia poikkaisia 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 bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun

murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämiss päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon. Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätäydellisen murtuman varalta.

Munuaisten toiminta

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä munuaisten toiminnan heikkenemisestä pitkäaikaisen ibandronihappohoidon aikana. Munuaisten toiminnan ja kalsium-, fosfaatti- sekä magnesiumpitoisuuksien seuranta suositellaan kuitenkin ibandronihappohoidon aikana potilaan yksilöllisen kliinisen tilan mukaan.

Yliherkkyys muille bisfosfonaateille

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

Apuaineet

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteen yhteisvaikutukset ruoka-aineiden kanssa

Kalsiumia ja muita moniarvoisia kationeja (kuten alumiinia, magnesiumia, rautaa) sisältävät valmisteet, kuten maito ja ruoka, vaikuttavat todennäköisesti ibandronihappoa sisältävien tablettien imeytymiseen. Siksi tällaisia valmisteita, ja myös ruokaa, ei pidä nauttia ainakaan 30 minuuttia suun kautta otettavan lääkkeen oton jälkeen.

Lääkkeen biologinen hyötysuus pieneni noin 75 %, kun ibandronihappoa sisältävät tabletit otettiin kahden tunnin kuluttua tavanomaisen aterian jälkeen. Siksi tabletit suositellaan otettavaksi yön yli (vähintään kuusi tuntia) kestäneen paaston jälkeen, ja paastoa on jatkettava vielä vähintään 30 minuutin ajan lääkeannoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Metabolisia yhteisvaikutuksia ei pidetä todennäköisinä, sillä 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 ja muut mahalaukun pH:ta nostavat lääkevalmisteet

Terveille, vapaaehtoisille miespuolisille koehenkilöille sekä postmenopausaalisille naisille laskimonsisäisesti annettu ranitidiini aiheutti ibandronihapon biologisen hyötysuuden suurenemisen noin 20 %:lla, mikä luultavasti johtui mahan happamuuden vähenemisestä. Tämä ibandronihapon biologisen hyötysuuden lisäys on kuitenkin hyötysuuden normaalin vaihteluvälin rajojen sisällä, joten annosmuutoksiin ei ole tarvetta, jos ibandronihappoa annetaan yhdessä H₂-salpaajan tai mahan pH-arvoa nostavien lääkevalmisteiden kanssa.

Asetyylisalisyylihappo ja tulehduskipulääkkeet

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

Aminoglykosidit

Varovaisuuteen on syytä käytettäessä bisfosfonaatteja samanaikaisesti aminoglykosidien kanssa, sillä molemmat aineet voivat johtaa pienentyneeseen kalsiumpitoisuuteen seerumissa pitkäksi aikaa. Huomiota on myös kiinnitettävä mahdolliseen samanaikaiseen hypomagnesemiaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja ibandronihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoimintoihin kohdistuvia toksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Näin ollen ibandronihappoa ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ibandronihappo äidinmaitoon. Imettävillä rotilla suoritetuissa eläinkokeissa todettiin pieniä määriä ibandronihappoa maidossa laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Ibandronihappoa ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ibandronihapon ihmisen hedelmällisyyteen mahdollisesti kohdistuvista vaikutuksista ei ole olemassa tietoja. Ibandronihapon todettiin heikentäneen rottien hedelmällisyyttä lisääntymistutkimuksissa, joissa lääkettä annettiin suun kautta. Rotilla suoritetuissa tutkimuksissa, joissa lääkettä annettiin laskimonsisäisesti, ibandronihapon havaittiin heikentäneen hedelmällisyyttä suuria vuorokausiannoksia käytettäessä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin sekä raportoitujen haittavaikutusten perusteella ibandronihapolla ei oleteta olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 1 on esitetty haittavaikutukset kahdesta faasin III:n pivotaalitutkimuksesta (Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla oli rintasyöpä ja luustometastaaseja: 286 potilasta, joita hoidettiin 50 mg:n suun kautta otettavien ibandronihappoannoksien) sekä markkinoille tulon jälkeen.

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokkien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheysluokat on määritelty seuraavasti: 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 ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on kussakin yleisyysluokassa esitetty haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset suun kautta otetulla ibandronihapolla.

kohde-elinjärjestelmä	yleinen	melko harvinainen	harvinainen	hyvin harvinainen	tuntematon
veri ja imukudos		anemia			
immuunijärjestelmä				yliherkkyysoireyksiä, reaktiot [†] ,	astman paheneminen

				bronkospasmi†, angioedeema†, anafylaktiset reaktiot/sokki† *	
aineenvaihdunta ja ravitseminen	hypokalsemia*				
hermosto		tuntoharhat, makuhäiriöt			
silmät			silmätulehdus† *		
ruoansulatus-elinistö*	ruokatorven tulehdus, vatsakipu, ylävatsavaivat, pahoinvointi	verenvuoto, pohjukais-suolen haavaumat, mahatulehdus, nielemis-vaikkeudet, 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 luokka-vaikutus)†	
munuaiset ja virtsatie		atsotemia (uremia)			
yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus	rintakipu, influenssan kaltainen sairaus, huonovointisuus, kipu			
tutkimukset		veren lisäkilpirauhashormonin lisääntyminen			

* katso lisätietoa alempana

† havaittu markkinoille tulon jälkeen

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Hypokalsemia

Munuaisten kautta tapahtuvan kalsiumin erityksen vähenemiseen voi liittyä seerumin fosfaattipitoisuuden laskua, joka ei vaadi hoitotoimenpiteitä. Seerumin kalsiumpitoisuus saattaa laskea hypokalseemisiin arvoihin.

Leukaluun osteonekroosi

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

Silmätulehdus

Silmätulehduksia, kuten suonikalvoston, kovakalvon pintakudoksen ja kovakalvon tulehdusta on raportoitu ibandronihapon käytön yhteydessä. Joissakin tapauksissa nämä eivät parantuneet ennen ibandronihappohoidon lopettamista.

Anafylaktiset reaktiot/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

Spesifisiä tietoja ibandronihapon aiheuttaman yliannostustilan hoidosta ei ole. Suun kautta otettu yliannos saattaa kuitenkin aiheuttaa oireita ruoansulatuskanavan yläosassa, kuten vatsavaivoja, närästystä, ruokatorvitulehdusta, gastrittia tai mahahaavan. Ibandronihapon sitomiseksi on annettava 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 bisfosfonaattien lääkeaineryhmään, jotka ovat spesifisesti luhun vaikuttavia aineita. Näiden lääkeaineiden selektiivinen vaikutus luukudokseen johtuu niiden suuresta affiniteetista luun mineraaleihin. Bisfosfonaatit vaikuttavat estämällä osteoklastien toimintaa, joskaan tarkkaa vaikutusmekanismia ei vielä tunneta.

Ibandronihappo estää sukurauhastoiminnan keskeyttämisen, retinoidien ja kasvainten tai kasvainuutteiden käytön avulla kokeellisesti aiheutetun luun tuhoutumisen *in vivo*. Luun endogeenisen resorptio-estymisen on osoitettu myös kineettisissä ⁴⁵Ca-tutkimuksissa ja tutkimuksissa, joissa on seurattu aikaisemmin luustoon kiinnittyneen radioaktiivisen tetrasykliinin vapautumista.

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

Pahanlaatuisen sairauden aiheuttamalle luun tuhoutumiselle on tyypillistä liiallinen luun resorptio, jota samanaikainen luun muodostus ei riitä tasapainottamaan. Ibandronihappo estää selektiivisesti osteoklastien toimintaa, vähentää siten luun resorptiota ja tätä kautta pahanlaatuisen sairauden aiheuttamia luustokomplikaatioita.

Kliiniset tutkimukset luustoon metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla ovat osoittaneet valmisteella olevan annoksesta riippuva luun osteolyysiä estävä vaikutus, mikä käy ilmi luun resorption merkkiaineista. Lisäksi lääkkeellä on annoksesta riippuva vaikutus luustotapahtumiin.

Ibandronihappoa 50 mg sisältävien tablettien tehoa luustoon liittyvien tapahtumien estossa sellaisilla potilailla, joilla oli rintasyöpä ja luustometastaaseja, arvioitiin kahdessa satunnaistetussa ja lumelääkekontrolloidussa faasin III tutkimuksessa, joiden kesto oli 96 viikkoa. Naispotilaat, joilla oli rintasyöpä ja radiologisesti varmistettuja luustometastaaseja, satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista toinen sai lumelääkettä (277 potilasta) ja toinen 50 mg ibandronihappoa (287 potilasta). Tiivistelmä näiden tutkimusten tuloksista on esitetty alla:

Ensisijaiset tehoa koskevat päätetapahtumat:

Tutkimusten ensisijainen päätemuuttuja oli luuston sairastavuusjaksojen määrä (skeletal morbidity period rate, SMPR). Tämä oli ns. yhdistetty päätemuuttuja, jonka osatekijöinä olivat seuraavat luustoon liittyvät tapahtumat:

- luun sädehoito murtumien/uhkaavien murtumien vuoksi
- luukirurgiset toimenpiteet murtumien hoitamiseksi
- nikamamurtumat
- muut murtumat

SMPR-jaksojen analyysissä tapahtumat suhteutettiin aikaan, ja siinä huomioitiin tosiasia, että yhden 12 viikon jakson aikana esiintyneet tapahtumat saattoivat olla yhteydessä toisiinsa. Useimmat todetut tapahtumat laskettiin sen vuoksi analyysiin vain yhtenä tapahtumana kunkin 12 viikon jakson osalta. Molempien tutkimusten yhdistetyt tiedot osoittivat, että suun kautta annettu ibandronihappo (50 mg) vähensi SMPR-tapahtumien määränä mitattuja luustoon liittyviä tapahtumia merkitsevästi tehokkaammin kuin lumelääke ($p = 0,041$). Luustoon liittyvien tapahtumien riski oli myös 38 % pienempi ibandronihappoa saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla (suhteellinen riski 0,62; $p = 0,003$). Tehoa koskevat tutkimustulokset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: Tehoa koskevat tutkimustulokset (tutkimuspotilailla oli luustoon metastasoitunut rintasyöpä)

	kaikki luustoon liittyvät tapahtumat yhteensä		
	lumelääke (n = 277)	ibandronihappo (50 mg) (n = 287)	p-arvo
SMPR-tapahtumat (potilasvuotta kohden)	1,15	0,99	0,041
luustoon liittyvien tapahtumien suhteellinen riski	-	0,62	0,003

Toissijaiset tehoa koskevat päätetapahtumat:

Luukipua mittaava pisteluku parani 50 mg:n ibandronihappoannoksia käytettäessä tilastollisesti merkitsevästi enemmän lumelääkkeeseen verrattuna. Kipu pysyi johdonmukaisesti lähtötason alapuolella koko tutkimuksen ajan, ja siihen liittyi merkitsevästi vähäisempi kipulääkkeiden käyttö lumelääkeryhmään nähden. Elämänlaatua koskevat tulokset ja WHO:n toimintakykyluokitus heikkenivät merkitsevästi vähemmän ibandronihappohoitoa kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä. Luun resorptiota kuvaavan merkkiaineen, CTx:n (tyypin I kollageenista vapautuvan karboksiterminaalisen telopeptidin), pitoisuus virtsassa oli merkitsevästi pienempi ibandronihappoa saaneiden kuin lumelääkettä saaneiden

potilaiden ryhmässä. Tämä virtsan CTx-pitoisuuden pieneneminen korreloi merkitsevällä tavalla ensisijaisen päätemuuttujan, eli SMPR-luvun, kanssa (Kendall-tau-b; $p < 0,001$). Tulokset toissijaisten tehoa koskevien päätemuuttujien osalta on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: Toissijaisten tehoa koskevien päätemuuttujien tulokset (tutkimuspotilailla oli luustoon metastasoitunut rintasyöpä)

	lumelääke (n = 277)	ibandronihappo (n = 287)	p-arvo
luukipu*	0,20	-0,10	0,001
kipulääkkeiden käyttö*	0,85	0,60	0,019
elämänlaatu*	-26,8	-8,3	0,032
WHO:n toimintakykyluokitus*	0,54	0,33	0,008
virtsaan erittynyt CTx**	10,95	-77,32	0,001

* keskimääräinen muutos lähtötasosta viimeiseen arviointiin

** mediaanimuutos lähtötasosta viimeiseen arviointiin

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu ibandronihappo imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavan yläosasta.

Kun valmiste otettiin tyhjän mahaan, enimmäispitoisuudet plasmassa saavutettiin 0,5-2 tunnissa (mediaani: yksi tunti), ja absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli noin 0,6 %. Imeytyminen huononee, jos valmiste otetaan yhdessä ruoan tai juomien (muun kuin veden) kanssa. Jos ibandronihappo otetaan normaalin aamiaisen yhteydessä, hyötyosuus jää noin 90 % pienemmäksi kuin tyhjän mahaan otettaessa. Jos annos otetaan 30 minuuttia ennen ateriala, hyötyosuus jää noin 30 % pienemmäksi. Hyötyosuus ei sen sijaan pienene merkittävästi, jos ibandronihappo otetaan 60 minuuttia ennen ateriala.

Hyötyosuuden todettiin pienentyneen noin 75 %, kun ibandronihappoa sisältävät tabletit otettiin kaksi tuntia normaalin aterian jälkeen. Siksi suositellaan, että tabletit otettaisiin yön yli (vähintään kuusi tuntia) kestäneen paaston jälkeen, ja että paastoa tulisi jatkaa vielä vähintään 30 minuuttia lääkkeen oton jälkeen (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Ibandronihapon ei ole todettu metaboloituvan ihmisten eikä eläinten elimistössä.

Eliminaatio

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

Laskettujen puoliintumisaikojen vaihteluvälit ovat suuret, ja ne riippuvat annoksesta sekä käytetyn määrittämenetelmän herkkyydestä. Laskettu loppuvaiheen puoliintumisaika on kuitenkin yleensä 10-60 tuntia. Alkuvaiheessa havaitut plasmapitoisuudet pienenevät kuitenkin nopeasti, ja laskevat 10 %:iin

huippuarvostaan kolmen tunnin kuluessa laskimoon annetun ja kahdeksan tunnin kuluessa suun kautta annetun annoksen jälkeen.

Ibandronihapon kokonaispuhdistuma on alhainen, ja sen keskiarvo on 84-160 ml/min. Munuaispuhdistuma (terveillä postmenopausaalisilla naisilla noin 60 ml/min) vastaa noin 50-60 % kokonaispuhdistumasta, ja se on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan. Lasketun kokonaispuhdistuman ja munuaispuhdistuman välisen eron katsotaan kuvastavan luuhun imeytyvää osuutta.

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

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Sukupuoli

Ibandronihapon biologinen hyötyosuus ja farmakokinetiikka ovat samanlaiset miehillä ja naisilla.

Rotu

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Eriasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa altistuminen ibandronihapolle on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan (Clcr). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min) 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). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä ibandronihapon kokonaispuhdistuma oli vain 44 ml/min verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (129 ml/min). Lievän munuaisten vajaatoiminnan (Clcr ≥ 50 ml/min, mutta < 80 ml/min) yhteydessä ei ole tarvetta annosmuutoksiin. Potilaille, joilla on kohtalainen (Clcr ≥ 30 ml/min, mutta < 50 ml/min) tai vaikea (Clcr < 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta sen sijaan suositellaan annoksen säätämistä (ks. kohta 4.2).

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

Ibandronihapon farmakokinetiikkaa ei ole selvitetty maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Maksalla ei ole merkittävää osuutta ibandronihapon eliminaatiossa, sillä ibandronihappo ei metaboloitu, vaan se poistuu erittymällä munuaisten kautta sekä sitoutumalla luuhun. Näin ollen maksan vajaatoiminta ei anna aiheutta annostuksen muuttamiseen. Koska noin 87 % ibandronihaposta sitoutuu plasman proteiineihin pitoisuuden ollessa terapeuttisella tasolla, vaikeaan maksasairauteen liittyvä hypoproteinemia ei todennäköisesti suurena vapaan lääkeaineen pitoisuutta plasmassa kliinisesti merkittävässä määrin.

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)

Monimuuttuja-analysissä ikää ei todettu riippumattomaksi tekijäksi missään tutkituista farmakokineettisistä parametreista. Munuaisten toiminta kuitenkin heikkenee iän myötä, mikä on ainoa huomioon otettava tekijä (ks. munuaisten vajaatoimintaa koskeva kappale edellä).

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.1)

Ibandronihapon käytöstä alle 18-vuotiaille potilaille ei ole tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Non-kliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia havaittiin vasta sellaisilla altistustasoilla, jotka olivat huomattavasti ihmisen enimmäisaltistusta suuremmat. Kyseisillä tuloksilla ei siksi juurikaan katsota olevan

merkitystä kliinisen käytön kannalta. Kuten muidenkin bisfosfonaattien osalta, munuaiset osoittautuivat systeemisen toksisuuden kannalta tärkeimmäksi kohde-elimeksi.

Mutageenisuus/karsinogeenisuus

Karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia ei havaittu. Geenitoksisuuskokeissa ei nähty merkkejä geneettisistä vaikutuksista.

Lisääntymistoksisuus

Suoriin sikiötoksiiniin tai teratogeenisiin vaikutuksiin viittaavia merkkejä ei havaittu, kun ibandronihappoa annettiin rotille ja kaniineille laskimoon tai suun kautta. Rotilla suoritetuissa lisääntymistutkimuksissa, joissa ibandronihappoa annettiin suun kautta, hedelmöitettyjen munasolujen kiinnittymisen kohdun limakalvoon todettiin vähentyneen annostasolla ≥ 1 mg/kg/vrk. Laskimonsisäisellä annolla rotilla toteutetuissa lisääntymistutkimuksissa ibandronihappo puolestaan aiheutti siittiöiden lukumäärän vähenemistä annoksilla 0,3 ja 1 mg/kg/vrk. Lisäksi ibandronihapon todettiin heikentäneen urosrottien hedelmällisyyttä annostasolla 1 mg/kg/vrk ja naarasrottien hedelmällisyyttä annostasolla 1,2 mg/kg/vrk. Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuuskokeissa ibandronihapon haittavaikutukset olivat sen kaltaiset, mitä tähän lääkevalmisteryhmään (bisfosfonaatit) kuuluvalta aineelta voitiin odottaakin. Tällaisia vaikutuksia ovat hedelmöittyneiden munasolujen kiinnittymiskohtien väheneminen kohdun limakalvolla, häiriöt luonnollisessa synnytysprosessissa (dystokia), jälkeläisten sisäelinmuutosten lisääntyminen (munuaisallasvirtsanjohtinsyndrooma) sekä hampaisiin liittyvät poikkeavuudet rottien F1-sukupolven jälkeläisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

laktoosimonohydraatti
krospovidoni (E 1202)
mikrokiteinen selluloosa (E 460)
kolloidinen vedetön piidioksidi (E 551)
natriumstearyylifumaraatti.

Kalvopäällyste:

polyvinyylialkoholi
makrogolit/PEG 3350
talkki (E 553b)
titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta (OPA/Al/PVC:Al läpipainolevyt)
3 vuotta (PVC/PVDC:Al läpipainolevyt)

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

OPA/Al/PVC:Al-läpipainolevyt pahvikoteloissa.

Pakkauskoot:

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 ja 210 tablettia, sekä ns. unit-dose-läpipainopakkaus, jossa 7 tablettia.

PVC/PVDC:Al-läpipainopakkaukset pahvikoteloissa

Pakkauskoot:

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 ja 210 tablettia, sekä ns. unit-dose-läpipainopakkaus, jossa 7 tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Lääkkeiden pääsy luontoon tulee minimoida.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

27937

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.12.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.5.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.2.2020