

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clastec 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg ibandronihappoa (natriumibandronaattimonohydraattina).

Apuaineet joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 54 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen, 9 mm pitkä tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”I9BE” ja toisella puolella ”50”.

### 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.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoitavan lääkärin tulee olla perehtynyt syövän hoitoon.

Annostus

Suosittelun annos on yksi 50 mg kalvopäällysteinen tabletti vuorokaudessa.

*Erityisryhmät*

*Maksan vajaatoiminta*

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

*Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä ( $CL_{Cr} \geq 50$  ja  $< 80$  ml/min) munuaisten vajaatoiminta.

Potilaille, joilla on keskivaikea ( $CL_{Cr} \geq 30$  ja  $< 50$  ml/min) munuaisten vajaatoiminta annossuositus on yksi 50 mg:n kalvopäällysteinen tabletti joka toinen päivä (ks. kohta 5.2).

Potilaille, joilla on vaikea ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min) munuaisten vajaatoiminta suositeltu annos on yksi 50 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kerran viikossa. Ks. annosohjeet edeltävästä tekstistä.

*Iäkkäät potilaat*

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

### *Pediatriset potilaat*

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

### Antotapa

Suun kautta

Clastec-tabletit otetaan yön yli (vähintään 6 tuntia) kestäneen paaston jälkeen ennen päivän ensimmäistä ruoka- tai juoma-annosta. Myöskään muita lääkkeitä tai lisäravinteita (mukaan lukien kalsiumia) ei pidä nauttia ennen kuin Clastec-tabletit on otettu. Paastoa on jatkettava vähintään 30 minuutin ajan tabletin ottamisen jälkeen. Pelkkää vettä saa juoda milloin tahansa Clastec-hoidon aikana (ks. kohta 4.5). Korkean kalsiumpitoisuuden omaavia vesiä ei pidä käyttää. Vähämineraalista pullottettua vettä suositellaan käytettäväksi, jos juomaveden kalsiumpitoisuuden epäillään olevan korkea (kova vesi).

- Tabletit on nieltävä kokonaisina ja niiden kanssa on juotava kokonainen lasillinen (180–240 ml) pelkkää vettä seisten tai selkä suorassa istuen.
- Potilas ei saa käydä makuulle 60 minuuttiin Clastecin ottamisen jälkeen.
- Tablettia ei saa pureskella, imeskellä tai murskata, sillä se saattaa aiheuttaa suun ja nielun haavaumia.
- Clastecin kanssa saa juoda ainoastaan pelkkää vettä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys ibandronihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Hypokalsemia
- Ruokatorven tyhjentymistä hidastavat häiriöt esim. kurouma ja akalasia.
- Kyvyttömyys seistä tai istua pystyasennossa vähintään 60 minuuttia.

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

#### *Luu- ja mineraaliaineenvaihduntahäiriöt*

Hypokalsemia ja muut luu- ja mineraaliaineenvaihdunnan häiriöt on hoidettava tehokkaasti ennen Clastec-hoidon aloittamista. Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on tärkeää kaikille potilaille. Potilaille on annettava kalsium- ja/tai D-vitamiinivalmisteita, elleivät ravinnosta saatavat määrät ole riittäviä.

#### *Gastrointestinaalinen ärsytys*

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

Oraalisia bisfosfonaatteja saaneilla potilailla on raportoitu haittavaikutuksia, kuten ruokatorven tulehdusta, haavaumia ja eroosioita. Jotkut tapauksista ovat olleet vakavia ja vaatineet sairaalahoitoa. Verenvuotoa ja sen seurauksena ruokatorven ahtaumaa tai perforaatiota on havaittu harvoin. Vakavien ruokatorven haittavaikutusten todennäköisyys on suurempi potilailla, jotka eivät noudata annosohjeita ja/tai jatkavat oraalisia bisfosfonaatin käyttöä ruokatorven ärsytykseen viittaavista oireista huolimatta. Potilaiden on kiinnitettävä erityistä huomiota annosohjeisiin ja noudatettava niitä (ks. kohta 4.2).

Lääkäreiden on tarkkailtava mahdollisia ruokatorven reaktioihin viittaavia oireita tai löydöksiä, ja potilaita on ohjattava lopettamaan Clastecin käyttö ja hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy nielemisvaikeuksia, nielemiskipuja, kipua rintalastan takana tai närästystä tai sen pahenemista. Markkinoilletulon jälkeen on oraalisien bisfosfonaattien käytön aikana raportoitu maha- ja pohjukaissuolihaavoja, joista jotkut ovat olleet vakavia ja aiheuttaneet komplikaatioita. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa näitä ei ole todettu.

### *Asetyyლისისyylihappo ja NSAID:t*

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

### *Leukaluun osteonekroosi*

Ibandronihappo-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 hoitojakson aloittamista pitää siirtää myöhemmäksi.

Jos potilaalla on samanaikaisia riskitekijöitä, ennen ibandronihappo-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 ibandronihappo-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 ibandronihappo-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. Ibandronihappo-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 osteoporoosiin. 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 traumausten 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 reisiluun 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 arviointiin. 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 ibandronihappo-hoidon aikana. Kuitenkin potilaiden munuaisten toiminnan ja seerumin kalsium-, fosfaatti- ja magnesiumarvojen seuranta suositellaan ibandronihappo-hoidon aikana ottaen huomioon yksittäisen potilaan kliininen tila.

#### *Harvinainen perinnöllinen sairaus*

Clastec-tabletit sisältävät laktoosia, joten niitä ei pidä antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosiimeytymishäiriö.

Tunnettu yliherkkyys muille bisfosfonaateille

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan tiedetään olevan yliherkkä muille bisfosfonaateille.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Lääkevalmiste-ruoka yhteisvaikutus

Kalsiumia ja muita monenarvoisia kationeja (kuten alumiinia, magnesiumia, rautaa) sisältävät valmisteet, kuten maito ja ruoka, vaikuttavat todennäköisesti Clastec-tablettien imeytymiseen. Siksi tällaisia valmisteita, myös ruokaa, on vältettävä 30 minuutin ajan lääkkeen ottamisen jälkeen.

Biologinen hyötyosuus pieneni noin 75 %, kun ibandronihappo-tabletit otettiin 2 tuntia normaalin aterian jälkeen. Siksi suositellaan, että tabletit otetaan yön yli (vähintään 6 tuntia) kestäneen paaston jälkeen, ja paastoa on jatkettava vielä vähintään 30 minuuttia annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.2)

#### Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Metabolisia yhteisvaikutuksia ei pidetä todennäköisenä, koska ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450 -isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450 - järjestelmää rotilla (ks. kohta 5.2). Ibandronihappo eliminoituu erittymällä munuaisten kautta, eikä se metaboloidu elimistössä.

#### H<sub>2</sub>-salpaajat tai muut mahalaukun pH:ta nostavat lääkevalmisteet

Terveillä, vapaaehtoisilla miespuolisilla koehenkilöillä ja postmenopausaalisilla naisilla laskimonsisäisesti annettu ranitidiini aiheutti ibandronihapon biologisen hyötyosuuden lisääntymisen noin 20 %, luultavasti mahan happamuuden vähenemisen vuoksi. Tämä lisäys on kuitenkin ibandronihapon normaalin biologisen hyötyosuuden vaihtelurajoissa, joten annoksen muutosta ei pidetä tarpeellisena, kun Clastecia annetaan yhdessä H<sub>2</sub>-salpaajan tai muiden mahan pH:ta nostavien lääkevalmisteiden kanssa.

#### Asetyylisalisyylihappo ja NSAID:t

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

#### Aminoglykosidit

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti bisfosfonaatteja ja aminoglykosideja, koska molemmat aineet voivat alentaa seerumin kalsiumtasoa pitkäksi aikaa. Huomiota on kiinnitettävä myös mahdolliseen samanaikaisesti esiintyvään hypomagnesemiaan.

### **4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

#### **Raskaus**

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

## Imetys

Ei tiedetä, erittykö 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 oraalisisä lisäntymistutkimuksissa. Kun käytettiin suuria päiväannoksia, se heikensi rottien hedelmällisyyttä laskimonsisäisissä lisäntymistutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vakavimmat raportoidut haittavaikutukset ovat anafylaktinen reaktio/sokki, epätyypilliset reisiluun murtumat, leukaluun osteonekroosi, ruoansulatuskanavan ärsytys ja silmätulehdus (ks. kohdat ”Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus” ja 4.4). Yleisimmin hoitoon liittyi seerumin kalsiumpitoisuuden laskua alle normaalitason (hypokalsemia) sekä dyspepsia.

### Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Taulukossa 1 on esitetty haittavaikutukset kahdesta faasin 3 pivoaalitutkimuksesta (Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja: 286 potilasta, joita hoidettiin oraalisisä ibandronihapolla annoksella 50 mg) sekä markkinoilletulon jälkeen.

Alla luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### **Taulukko 1: Haittavaikutukset, joita raportoitiin annettaessa ibandronihappoa suun kautta**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Veri ja imukudos</b>		Anemia			
<b>Immuunijärjestelmä</b>				Yliherkkyys†, bronkospasmi, angioedeema†, anafylaktinen reaktio/sokki*†	Astman paheneminen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hypokalsemia**				
<b>Hermosto</b>		Parestesia, dysgeusia (makuainin häiriö)			
<b>Silmät</b>			Silmätulehdus †**		
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>	Ruokatorven tulehdus,	Verenvuoto, pohjukaissuoli-			

	vatsakipu, dyspepsia, pahoinvointi	haava, gastriitti, nielemishäiriöt, suun kuivuminen			
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>		Kutina		<u>Stevens-Johnsonin oireyhtymä</u> †, <u>erythema multiforme</u> †, <u>rakkulainen dermatiitti</u> †	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudosis</b>			Epätyypilliset subtrokanteriset ja diafysealiset reisiluun murtumat †	Leukaluun osteonekroosi, †** korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) †	
<b>Munuaiset ja virtsatieis</b>		Atsotemia (uremia)			
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Astenia	Rintakipu, influenssan kaltainen sairaus, huonovointisuus, kipu			
<b>Tutkimukset</b>		Veren lisäkilpirauhashormonien kohoaminen			

\*\* Katso lisätietoa alla

† Havaittu markkinoilletulon jälkeen.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

#### *Hypokalsemia*

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

#### *Leukaluun osteonekroosi*

Leukaluun osteonekroositapauksia on raportoitu lähinnä syöpäpotilailla, jotka käyttävät luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten ibandronihappoa (ks. kohta 4.4.). Leukaluun osteonekroositapaukset on raportoitu ibandronihapon markkinoilletulon 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-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Käytettävissä ei ole spesifisiä tietoja Clastecin yliannostuksen hoidosta. Yliannostus suun kautta saattaa kuitenkin aiheuttaa ruoansulatuskanavan yläosan oireita, kuten vatsavaivoja, närästystä, ruokatorven tulehdusta, gastriittia tai mahahaavan. Clastecin sitomiseksi olisi annettava maitoa tai antasideja. Mahdollisen ruokatorven ärsytyksen vuoksi potilasta ei pidä oksennuttaa ja hänen on oltava täysin pystyasennossa.

## 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 <sup>45</sup>Ca-tutkimuksissa ja tutkimuksissa, joissa on seurattu aikaisemmin 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 potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, ovat osoittaneet, että valmisteella on annoksesta riippuva luun osteolyysia estävä vaikutus, mikä käy ilmi luun resorption merkkiaineista, sekä annoksesta riippuva vaikutus luustotapahtumiin.

Ibandronihappoa 50 mg sisältävien tablettien tehoa luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, arvioitiin kahdessa satunnaistetussa plasebokontrolloidussa faasin 3 tutkimuksessa, joiden kesto oli 96 viikkoa. Naispotilaat, joilla oli rintasyöpä ja radiologisesti varmistettu luustometastaaseja, jaettiin satunnaistetusti kahteen ryhmään, joista toinen sai plaseboa (277 potilasta) ja toinen 50 mg ibandronihappoa (287 potilasta). Seuraavassa on esitetty tiivistelmänä näiden tutkimusten tulokset.

#### *Primaariset vastemuuttajat tehon arvioinnissa*

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

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

SMPR:n analyysi oli aikaan suhteutettu, ja siinä otettiin huomioon, että saman 12 viikon jakson aikana

esiintyneet tapahtumat saattoivat olla yhteydessä toisiinsa. Useat samanlaiset tapahtumat laskettiin sen vuoksi analyysiin vain yhtenä tapahtumana kunkin 12 viikon jakson aikana. Näiden tutkimusten yhdistetyt tiedot osoittivat, että suun kautta annettu 50 mg ibandronihappo-annos vähensi SMPR-luvulla mitattuja luustoon liittyviä tapahtumia merkitsevästi tehokkaammin kuin plasebo ( $p = 0,041$ ). Luustoon liittyvien tapahtumien vaara oli myös 38 % pienempi ibandronihappo-hoitoa kuin plaseboa saaneilla potilailla (suhteellinen riski 0,62;  $p = 0,003$ ). Taulukossa 2 on tiivistelmä tehoa kuvaavista tuloksista.

**Taulukko 2 Tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpöpotilaat, joilla luustome tastasointia)**

	Kaikki luustoon liittyvät tapahtumat		
	Plasebo n = 277	ibandronihappo 50 mg n = 287	p-arvo
SMPR (potilasvuotta kohti)	1,15	0,99	$p = 0,041$
Luustoon liittyvien tapahtumien suhteellinen riski	-	0,62	$p = 0,003$

*Sekundaariset vastemuuttujat tehon arvioinnissa*

Luukipua mittaava pisteluku parani 50 mg:n ibandronihappo-annoksella tilastollisesti merkitsevästi plaseboon verrattuna. Kipu pysyi johdonmukaisesti lähtötason alapuolella koko tutkimuksen ajan, ja siihen liittyi merkitsevästi vähäisempi kipulääkkeiden käyttö plaseboryhmään verrattuna. Elämänlaatu ja WHO:n suorituskykyluokituksen tulokset heikkenivät merkitsevästi vähemmän ibandronihappo-hoitoa kuin plaseboa saaneiden potilaiden ryhmässä. Luun resorption merkkiaineen, CTx:n (tyypin I kollageenista vapautuva C-terminaalinen telopeptidi), pitoisuus virtsassa oli ibandronihappo-ryhmässä merkitsevästi pienempi kuin plaseboryhmässä. Tämä virtsan CTx-pitoisuuden pieneminen korreloi merkitsevästi primaariseen vastemuuttujaan, SMPR-lukuun (Kendall-tau-b;  $p < 0,001$ ). Taulukossa 3 on tiivistelmä sekundaarisista tehoa kuvaavista tuloksista.

**Taulukko 3 Sekundaariset tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpöpotilaat, joilla luustome tastasointia)**

	Plasebo n = 277	ibandronihappo n = 287	p-arvo
Luukipu*	0,20	-0,10	$p = 0,001$
Kipulääkkeiden käyttö*	0,85	0,60	$p = 0,019$
Elämänlaatu*	-26,8	-8,3	$p = 0,032$
WHO:n suorituskykyluokitus*	0,54	0,33	$p = 0,008$
Virtsan CTx**	10,95	-77,32	$p = 0,001$

\* Muutos (keskiarvo) lähtötilanteen ja viimeisen arviointikerran välillä. \*\* Muutos (mediaani) lähtötilanteen ja viimeisen arviointikerran välillä.

*Pediatriset potilaat* (ks. kohdat 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**

*Imeytyminen*

Suun kautta otettu ibandronihappo imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavan yläosasta. Mitatut



enimmäispitoisuudet plasmassa saavutettiin 0,5–2 tunnissa (mediaani 1 tunti), kun valmiste otettiin tyhjiin mahaan, ja absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli noin 0,6 %. Imeytyminen heikkenee, kun valmiste otetaan yhdessä ruoan tai juomien (muun kuin pelkän veden) kanssa. Jos ibandronihappo otetaan normaalin aamiaisen yhteydessä, hyötyosuus on noin 90 % pienempi kuin tyhjiin mahaan otetun annoksen jälkeen. Jos annos otetaan 30 minuuttia ennen ateriala, hyötyosuus pienenee noin 30 %. Hyötyosuus ei sen sijaan pienene merkittävästi, kun ibandronihappo otetaan 60 minuuttia ennen ateriala.

Hyötyosuus pieneni noin 75 %, kun ibandronihappo-tabletit otettiin 2 tuntia normaalin aterian jälkeen. Siksi suositellaan, että tabletit otetaan yön yli (vähintään 6 tuntia) kestäneen paaston jälkeen, ja paastoa tulisi jatkaa vielä vähintään 30 minuuttia annoksen ottamisen 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. Ihmisellä plasman proteiineihin sitoutuu noin 87 % annoksesta pitoisuuden ollessa terapeuttisella tasolla, joten syrjäyttämistä johtuvat lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

#### *Biotransformaatio*

Ibandronihapon ei ole havaittu metaboloituvan eläinten eikä ihmisen elimistössä.

#### *Eliminoituminen*

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

Laskettujen puoliintumisaikojen vaihteluväli on suuri ja riippuu annoksesta ja määritysmenetelmän 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 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 ei näyttäisi kuuluvan tunnettuja happamia tai emäksisiä kuljetus-systeemejä, 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 (CL<sub>cr</sub>). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min eli < 0,5 ml/s) sairastavilla henkilöillä, jotka saivat ibandronihappoa 10 mg vuorokaudessa suun kautta 21 vuorokauden ajan, lääkeaineen pitoisuus plasmassa oli 2–3 kertaa suurempi kuin henkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali (CL<sub>cr</sub> ≥ 80 ml/min). Ibandronihapon kokonaispuhdistuma oli vaikeaa

munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä vain 44 ml/min (eli 0,73 ml/s) verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (129 ml/min). Lievää ( $CL_{Cr} \geq 50$  ja  $< 80$  ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Keskivaiketta ( $CL_{Cr} \geq 30$  ja  $< 50$  ml/min) tai vaikeaa ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan annoksen muuttamista (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 metaboloitu 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 terapeutisella tasolla, vaikeaan maksan vajaatoimintaan liittyvä hypoproteinemia ei todennäköisesti suurena vapaan lääkeaineen pitoisuutta plasmassa kliinisesti merkittävässä määrin.

#### *Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)*

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

#### *Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.1)*

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 kaniineille laskimoon tai suun kautta. Rotilla tehdyissä oraalisisä lisääntymistoksisuutta selvittämissä tutkimuksissa vaikutukset hedelmällisyyteen koostuivat implantaatiota edeltävien menetysten (preimplantation loss) lisääntymisestä, kun käytetty päiväannos oli 1 mg/kg tai suurempi. Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuuskokeissa ibandronihapon haittavaikutukset olivat tämän lääkeaineryhmän (bisfosfonaattien) odotettuja vaikutuksia. Näitä ovat hedelmöittyneen munasolun kiinnittymispaikkojen väheneminen kohdun limakalvolla, luonnollisen synnytyksen häiriöt (dystokia), sisäelinmuutosten lisääntyminen (munuaisallas-virtsanjohdin-syndrooma) sekä hampaisiin liittyvät poikkeavuudet rottien F1-sukupolven jälkeläisillä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti

Krospovidoni

Mikrokiteinen selluloosa

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Natriumstearyylyfumaatti

#### Tabletin päällyste:

Polyvinyylialkoholi  
Makrogoli 3350  
Talkki  
Titaanidioksidi (E171)

## **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 pakkauskoko**

Pahvikotelot, joissa OPA-Al-PVC/Al-läpipainopakkaus. Pakkauskoot: 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 ja 210 tablettia.

Pahvikotelot, joissa PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus. Pakkauskoot: 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 ja 210 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

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)**

27934

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 20.01.2011

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.8.2016