

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibandronate ratiopharm 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg ibandronihappoa (ibandronihapon natriummonohydraattisuolana).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sisältää 163 mg laktoosimonohydraattia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pitkulainen, 14 mm:n pituinen ja kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”I9BE” ja toiselle puolelle ”150”.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Suositusannos on yksi 150 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kerran kuukaudessa. Tabletti olisi mieluiten otettava samana päivänä joka kuukausi.

Ibandronate ratiopharm tabletit on otettava yön yli (ainakin kuusi tuntia) kestäneen paastovaiheen jälkeen, yksi tunti ennen päivän ensimmäistä ruokailua tai juomaa (tavallista vettä lukuun ottamatta) (ks. kohta 4.5) tai muun suun kautta otettavan lääkevalmisteen tai lisäravinteen (mukaan lukien kalsium) nauttimista.

Jos potilas unohtaa yhden lääkeannoksen, häntä olisi ohjeistettava ottamaan ibandronihapotablettinsa heti muistamista seuraavana aamuna, ellei aika seuraavaan sovittuun annokseen ole jo seitsemän päivän sisällä. Potilaan on tämän jälkeen palattava alkuperäisen suunnitelman mukaiseen aikatauluun ja otettava tablettinsa kerran kuukaudessa.

Jos seuraavan suunnitellun annoksen ajankohta on jo seuraavan seitsemän päivän aikana, potilaan on odotettava kyseiseen annokseen saakka, ja sen jälkeen jatkettava alkuperäisen aikataulun mukaan tabletti kerran kuukaudessa.

Samana viikon aikana ei saa ottaa kahta tablettia.

Potilaille on annettava kalsium- ja/tai D-vitamiinilisää, elleivät ravinnosta saatavat määrät ole riittäviä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

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

#### *Erityisryhmät*

##### Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Ibandronihapon 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 (kreatiniinipuhdistuma  $\geq$  30 ml/min).

##### Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

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

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

##### Pediatriset potilaat

Alle 18-vuotiaat lapset eivät kuulu Ibandronate ratiopharm 150 mg tablettien käyttöaiheen piiriin.

Ibandronihappoa ei ole tutkittu tässä potilaspopulaatiossa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

##### Antotapa

Suun kautta.

Tabletit on nieltävä kokonaisina vesilasillisen (180-240 ml) kera. Potilaan pitää istua tai seistä suorassa tabletin oton yhteydessä. Jos veden kalsiumpitoisuus on korkea, sitä ei pidä käyttää. Vähämineraalista pullotettua vettä suositellaan käytettäväksi, jos juomaveden kalsiumpitoisuuden epäillään olevan korkea (ns. kova vesi).

Potilas ei saa mennä makuulle ennen kuin tabletin ottamisesta on kulunut yksi tunti.

Ibandronihapon kanssa saa juoda ainoastaan vettä.

Tablettia ei saa pureskella eikä imeskellä, sillä se saattaa aiheuttaa suun ja nielun haavaumia.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys ibandronihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Hypokalsemia.
- Ruokatorven tyhjentymistä hidastavat poikkeavuudet, kuten kuroumat tai aklasia.
- Kyvyttömyys istua tai seistä pystyasennossa ainakin 60 minuutin ajan.

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

#### *Hypokalsemia*

Olemassa oleva hypokalsemia on korjattava ennen ibandronihappohoidon aloittamista. Muut luuston ja kivennäisaineiden aineenvaihduntahäiriöt on myös hoidettava tehokkain keinoin. Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on tärkeää kaikille potilaille.

#### *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 häiritsevien vaikutusten riski näyttää 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, närästyksiä tai sen pahenemista.

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

Koska sekä ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden käyttöön että oraalisiin bisfosfonaatteihin voi liittyä ruoansulatuskanavan ärsytyksiä, niiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

#### *Leukaluun 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 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*

Epättyypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalaisia 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 traumausten yhteydessä tai ilman traumaa, 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 keskeyttämissäätöksen 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*

Rajallisen kliinisen kokemuksen vuoksi ibandronihapon käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohta 5.2).

#### *Apuaineet*

##### *Laktoosi*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-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*

Suun kautta otetun ibandronihapon biologinen hyötyosuus yleensä pienenee, jos lääke otetaan ruoan kanssa. Etenkin kalsiumia (maito mukaan lukien) tai muita monenarvoisia kationeja (kuten alumiinia, magnesiumia ja rautaa) sisältävät tuotteet häiritsevät todennäköisesti ibandronihapon imeytymistä. Tämä oletamus on myös yhdenmukainen eläinkoetulosten kanssa. Näin ollen potilaiden olisi oltava syömättä/juomatta yön yli (ainakin kuusi tuntia) ennen ibandronihappolääkkeen ottoa, ja heidän olisi vielä jatkettava paastoamistaan yhden tunnin ajan lääkkeen oton 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.

#### *Kalsiumlisät, antasidit ja tietyt monenarvoisia kationeja sisältävät, suun kautta otettavat lääkevalmisteet*

Kalsiumia sisältävät lisäravinteet, antasidit ja tietyt monenarvoisia kationeja (kuten alumiinia, magnesiumia ja rautaa) sisältävät, suun kautta otettavat lääkevalmisteet häiritsevät todennäköisesti ibandronihapon imeytymistä. Tämän vuoksi potilaiden ei pidä ottaa muita suun kautta otettavia lääkkeitä ainakaan kuuteen tuntiin ennen, eikä yhteen tuntiin jälkeen ibandronihappotablettien ottoa.

#### *Asetyylisalisyylihappo ja tulehduskipulääkkeet*

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

#### *H<sub>2</sub>-salpaajat ja protonipumpun estäjät*

Ibandronihapon päivittäistä ja kuukausittaista annostelua vertailtiin tutkimuksessa BM 16549, johon osallistui yli 1 500 potilasta. Näistä potilaista 14 % käytti histamiinireseptorin (H<sub>2</sub>) salpaajia tai protonipumpun estäjiä yhden vuoden, ja 18 % kahden vuoden jälkeen. Näillä potilailla ruoansulatuskanavan yläosan tapahtumien ilmaantuvuus oli samaa luokkaa sekä ibandronihappoa 2,5 mg päivässä saaneilla että 150 mg kerran kuukaudessa saaneilla potilailla.

Terveille, vapaaehtoisille miespuolisille koehenkilöille sekä postmenopausaalisille naisille laskimonsisäisesti annettu ranitidiini aiheutti ibandronihapon biologisen hyötyosuuden suurenemisen noin 20 %:lla, mikä luultavasti johtui mahan happamuuden vähenemisestä. Tämä ibandronihapon biologisen hyötyosuuden lisäys on kuitenkin hyötyosuuden normaalin vaihteluvälin rajojen sisällä, joten annosmuutoksiin ei ole tarvetta, jos ibandronihappoa annetaan yhdessä H<sub>2</sub>-salpaajan tai muiden mahan pH-arvoa nostavien lääkeaineiden kanssa.

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

##### *Raskaus*

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

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). Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat nivelsärky ja influenssan kaltaiset oireet. Näitä oireita havaittiin yleensä ensimmäisen annoksen yhteydessä, ne olivat yleensä lyhytkestoisia ja voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia, ja ne hävisivät hoitoa jatkettaessa ilman erityisiä hoitotoimenpiteitä (ks. kohta ”Influenssan kaltainen oireyhtymä”).

##### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 1 on lueteltu kaikki tiedossa olevat haittavaikutukset. Suun kautta annettun ibandronihapon turvallisuutta 2,5 mg:n päivittäisin annoksin tutkittiin 1 251 potilaalla neljässä kliinisessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Näistä potilaista suurin osa osallistui kolmevuotiseen pivotaalimurtumatutkimukseen (MF4411).

Kaksi vuotta kestäneessä, postmenopausaalisilla, osteoporoosia sairastavilla naisilla tehdyssä tutkimuksessa (BM 16549) ibandronihapon yleinen turvallisuusprofiili oli samanlainen 150 mg ibandronihappoa kerran kuukaudessa saaneilla potilailla ja ibandronihappoa 2,5 mg vuorokaudessa saaneilla potilailla.

Haittavaikutuksia kokeneiden potilaiden osuudet yhden ja kahden vuoden käytön jälkeen olivat 22,7 % ja 25,0 %, kun potilaat käyttivät ibandronihappoa annostuksella 150 mg kerran kuukaudessa. Useimmat haittavaikutukset eivät vaatineet hoidon keskeyttämistä.

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:

Faasin III tutkimuksissa (BM16549 ja MF4411) ja markkinoille tulon jälkeen 150 mg ibandronihappoa kerran kuukaudessa tai 2,5 mg ibandronihappoa kerran vuorokaudessa saaneilla postmenopausaalisilla naisilla raportoidut haittavaikutukset

kohte-elin-järjestelmä	yleinen	melko harvinainen	harvinainen	hyvin harvinainen
immuuni-järjestelmä		astman paheneminen	yliherkkyysoireyhtymä	anafylaktiset reaktiot/sokki*†
hermosto	päänsärky	huimaus		
silmät			silmätulehdus*†	
ruoansulatus-elimistö*	ruokatorven tulehdus, mahatulehdus, refluksitauti, ylävatsavaivat, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi	ruokatorven tulehdus, johon kuuluu haavau-mat tai ahtaumat ja nielemis-vaikkeudet, oksentelu, ilmavaivat	pohjukaissuolen tulehdus	
iho ja ihonalainen kudos	ihottuma		angioedeema, kasvojen turvotus, nokkosihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä†, erythema multiforme†, rakkulainen dermatiitti†
luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu, lihaskipu, tuki- ja liikuntaelinten kipu, lihaskouristus, tuki- ja liikuntaelinten jäykkyys	selkäkipu	epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat†	leukaluun osteonekroosi*†, korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaatien luokka-haittavaikutus)*†
yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	influenssan kaltainen oireyhtymä*	uupumus		

\* Katso lisätietoa alempana

† Havaittu markkinoille tulon jälkeen

#### Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

##### *Ruoansulatuskanavan haittavaikutukset*

Potilaita, joilla oli aikaisemmin todettu ruoansulatuskanavan sairaus, kuten peptinen haava (joka ei ollut hiljattain vuotanut tai vaatinut sairaalahoitoa), sekä potilaita, joiden dyspepsia tai refluksaus oli kontrollissa lääkityksen avulla, otettiin mukaan kerran kuukaudessa tapahtuvaa annostelua selvittäneeseen tutkimukseen. Tällaisten potilaiden osalta ruoansulatuskanavan yläosan haittatahtumien ilmaantuvuudessa ei todettu eroja kerran kuukaudessa annettujen 150 mg:n ibandronaattiannosten ja kerran vuorokaudessa annettujen 2,5 mg:n ibandronaattiannosten välillä.

#### *Influenssan kaltainen oireyhtymä*

Influenssan kaltaisena sairautena raportoitiin akuutin vaiheen reaktioita sekä 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.

#### *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. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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.

Muiden tähän lääkeaineryhmään kuuluvien lääkkeiden yhteydessä saadun tiedon perusteella suun kautta otettu yliannos saattaa kuitenkin aiheuttaa oireita ruoansulatuskanavan yläosassa (kuten vatsavaivoja, dyspepsiaa, ruokatorvitulehdusta, gastriittia tai mahahaavan) tai hypokalsemiaa. Ibandronihapon sitomiseksi on annettava maitoa tai antasidemia, ja mahdolliset haittavaikutukset on hoidettava oireenmukaisesti. 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

### *Vaikutusmekanismi*

Ibandronihappo on erittäin tehokas bisfosfonaatti, joka kuuluu tyyppiä sisältävien bisfosfonaattien lääkeaineryhmään. Nämä ovat spesifisesti luuhun vaikuttavia aineita, jotka estävät spesifisesti osteoklastien toimintaa ilman suoraa vaikutusta luun muodostumiseen. Ibandronihappo ei häiritse osteoklastien muodostumista, ja se saa aikaan luumassan nettolisäystä sekä vähentää murtumien esiintymistiheyttä alentamalla kiihtynyttä luun aineenvaihduntanopeutta premenopausaaliselle tasolle postmenopausaalisilla naisilla.

### *Farmakodynaamiset vaikutukset*

Ibandronihapon farmakodynaaminen vaikutus on luun resorption esto. Ibandronihappo estää sukrauhastoininnan lakkauttamisen, retinoidien käytön sekä kasvainten tai kasvainuutteiden käytön avulla 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 5 000-kertaiset osteoporoosin hoidossa käytettyihin annoksiin verrattuna.

Sekä päivittäin että jaksoittaisesti annostellussa (pitkitetty lääkkeetön jakso) pitkäaikaiskäytössä rotilla, koirilla ja apinoilla muodostunut uudisluu oli laadultaan normaalia ja luun mekaaninen lujuus säilyi tai jopa parani myös toksisia annoksia käytettäessä. Ihmisillä ibandronihapon murtumia estävä teho sekä päivittäin että jaksoittain annosteltuna (9-10 viikon lääkkeetön jakso ilman ibandronihappoa) on osoitettu kliinisessä tutkimuksessa (MF 4411).

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

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

### *Kliininen teho*

Yksittäiset riskitekijät, kuten alhainen luun mineraalitiheys, ikä, aikaisempi murtumien esiintyvyys, murtumien esiintyvyys suvussa, nopea luun aineenvaihdunta ja alhainen BMI, on huomioitava arvioitaessa onko potilaalla kohonnut osteoporoottisten murtumien riski.

### *Ibandronihappo annostuksella 150 mg kerran kuukaudessa*

#### *Luun mineraalitiheys (BMD)*

Kaksivuotisessa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (BM 16549) osteoporoosia sairastavilla, postmenopausaalisilla naisilla [lannerangan BMD lähtötasossa oli 2,5 SD (T-score) luun huipputiheyttä pienempi] ibandronihapon annostuksella 150 mg kerran kuukaudessa osoitettiin olevan vähintään yhtä tehokas luun mineraalitiheyden lisäämisessä kuin ibandronihapon 2,5 mg:n vuorokausiannostuksella. Tämä todettiin sekä yhden vuoden primaarianalyysin että kahden vuoden varmistusanalyysin yhteydessä tutkimuksen loppuvaiheessa (taulukko 2).

#### *Taulukko 2:*

*Keskimääräinen, suhteellinen lannerangan, lonkan, reisiluun kaulan ja trokantterin 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 lähtö-tasosta % [95 % CI]	ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 318)	ibandronihappo 150 mg kerran kuukaudessa (n = 320)	ibandronihappo 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 alueen 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]

Prospektiivisessä analyysissä lannerangan BMD:n lisäys osoittautui lisäksi paremmaksi 150 mg:n kuukausiannostelulla kuin 2,5 mg:n päivittäisellä annostelulla sekä yhden ( $p = 0,002$ ) että kahden ( $p < 0,001$ ) vuoden kohdilla.

Yhden vuoden jälkeen tehdyn primaarianalyysin yhteydessä todettiin vaste 91,3 %:lla ( $p = 0,005$ ) ibandronihappoa 150 mg:n kuukausiannostelulla saaneista potilaista ja 84 %:lla ibandronihappoa 2,5 mg:n päivittäisellä annostelulla saaneista potilaista, kun vasteeksi määritettiin lannerangan BMD:n lisäys tai ylläpito lähtötasoon verrattuna. Kahden vuoden kohdalla tulokset olivat vastaavasti 93,5 % ( $p = 0,004$ ) ja 86,4 %.

Kun vasteeksi määritettiin koko lonkan BMD:n lisäys tai ylläpito lähtötasoon verrattuna, 90,0 % ( $p < 0,001$ ) 150 mg:n kuukausiannostelulla olleista potilaista ja 76,7 % 2,5 mg:n päiväannostelulla olleista potilaista saivat vasteen. Kahden vuoden kohdalla tulokset olivat vastaavasti 93,4 % ( $p < 0,001$ ) ja 78,4 %.

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

#### *Luun aineenvaihduntaa kuvaavat biokemialliset merkkiaineet*

Kliinisesti merkittävää CTX-pitoisuuksien pienenemistä seerumissa havaittiin kaikkina mittausajankohtina (3, 6, 12 ja 24 kk hoidon aloittamisesta). Yhden vuoden jälkeen (primaarianalyysin yhteydessä) suhteellisen muutoksen mediaani lähtötasosta oli -76 % niiden potilaiden keskuudessa, jotka olivat saaneet 150 mg ibandronihappoa kerran kuukaudessa. 2,5 mg ibandronihappoa kerran päivässä saaneiden potilaiden osalta vastaava luku oli -67 %. Kahden vuoden kohdalla suhteellisen muutoksen mediaani 150 mg:n kuukausiannostelulla oli -68 %, ja vastaavasti -62 % 2,5 mg:n päiväannostuksella.

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

Tutkimuksen BM 16549 tulosten perusteella ibandronihapon annostuksella 150 mg kerran kuukaudessa voidaan olettaa olevan vähintään yhtä tehokas murtumien estossa kuin ibandronihapon 2,5 mg:n vuorokausiannostuksella.

#### *Ibandronihappo annostuksella 2,5 mg kerran päivässä*

Kolme vuotta kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa murtumien estotutkimuksessa (MF 4411) havaittiin tilastollisesti ja lääketieteellisesti merkitsevä väheneminen uusien

nikamaluhistumien ja kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuudessa (taulukko 3). Tässä tutkimuksessa käytettiin ibandronihappoa annostuksella 2,5 mg päivässä sekä kokeellisena tutkimushoitona 20 mg jaksoittain. Ibandronihappo otettiin 60 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ruoka- tai juoma-annosta (lääkkeen oton jälkeinen paasto). Tutkimukseen otettiin mukaan 55-80-vuotiaita naisia, joiden menopausista oli ainakin viisi vuotta ja joiden lannerangan BMD oli 2-5 SD:tä alle premenopausaalisen keskiarvon (T-score) ainakin yhden nikaman osalta [L1-L4]. Lisäksi sisäänottokriteerinä oli 1-4 aikaisempaa nikamamurtumaa. Kaikki potilaat saivat 500 mg kalsiumia ja 400 IU D-vitamiinia päivittäin. Lääkityksen tehoa arvioitiin 2 928 potilaalla. Annostuksella 2,5 mg ibandronihappoa päivässä saavutettiin tilastollisesti 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 saavutettu ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (p = 0,056). Murtumia estävä vaikutus säilyi koko tutkimuksen ajan, eikä tehon heikkenemisestä havaittu merkkejä ajan kuluessa.

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

#### Taulukko 3:

*Kolme vuotta kestäneen murtumatutkimuksen (MF 4411) tulokset (%; 95 % CI)*

	lumelääke (n = 974)	ibandronihappo annoksella 2,5 mg vuorokaudessa (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)
mineraali tiheys (BMD) - lannerangasta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	1,26 % (0,8-1,7)	6,54 % (6,1-7,0)
mineraali tiheys (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 selvitettiin lisäksi alaryhmäanalyysin avulla sellaisella potilasjoukolla, jonka lähtötason lannerangan BMD:n T-score oli alle -2,5. Nikamamurtumien riskin väheneminen tässä ryhmässä oli hyvin yhdenmukainen koko potilasjoukon tulosten kanssa.

#### Taulukko 4:

*Tulokset kolme vuotta kestäneestä murtumatutkimuksesta (MF 4411) (%; 95 % CI) sellaisilla potilailla, joiden lähtötason lannerangan BMD:n T-score oli alle -2,5*

	lumelääke (n = 587)	ibandronihappo annostuksella 2,5 mg vuorokaudessa (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)
mineraaliitiheys (BMD) – lannerangasta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	1,13 % (0,6-1,7)	7,01 % (6,5-7,6)
mineraaliitiheys (BMD) – koko lonkan alueesta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	-0,70 % (-1,1 - -0,2)	3,59 % (3,1-4,1)

Kun MF4411-tutkimuksen koko potilasjoukon tuloksia analysoitiin, vähentymistä muiden murtumien kuin nikamamurtumien osalta ei havaittu. Päivittäin otettava ibandronihappo vaikutti kuitenkin olevan tehokas korkean riskin potilaiden alaryhmässä (joiden reisiluun kaulan mineraaliitiheyden T-pisteitys < -3.0), joilla muiden murtumien kuin nikamamurtumien riski väheni 69 %.

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

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

Luun aineenvaihduntaa kuvaavien biokemiallisten merkkiaineiden (kuten virtsan CTX ja seerumin osteokalsiini) pitoisuudet vähenivät odotetusti menopaussia edeltäneelle 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, kun ibandronihappoa annettiin annostuksella 2,5 mg vuorokaudessa.

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

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

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

Ibandronihappoa ei ole tutkittu pediatriassa potilailta, joten teho- ja turvallisuustietoa ei ole saatavilla tästä potilasryhmästä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Useissa eläimillä ja ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että ibandronihapon primääriset farmakologiset vaikutukset luuhun eivät ole suorassa suhteessa lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa.

### *Imeytyminen*

Suun kautta otettu ibandronihappo imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavan yläosasta, ja pitoisuudet plasmassa suurenevät suhteessa otettuun annokseen aina 50 mg:n oraalisiin annoksiin saakka. Yli 50 mg:n annoksilla pitoisuudet plasmassa suurenevät suhteessa enemmän kuin annoskoko kasvaa. Kun valmiste otettiin tyhjiin 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 tyhjiin mahaan otettaessa. Hyötyosuus ei sen sijaan pienene merkittävästi, jos ibandronihappo otetaan 60 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ateriaa. Sekä hyötyosuus että BMD:n

koheneminen heikkenevät, jos ruokaa tai juomia nautitaan ennen kuin 60 minuuttia on kulunut lääkkeen ottamisesta.

#### *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 85-87 % annoksesta (määritettynä *in vitro* terapeuttisilla ibandronihappopitoisuuksilla), joten riski syrjäyttämisen seurauksena ilmeneviin yhteisvaikutuksiin muiden lääkevalmisteiden kanssa on vähäinen.

#### *Biotransformaatio*

Ibandronihapon ei ole todettu metaboloituvan ihmisten eikä eläinten elimistössä.

#### *Eliminaatio*

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

Laskettujen puoliintumisaikojen vaihteluvälit ovat suuret, ja terminaalinen puoliintumisaika on yleensä 10-72 tuntia. Todellinen loppuvaiheen puoliintumisaika on todennäköisesti olennaisesti pidempi, kuten muillakin bisfosfonaateilla, sillä laskennalliset arvot riippuvat suurelta osin tutkimuksen kestosta, käytetystä annoksesta sekä määritysmenetelmän herkkyydestä. Alkuvaiheessa havaitut plasmapitoisuudet pienenevät 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 ei näyttäisi kuuluvan tunnettuja happamia tai emäksisiä kuljetussysteemejä, jotka ovat mukana muiden vaikuttavien aineiden eritymisessä. Ibandronihappo ei myöskään estä pääasiallisia ihmisen maksan P450-isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450-järjestelmää rotilla.

#### *Farmakokinetiikka potilasryhmittäin*

##### *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 lineaarisessa suhteessa kreatiniinipuhdistumaan.

Kuten tutkimuksessa BM 16549 (suurimmalla osalla tutkimuspotilaista oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta) on osoitettu, ei lievän tai keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan ( $Cl_{cr} \geq 30$  ml/min) yhteydessä ole tarvetta annosmuutoksiin. 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. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä ibandronihapon kokonaispuhdistuma oli 44 ml/min. Laskimonsisäisesti annetun 0,5 mg:n annoksen jälkeen kokonaispuhdistuma oli 67 % pienempi, munuaispuhdistuma 77 % pienempi, ja muu kuin

munuaispuhdistuma 50 % pienempi vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä henkilöillä verrattuna normaalin munuaistoiminnan omaaviin henkilöihin. Suurentuneeseen altistukseen ei kuitenkaan liittynyt siedettävyyden huononemista. Koska kliinistä kokemusta on vain rajallisesti, ibandronihapon käyttöä ei suositella vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Ibandronihapon farmakokinetiikkaa ei ole selvitetty loppuvaiheen munuaissairaudessa muutoin kuin hemodialyysin yhteydessä. Tällaisten potilaiden osalta ibandronihapon farmakokinetiikka on tuntematon, eikä ibandronihappoa näin ollen pidä käyttää.

*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 annostuksen muuttamiseen.

*Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)*

Monimuuttuja-analyyseissä 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 tämän potilasryhmän hoidossa ei ole tietoja.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Koirilla toksisia vaikutuksia, kuten merkkejä munuaisvaurioista, havaittiin vasta sellaisilla altistustasoilla, joita pidetään huomattavasti ihmisen suurinta altistusta suurempina. Näin ollen näiden tulosten kliinisen merkityksen katsotaan olevan vähäinen.

*Mutageenisuus/karsinogeenisuus*

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

*Lisääntymistoksisuus*

Suoriin sikiötoksisiin tai teratogeenisiin vaikutuksiin viittaavia merkkejä ei havaittu, kun ibandronihappoa annettiin rotille ja kaniineille suun kautta. Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuuskokeissa ei nähty haitallisia vaikutuksia F1-sukupolven jälkeläisten kehityksessä, kun emorottia altistettiin annoksille, jotka vastasivat vähintään 35-kertaista annosta ihmisille käytettäviin annoksiin nähden. Rotilla suoritetuissa lisääntymistutkimuksissa, joissa ibandronihappoa annettiin suun kautta, hedelmöitettyjen munasolujen kiinnittymisen kohdun limakalvoon todettiin vähentyneen annostasolla  $\geq 1$  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. Ibandronihapon haittavaikutukset rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuuskokeissa olivat samoja, joita on havaittu bisfosfonaattien lääkeaineluokalla yleensäkin. Tällaisia ovat hedelmöittyneiden munasolujen kiinnittymiskohtien väheneminen kohdun limakalvolla, häiriöt luonnollisessa synnytysprosessissa (dystokia) ja jälkeläisten sisäelinmuutosten lisääntyminen (munuaisallas-virtsanjohdinsyndrooma).

## **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 Kestoaika**

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**

OPA/Al/PVC:Al -läpipainolevyt pahvikoteloissa.

*Pakkauskoot:*

1, 3, 7, 10 ja 14 tablettia.

PVC/PVDC:Al -läpipainopakkaukset pahvikoteloissa

*Pakkauskoot:*

1, 3, 7, 10 ja 14 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

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**

27938

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.12.2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.5.2015

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

4.2.2020