

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clastec 6 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo, jossa on 6 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 6 mg ibandronihappoa (vastaten 6,75 mg ibandronihappo natriummonohydraattia.)

1ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 1 mg ibandronihappoa (vastaten 1,13 mg ibandronihappo natriummonohydraattia.)

Apuaineet joiden vaikutus tunnetaan:

Natrium (alle 1 mmol/annos).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön liuos.

Laimentamattoman valmisteen pH: 4.9-5.5

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Clastec on tarkoitettu aikuisille

- luustoon liittyvien tapahtumien (patologiset murtumat tai luustoon liittyvät komplikaatiot, jotka vaativat sädehoitoa tai leikkausta) estoon potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja.
- kasvainten tai metastaasien aiheuttaman hyperkalsemian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Clastec-hoitoa saaville potilaille pitää antaa pakkausseloste ja potilaskortti.

Hoitavan lääkärin tulee olla perehtynyt syövän hoitoon

Annostus

Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja

Suosittelun annos luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, on 6 mg laskimonsisäisesti joka kolmas tai neljäs viikko. Annos on annettava vähintään 15 minuuttia kestävässä infuusiona.

Lyhyempää (15 minuutin) infuusiota käytetään ainoastaan potilaille, joiden munuaiset toimivat normaalisti tai potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Tutkimustietoa ei ole lyhyemmän infuusion ajan käytöstä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min. Lääkärin tulee tarkastaa tämän potilasryhmän annos- ja antotapasuositukset kappaleesta Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoito

Ennen Clastec-hoitoa potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuksella. Hyperkalsemian vaikeusaste ja kasvaintyyppi on huomioitava. Potilaille, joilla on osteolyttisiä luumetastaaseja, riittää yleensä pienempi annos kuin potilaille, joilla on humoraalinen hyperkalsemia. Useimmille potilaille, joilla on vakava hyperkalsemia (albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus ≥ 3 mmol/l tai ≥ 12 mg/dl), 4 mg:n kerta-annos on riittävä. Keskivaikeassa hyperkalsemiassa (albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus < 3 mmol/l tai < 12 mg/dl) 2 mg on tehokas annos. Suurin kliinisissä tutkimuksissa käytetty annos on ollut 6 mg, mutta teho ei enää lisäännä tällä annoksella.

* Huom! Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus lasketaan seuraavasti:

$$\text{Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus (mmol/l)} = \text{seerumin kalsiumpitoisuus (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumiini (g/l)}] + 0,8$$

Tai

$$\text{Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus (mg/dl)} = \text{seerumin kalsiumpitoisuus (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumiini (g/dl)}]$$

Albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuuden mmol/l-arvo saadaan mg/dl-arvoksi kertomalla se neljällä.

Useimmissa tapauksissa kohonnut seerumin kalsiumtaso saadaan laskemaan normaalitasolle seitsemän päivän kuluessa. Keskimääräinen palautumisaika (albumiinipitoisuudella korjatun seerumin kalsiumpitoisuuden nousu uudelleen yli 3 mmol/l) on ollut 18-19 vuorokautta 2 mg:n ja 4 mg:n annoksilla. Keskimääräinen palautumisaika on ollut 26 vuorokautta 6 mg:n annoksella.

Rajallinen määrä potilaita (50 potilasta) on saanut toisen infuusion hyperkalsemian hoitoon. Hoidon toistamista voidaan harkita, jos hyperkalsemia uusiutuu tai teho on riittämätön.

Clastec-hoitoa annostellaan laskimoon 2 tunnin aikana.

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää (CLcr ≥ 50 ja < 80 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Keskivaikeaa (CLcr ≥ 30 ja < 50 ml/min) tai vaikeaa (CLcr < 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, on noudatettava seuraavia suosituksia luustoon liittyvien tapahtumien estossa (ks. kohta 5.2):

Kreatiniinipuhdistuma (CLcr) (ml/min)	Annos/Infuusioaika ¹	Infusoitava määrä ²
≥ 50 CLcr < 80	6 mg/15 min	100 ml
≥ 30 CLcr < 50	4 mg/1 tunti	500 ml
< 30	2 mg/1 tunti	500 ml

¹ Annostelu joka kolmas tai neljäs viikko

² 0,9 % natriumkloridiliuos tai 5 % glukosiliuos

15 minuutin infuusiota ei ole tutkittu syöpäpotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min.

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Laskimonsisäiseen käyttöön.

Injektiopullon sisältöä käsitellään seuraavalla tavalla:

- Luustoon liittyvät tapahtumat - Lisätään 100 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta tai 100 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta ja annetaan vähintään 15 minuuttia kestävästä infuusiona. Katso myös edellä mainittu kohta koskien annostusta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.
- Kasvainten tai metastaasien aiheuttaman hyperkalsemian hoito - Lisätään 500 ml:aan isotonista natriumkloridiliuosta tai 500 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta ja infuusio annetaan kahden tunnin aikana.

Ampulli on tarkoitettu kertakäyttöön. Vain kirkasta ja partikkelitonta liuosta saa käyttää.

Clastec-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, annetaan infuusiona laskimoon.

Clastec-infuusiokonsentraatin, liuosta varten, antamista valtimoon tai laskimonviereiseen kudokseen on varottava, koska se voi aiheuttaa kudosaivaurion.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Hypokalsemia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Luu- ja mineraaliaineenvaihdunta

Hypokalsemia ja muut luu- ja mineraaliaineenvaihdintahäiriöt on hoidettava tehokkaasti ennen Clastec-hoidon aloittamista luustometastasointiin.

Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on tärkeää kaikille potilaille. Potilaille on annettava kalsium- ja/tai D-vitamiinivalmisteita, elleivät ravinnosta saavat määrät ole riittäviä.

Anafylaktinen reaktio/sokki

Anafylaktisia reaktioita/sokkeja, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu ibandronihappoa laskimoon saaneilla potilailla.

Annosteltaessa Clastecia laskimoinjektiona on asianmukaista lääkinnällistä tukea ja seurantaa oltava nopeasti saatavilla. Jos anafylaktisia tai muita vaikeita yliherkkyys/allergiareaktioita esiintyy, keskeytä injektio ja aloita asianmukainen hoito.

Leukaluun osteonekroosi

Clastec-valmistetta 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 hoitjakson aloittamista pitää siirtää myöhemmäksi.

Jos potilaalla on samanaikaisia riskitekijöitä, ennen Clastec-hoidon 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 Clastec-hoidon 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 Clastec-valmisteen 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. Clastec-hoidon 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 diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporosiin. Tällaisia poikittaisia 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 rasisurmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu 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 keskeyttämispäätöksen 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

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä munuaisten toiminnan heikkenemisestä pitkäaikaisen ibandronihappo-hoidon aikana. Kuitenkin potilaiden munuaisten toiminnan ja seerumin kalsium-, fosfaatti- ja magnesiumarvojen seuranta suositellaan Clastec-hoidon aikana ottaen huomioon yksittäisen potilaan kliininen tila (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Koska kliinisiä tutkimustuloksia ei ole, annostelusuosituksia ei voida antaa potilaille, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Sydämen vajaatoiminta

Liiallista nesteytystä on vältettävä potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminnan riski.

Yliherkkyys muille bisfosfonaateille

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Clastec on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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 vain erittymällä munuaisten kautta, eikä se metaboloitu elimistössä. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti bisfosfonaatteja ja aminoglykosideja, koska molemmat aineet voivat alentaa seerumin kalsiumtasoa pitkäksi aikaa. Huomiota on kiinnitettävä myös mahdolliseen samanaikaisesti esiintyvään hypomagnesemiaan.

4.6 Fertilitiitti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ibandronihapon käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole riittävästi tietoa. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoimintoihin kohdistuvia toksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisellä ei tunneta. Siksi Clastecia ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö ibandronihappo äidinmaitoon. Imettävien rottien maidossa esiintyi ibandronihappoa pieninä pitoisuuksina laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Clastecia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ibandronihapon vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Ibandronihappo heikensi rottien hedelmällisyyttä oraalisisäisissä lisääntymistutkimuksissa. Kun käytettiin suuria päiväannoksia, se heikensi rottien hedelmällisyyttä laskimonsisäisissä lisääntymistutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin sekä raportoitujen haittavaikutusten perusteella Clastecilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vakavimpia raportoituja haittavaikutuksia ovat anafylaktinen reaktio/sokki, epätyypilliset reisiluun murtumat, leukaluun osteonekroosi ja silmätulehdus (ks. kappale Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus sekä kohta 4.4).

Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoitoon on yleisimmin liittynyt ruumiinlämmön kohoamista. Seerumin kalsiumpitoisuuden laskua alle normaalitason (hypokalsemia) on havaittu satunnaisesti. Useimmissa tapauksissa mitään hoitoa ei ole tarvittu, ja oireet ovat hävinneet muutamassa tunnissa tai päivässä.

Luustoon liittyvien tapahtumien estoon potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja liittyy yleisimmin ruumiinlämmön kohoamisesta ja päänsärystä johtuvaa heikkoutta.

Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Taulukossa 1 on esitetty haittavaikutukset faasin 3 pivotaalitutkimuksissa (Kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoito: 311 potilasta, joita hoidettiin ibandronaatin annoksella 2 mg tai 4 mg; Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja: 152 potilasta, joita hoidettiin ibandronaatin annoksella 6 mg) sekä markkinoilletulon jälkeen.

Alla luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset, joita raportoitiin annettaessa ibandronaattia laskimoon

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Infektio	Kystiitti, vaginiitti, sun kandidoosi			
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet		Hyvänlaatuisen ihokasvain			
Veri ja imukudos		Anemia, veren dyskrasia			
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys†, Bronkospasmi†, Angioedeema †, anafylaktinen reaktio/sokki *†	Astman paheneminen
Umpieritys	Lisäkilpirauhasen häiriö				
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalsemia**	Hypofosfatemia			
Psyykkiset häiriöt		Unihäiriöt, ahdistuneisuus, tunnetilojen ailahtelevuus			
Hermosto	Päänsärky, huimaus, makuu- ja makuaistin häiriö (makuu- ja makuaistin vääristyminen)	Aivoverenkiertohäiriö, hermojuuri vaurio, muistamattomuus, migreeni, hermosärky, hypertonia, hyperestesia, parestesia suun ympärillä, parosmia			
Silmät	Kaihi		Silmätulehdus		

			†**		
Kuulo ja tasapainoelin		Kuurous			
Sydän	Haarakatkos	Sydänlihaksen iskemia, sydämen ja verisuoniston häiriö, sydämen-tykytys			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nielutulehdus	Keuhkoedema, hengityksen vinkuminen			
Ruoansulatuselimestö	Ripuli, oksentelu, dyspepsia, mahasuolikanavan kipu, hampaisiin liittyvä häiriö	Gastroenteriitti, gastriitti, suun haavaumat, nielemishäiriö, huulitulehdus			
Maksa ja sappi		Sappikivitauti			
Iho ja ihonalainen kudος	Ihoon liittyvä häiriö, ekkymoosit	Ihottuma, alopesia		<u>Stevens-Johnsonin oireyhtymä</u> †, <u>erythema multiforme</u> †, <u>rakkulainen dermatiitti</u> †	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelrikko, lihassärky, nivelsärky, niveliin liittyvä häiriö, luustokipu		Epätyypilliset subtrokanteriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat †	Leukaluun osteonekroosi †** Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) †	
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsauampi, munuaiskysta			
Sukupuolielimet ja rinnat		Lantioalueen kipu			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, influenssan tapainen sairaus**, raajojen turvotus, astenia, jano	Alilämpö			
Tutkimukset	Gamma-GT suurentunut, kreatiniinipitoisuus suurentunut	Veren alkalisen fosfaatin pitoisuus suurentunut, painon lasku			

Vammat ja myrkytykset		Vamma, kipu injektio kohdassa			
------------------------------	--	-------------------------------	--	--	--

** Katso lisätietoa alla

† Havaittu markkinoilletulon jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypokalsemia

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

Influenssan kaltainen sairaus

Flunssan kaltaisia oireita kuten kuumetta, vilunväristyksiä, luu- ja/tai lihaskipua on havaittu. Useimmissa tapauksissa erityistä hoitoa ei tarvittu vaan oireet rauhoittuvat muutamien tuntien/päivien jälkeen.

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

Ibandronihapon käyttäjillä on raportoitu silmätulehduksia esim. uveiittia, episkleriittiä ja skleriittiä. Joissakin tapauksissa oireet eivät hävinneet ennen ibandronihapon käytön lopettamista.

Anafylaktinen reaktio/sokki

Anafylaktisia reaktioita/sokkeja, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu ibandronihappoa laskimoon saaneilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Toistaiseksi ei ole raportoitu ibandronihapon-infuusiokonsentraatin aiheuttamasta akuutista yliannostuksesta. Prekliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin suuria annoksia, havaittiin munuaisten ja maksan olevan toksisuuden kohde-elimiä. Munuaisten ja maksan toimintaa on siksi seurattava. Kliinisesti merkittävää hypokalsemiaa on hoidettava laskimonsisäisellä kalsiumglukonaatilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Ibandronihappo kuuluu bisfosfonaattiryhmän yhdisteisiin, jotka vaikuttavat spesifisesti luuhun. Niiden selektiivinen vaikutus luukudokseen johtuu bisfosfonaattien voimakkaasta affiniteetista luun mineraaleihin. Bisfosfonaatit estävät osteoklastien toimintaa, joskaan tarkkaa vaikutusmekanismia ei vielä tunneta.

Ibandronihappo estää sukurauhastoiminnan lakkauttamisen, retinoidien käytön sekä kasvainten tai kasvainuutteiden käytön kautta kokeellisesti aiheutetun luun tuhoutumisen *in vivo*. Luun endogeenisen resorption estyminen on osoitettu myös kineettisissä ⁴⁵Ca-tutkimuksissa ja tutkimuksissa, joissa on seurattu luustoon kiinnittyneen radioaktiivisen tetrasykliinin vapautumista.

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

Pahanlaatuisen sairauden aiheuttamalle luun tuhoutumiselle on tyypillistä liiallinen luun resorptio, jota riittävä luunmuodostus ei tasapainota. Ibandronihappo estää selektiivisesti osteoklastien toimintaa ja vähentää siten luun resorptiota ja sen myötä pahanlaatuisen sairauden luustokomplikaatioita.

Kliiniset tutkimukset kasvainten aiheuttaman hyperkalsemian hoidossa

Kliiniset tutkimukset pahanlaatuisessa hyperkalsemiassa ovat osoittaneet, että ibandronihappo estää kasvainten aiheuttamaa osteolyysiä ja erityisesti kasvainten aiheuttamaa hyperkalsemiaa. Nämä vaikutukset ilmenevät seerumin kalsiumpitoisuuden laskuna ja virtsaan erittyvän kalsiumin määrän vähenemisenä.

Kuvassa esitetyjä hoitovasteita ja luottamusvälejä on saatu kliinisissä tutkimuksissa, kun suositeltuja hoitoannoksia on annettu potilaille, joiden albumiinipitoisuudella korjattu seerumin kalsiumpitoisuus (lähtötilanteessa) on ollut $\geq 3,0$ mmol/l riittävän nesteytyksen jälkeen.

Ibandronihappoannos	Hoitovaste %	Luottamusväli 90%
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Näillä potilailla ja yllä mainituilla annoksilla keskimääräinen aika normaalin kalsiumentason saavuttamiseksi oli 4-7 vuorokautta. Keskimääräinen palautumisaika (seerumin albumiinipitoisuudella korjatun kalsiumpitoisuuden nousu uudelleen yli 3,0 mmol/l) oli 18-26 vuorokautta.

Kliiniset tutkimukset luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja

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

Ibandronihapon laskimonsisäisen 6 mg:n annoksen tehoa luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, arvioitiin satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa 3. faasin tutkimuksessa, joka kesti 96 viikkoa. Naispotilaat, joilla oli rintasyöpä ja radiologisesti varmistettuja luustometastaaseja, jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään, joista toinen sai plaseboa (158 potilasta) ja toinen 6 mg ibandronihappoa (154 potilasta). Seuraavassa on esitetty tiivistelmänä tämän tutkimuksen tulokset.

Primaariset vastemuuttajat tehon arvioinnissa

Tutkimuksen primaarinen vastemuuttaja oli luuston sairastavuusjaksojen määrä (skeletal morbidity period rate, SMPR). Tämä oli yhdistetty tulosuuttaja, jonka osatekijöitä olivat seuraavat luustoon liittyvät tapahtumat:

- luun sädehoito murtumien/uhkaavien murtumien vuoksi
- luukirurgia murtumien hoitamiseksi
- nikamamurtumat
- muut murtumat

SMPR:n analyysi oli aikaan suhteutettu, ja siinä otettiin huomioon, että saman 12 viikon jakson aikana esiintyneet tapahtumat saattoivat olla yhteydessä toisiinsa. Todetut useat tapahtumat laskettiin sen vuoksi analyysiin vain yhtenä tapahtumana kunkin 12 viikon jakson aikana. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että ibandronihapon 6 mg:n laskimonsisäisen annos vähensi aikaan suhteutetulla SMPR-luvulla mitattuja luustoon liittyviä tapahtumia merkitsevästi tehokkaammin kuin plasebo ($p = 0,004$). Ibandronihapon 6 mg:n annoksella luustoon liittyvien tapahtumien lukumäärä oli myös merkitsevästi pienempi ja luustoon liittyvien tapahtumien vaara 40 % pienempi verrattuna plaseboon (suhteellinen riski 0,6; $p = 0,003$). Taulukossa 2 on tiivistelmä tehoa kuvaavista tuloksista.

Taulukko 2 Tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpöpotilaat, joilla luustometastasoitua)

	Kaikki luustoon liittyvät tapahtumat		
	Plasebo n = 158	Ibandronihappo 6 mg n = 154	p-arvo
SMPR (potilasvuotta kohti)	1,48	1,19	$p = 0,004$
Tapahtumien lukumäärä (potilasta kohti)	3,64	2,65	$p = 0,025$
Luustoon liittyvien tapahtumien suhteellinen riski	-	0,60	$p = 0,003$

Sekundaariset vastemuuttujat tehon arvioinnissa

Luukipua mittaava pisteluku parani 6 mg:n laskimonsisäisellä ibandronihappo-annoksella tilastollisesti merkitsevästi plaseboon verrattuna. Kipu pysyi johdonmukaisesti lähtötason alapuolella koko tutkimuksen ajan, ja siihen liittyi merkitsevästi vähäisempi kipulääkkeiden käyttö. Elämänlaatu heikkeni merkitsevästi vähemmän ibandronihappo-hoitoa kuin plaseboa saaneiden potilaiden ryhmässä. Taulukossa 3 on tiivistelmä sekundaarisista tehoa kuvaavista tuloksista.

Taulukko 3 Sekundaariset tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpöpotilaat, joilla luustometastasoitua)

	Plasebo n = 158	Ibandronihappo 6 mg n = 154	p-arvo
Luukipu*	0,21	-0,28	$p < 0,001$
Kipulääkkeiden käyttö*	0,90	0,51	$p = 0,083$
Elämänlaatu*	-45,4	-10,3	$p = 0,004$

* Muutos (keskiarvo) lähtötilanteen ja viimeisen arviointikerran välillä.

Ibandronihappo-hoitoa saaneilla potilailla luun resorption merkkiaineiden (pyridinoliini ja deoksyriidoliini) pitoisuudet virtsassa laskivat tilastollisesti merkitsevästi plaseboon verrattuna.

Yhden tunnin aikana tai 15 minuutin aikana infusoidun ibandronihapon turvallisuutta verrattiin tutkimuksessa, jossa oli mukana 130 metastasoitunutta rintasyöpää sairastavaa potilasta. Munuaisten toimintaa kuvaavissa indikaattoreissa ei havaittu eroja. Kaiken kaikkiaan ibandronihapon haattatapahtumaprofiili käytettäessä 15 minuutin infuusiota oli yhdenmukainen pidempään infuusioaikaan liittyvän tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa eikä uusia turvallisuuteen liittyviä riskejä havaittu liittyvän 15 minuutin infuusion.

15 minuutin infuusiota ei ole tutkittu syöpöpotilailla, joiden kreatiinipuhdistuma on alle 50 ml/min.

Pediatriiset potilaat (ks. kohta 4.2 ja 5.2)

Ibandronihapon turvallisuutta ja tehoa lasten sekä alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun ibandronihappoa annettiin 2, 4 ja 6 mg kaksi (2) tuntia kestäväenä infuusiona, farmakokineettiset arvot infuusion jälkeen olivat suhteessa annokseen.

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 pitoisuuden ollessa terapeuttisella tasolla, joten syrjäyttämistä johtuvat lääkeaineiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

Biotransformaatio

Ibandronihapon ei ole havaittu metaboloituvan eläinten eikä ihmisen elimistössä.

Eliminaatio

Lasketujen puoliintumisaikojen vaihteluväli on suuri ja riippuu annoksesta ja määrittämenetelmän herkkyydestä, mutta laskettu loppuvaiheen puoliintumisaika on yleensä 10-60 tuntia. Kuitenkin alussa havaitut plasmapitoisuudet pienenevät nopeasti ja laskevat 10 %:iin huippuarvosta 3 tunnin kuluessa laskimoon annetusta annoksesta ja 8 tunnin kuluessa suun kautta annetusta annoksesta.

Ibandronihapon systeemistä kertymistä elimistöön ei havaittu annettaessa annos joka neljäs viikko 48 viikon ajan potilaille, joilla oli luustometastasointia.

Ibandronihapon kokonaispuhdistuma on alhainen, keskiarvo on 84-160 ml/min (eli 1,4-2,67 ml/s). Munuaispuhdistuma (noin 60 ml/min eli 1 ml/s terveillä postmenopausaalisilla naisilla) vastaa 50-60 % kokonaispuhdistumasta ja on yhteydessä kreatiniinipuhdistumaan. Lasketun kokonaispuhdistuman ja munuaispuhdistuman välisen eron katsotaan heijastavan luuhun imeytyvää osuutta.

Eritymisreittiin munuaisten kautta 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 erityisryhmissä

Sukupuoli

Ibandronihapon biologinen hyötyosuus ja farmakokinetiikka ovat samanlaisia miehillä ja naisilla.

Rotu

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

Munuaisten vajaatoiminta

Eriasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa ibandronihapolle altistuminen on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan (CLcr). Vaikeaa (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 21,2 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien koehenkilöiden, annossovitettu keskimääräinen AUC₀₋₂₄ kasvoi 110 % potilailla verrattuna terveisiin vapaaehtosiin. Kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa WP18551 yksittäisen laskimoon annetun 6 mg annoksen jälkeen (15 minuutin infuusio), keskimääräinen AUC₀₋₂₄ kasvoi 14 % potilailla, joilla oli lievä (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 68,1 ml/min) ja 86 % potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 41,2 ml/min) verrattuna terveisiin vapaaehtosiin (arvioitu kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 120 ml/min). Keskimääräinen C_{max} ei noussut potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, ja se kasvoi 12 % potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Lievää (CLcr ≥ 50 ja < 80 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen

ei ole tarpeen. Keskivaiketta (CLCr \geq 30 ja $<$ 50 ml/min) tai vaikeaa (CLCr $<$ 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, on noudatettava seuraavia suosituksia luustoon liittyvien tapahtumien estossa (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Ibandronihapon farmakokinetiikkaa ei ole selvitetty maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Maksalla ei ole merkittävää osuutta ibandronihapon eliminaatiossa, koska ibandronihappo ei metaboloidu vaan poistuu erittymällä munuaisten kautta ja sitoutumalla luuhun. Siksi annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnassa. Koska noin 87 % ibandronihaposta sitoutuu plasman proteiineihin pitoisuuden ollessa terapeuttisella tasolla, vaikeaan maksan vajaatoimintaan liittyvä hypoproteinemia ei todennäköisesti suurena vapaan lääkeaineen pitoisuutta plasmassa kliinisesti merkittävässä määrin.

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)

Monimuuttuja-analysissä ikä ei ollut riippumaton tekijä missään tutkituista farmakokineettisistä parametreista. Munuaisten toiminta kuitenkin heikkenee iän myötä, mikä on ainoa huomioon otettava tekijä (ks. munuaisten vajaatoimintaa koskeva kohta).

Pediatriset potilaat (ks. kohta 4.2 ja 5.1)

Ibandronihapon käytöstä ei ole tietoja alle 18-vuotiailla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia havaittiin vasta lääkeaineen altistuksilla, joita pidetään huomattavasti ihmisen enimmäisaltistusta suurempana. Näin ollen näillä tuloksilla ei katsota olevan merkitystä kliinisen käytön kannalta. Munuaiset olivat systeemisen toksisen vaikutuksen tärkein kohde-elin eläinkokeissa, mikä vastasi muiden bisfosfonaattien vaikutusta.

Mutageenisuus/karsinogeenisuus

Karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia ei havaittu. Genotoksisuuskokeissa ei havaittu viitteitä ibandronihapon geneettisestä vaikutuksesta.

Lisääntymistoksisuus

Välittömiin sikiötoksiin tai teratogeenisiin vaikutuksiin viittaavia merkkejä ei havaittu, kun ibandronihappoa annettiin rotille ja kaneille laskimoon. Rotilla tehdyissä oraalisisäisissä lisääntymistoksisuutta selvittämissä tutkimuksissa vaikutukset hedelmällisyyteen koostuivat implantaatiota edeltävien menetysten (preimplantation loss) lisääntymisistä, kun käytetty päiväannos oli 1 mg/kg tai suurempi. Rotilla tehdyissä laskimonsisäisissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ibandronihapon päiväannostuksen ollessa 0,3 mg/kg ja 1 mg/kg, ibandronihappo vähensi siittiöiden lukumäärää. Ibandronihappo heikensi urosten hedelmällisyyttä päiväannoksella 1 mg/kg ja naaraiden hedelmällisyyttä päiväannoksella 1,2 mg/kg. Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuuskokeissa ibandronihapon haittavaikutukset olivat tämän lääkeaineryhmän (bisfosfonaattien) odotettuja vaikutuksia. Näitä ovat hedelmöityneen munasolun kiinnittymispaikkojen väheneminen kohdun limakalvolla, luonnollisen synnytyksen häiriöt (dystokia), sisäelinmuutosten lisääntyminen (munuaisallas-virtsajohdin-syndrooma) sekä hampaisiin liittyvät poikkeavuudet rottien F1-sukupolven jälkeläisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Natriumhydroksidi (E524) (happamuuden säätöä varten)

Etikkahappo (99 %) (E260)

Natriumasetaattitrihydraatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Mahdollisten yhteensopimattomuuksien välttämiseksi Clastec-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, saa laimentaa ainoastaan isotoniseen natriumkloridiliuokseen tai 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen.

Clastec-infuusiokonsentraattia ei saa sekoittaa kalsiumia sisältäviin liuoksiin.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Mikrobiologiselta kannalta tuote pitäisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä yleensä saa ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Käyttökuntoon saatettu liuos säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia jääkaapissa (2-8 °C).

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita ennen käyttövalmiiksi saattamista.

Säilytys käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Clastecia on saatavana 1,5 ja 10 injektiopullon pakkauksissa (kirkkaissa, värittömissä lasipulloissa).

Injektiopullot on suljettu kumitulpilla. 6 ml:n injektiopulloissa on turkoosin värinen poisrepäistävä suljin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Avansor Pharma Oy
Tekniikantie 14
02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.8.2016