

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibandronat Stada 150 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 162,77 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

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

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

Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoä osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Potilaan Ibandronat Stada -hoidon jatkamisen tarvetta pitää yksilöllisesti uudelleen arvioida säännöllisin väliajoin hoidosta saatavien hyötyjen ja siitä mahdollisesti aiheutuvien riskien perusteella ja etenkin, jos hoito on jatkunut 5 vuotta tai kauemmin.

Erityisryhmät

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 eli kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min.

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät (> 65-vuotiaat)

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

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää ibandronihappoa alle 18-vuotiaille lapsille. Ibandronihappoa ei ole tutkittu tällä potilasryhmällä (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

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

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hypokalsemia (ks. kohta 4.4)
- ruokatorven tyhjentymistä hidastavat häiriöt esim. kurouma ja akalasia
- kyvyttömyys seistä tai istua pystyasennossa vähintään 60 minuuttia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypokalsemia

Hypokalsemia pitää korjata ennen ibandronihapolääkityksen aloittamista. Myös muut luuston ja kivennäisaineiden aineenvaihduntahäiriöt pitää hoitaa tehokkaasti. Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on tärkeää kaikille potilaille.

Ruoansulatuselimistön ärsytys

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

Oraalisia bisfosfonaatteja saaneilla potilailla on raportoitu haittavaikutuksia, kuten ruokatorven tulehdusta, haavaumia ja eroosioita. Jotkut tapauksista ovat olleet vakavia ja vaatineet potilaiden sairaalahoitoa.

Verenvuotoa ja sen seurauksena ruokatorven ahtaumaa tai perforaatiota on havaittu harvoin. Vakavien ruokatorven haittavaikutusten todennäköisyys on suurempi potilailla, jotka eivät noudata annosteluohjeita ja/tai jatkavat oraalisen bisfosfonaatin käyttöä ruokatorven ärsytykseen viittavista oireista huolimatta. Potilaiden on kiinnitettävä erityistä huomiota annosteluohjeisiin ja noudatettava niitä (ks. kohta 4.2).

Lääkäreiden on tarkkailtava ruokatorven reaktioihin viittaavia oireita tai merkkejä, ja potilaita on ohjattava lopettamaan ibandronihapon käyttö ja hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heille tulee ruokatorven ahtaumaa, nielemiskipuja, kipua rintalastan takana tai närästyksiä tai sen pahenemista.

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

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

Leuan osteonekroosi

Ibandronihappoa osteoporoosin hoitoon saavilla potilailla on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen hyvin harvoin leukaluun osteonekroosia (ks. kohta 4.8).

Jos potilaan suussa on parantumattomia avoimia pehmytkudosvaurioita, hoidon tai uuden hoitajakson aloittamista pitää siirtää myöhemmäksi.

Jos potilaalla on muita samanaikaisia riskitekijöitä, hammastarkastusta ja ehkäisevää hammashoitoa sekä yksilöllistä hyöty–riskiarviota 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, solunsalpaajahoido, angiogeneesin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito
- huono suuhygienia, periodontaaliset sairaudet, huonosti sopivat hammasproteesit, aiemmat hammassairaudet, invasiiviset hammastoimenpiteet, esim. hampaanpoisto.

Potilaita pitää kehottaa huolehtimaan hyvästä suuhygieniasta, käymään hammastarkastuksissa säännöllisesti ja ilmoittamaan heti ibandronihappohoidon aikana suussa havaitsemistaan oireista, kuten hampaan liikkumisesta, kivusta tai turpoamisesta, eritevuodosta tai haavaumista, jotka eivät parane. Invasiivisia hammastoimenpiteitä tulee tehdä hoidon aikana vain tarkan harkinnan jälkeen ja niiden tekemistä juuri ennen ibandronihappovalmisteen antamista tai pian sen jälkeen pitää välttää.

Jos potilaalle kehittyy leukaluun osteonekroosi, potilaan hoitosuunnitelma pitää tehdä hoitavan lääkärin ja leukaluun osteonekroosin hoitoon perehtyneen hammaslääkärin tai suukirurgin tiiviissä yhteistyössä. Ibandronihappohoidon keskeyttämistä tilapäisesti pitää harkita, kunnes leukaluun osteonekroosi paranee ja jos mahdollista, kunnes siihen liittyviä riskitekijöitä on saatu vähennettyä.

Korvakäytävän osteonekroosi

Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu bisfosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos bisfosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

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 traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, ja jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasmusmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluun on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämissä päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon.

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätäydellisen murtuman varalta.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Apuaineet

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmiste-ruoka-yhteisvaikutus

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

Kalsiumia sisältävät lisäravinteet, 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 lääkkeitä ainakaan 6 tuntiin ennen ibandronihapon ottamista, eikä tuntiin ibandronihapon ottamisen jälkeen.

Asetyyლისისყილიჰაპო და თუღდუსკიპულააკეეტი

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

H₂-salpaajat tai protonipumpun estäjät

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

Terveillä, vapaaehtoisilla miespuolisilla koehenkilöillä ja postmenopausaalisilla naisilla laskimonsisäisesti annettu ranitidiini aiheutti ibandronihapon biologiseen hyötöosuuteen noin 20 % kasvun, luultavasti mahahapon happamuuden vähenemisen vuoksi. Tämä lisäys on kuitenkin ibandronihapon normaalin biologisen hyötöosuuden vaihtelurajoissa, joten annoksen muutosta ei pidetä tarpeellisena, kun ibandronihappoa annetaan yhdessä H₂-salpaajan tai muiden mahahapon pH:ta nostavien lääkeaineiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin sekä raportoitujen haittavaikutusten perusteella ibandronihapolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vakavimpia raportoituja haittavaikutuksia ovat anafylaktinen reaktio/sokki, reisiluun epätyypilliset murtumat, leukaluun osteonekroosi, maha-suolikanavan ärsytys ja silmätulehdus (ks. kohta ”Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus” ja kohta 4.4).

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

Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Taulukossa 1 on lueteltu kaikki tiedossa olevat haittavaikutukset.

Suun kautta annetun ibandronihapon 2,5 mg:n päivittäisen annostelun turvallisuutta tutkittiin 1251 potilaalla, joita hoidettiin neljässä kliinisessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Näistä potilaista suurin osa oli mukana kolmevuotisessa murtumia selvittäneessä avaintutkimuksessa (MF 4411).

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

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

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

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä		Astman paheneminen	Yliherkkyysoireet	Anafylaktinen reaktio/sokki*†
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus		
Silmät			Silmätulehdus*†	
Ruoansulatuselimistö*	Ruokatorvitulehdus, gastriitti, ruokatorven refluksitauti, dyspepsia, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi	Ruokatorven tulehdus mukaanlukien haavaumat tai ahtaumat ja nielemishäiriö, oksentelu, ilmavaivat	Pohjukaissuolitulehdus	
Iho ja ihonalainen kudokset	Ihottuma		Angioedeema, kasvojen turvotus, nokkosihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä †, erythema multiforme, rakkulainen dermatiitti †
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky, lihaskipu, tuki- ja	Selkäkipu	Epätyypilliset subtrokanteeriset ja	Leukaluun osteonekroosi *†

	liikuntaelinten kipu, lihaskouristus, tuki- ja liikuntaelinten jäykkyys		diafyseaaliset reisiluun murtumat †	Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Influenssan kaltainen sairaus *	Uupumus		

*Katso lisätieto alla.

† Havaittu markkinoilletulon jälkeen.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Ruoansulatuskanavan haittavaikutukset

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

Influenssan kaltainen sairaus

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

Leukaluun osteonekroosi

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

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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ibandronihapon yliannostuksen hoidosta ei ole olemassa mitään erityisiä tietoja. Samaan lääkeaineryhmään kuuluvien muiden lääkeaineiden tietojen perusteella voidaan kuitenkin olettaa, että suun kautta otettu yliannos

aiheuttaa ruoansulatuskanavan yläosaan kohdistuvia haitallisia reaktioita (kuten mahan sekaisin menoa, dyspepsiaa, ruokatorventulehdusta, gastriittia tai haavaumia) tai hypokalsemiaa. Maitoa tai antasideja tulisi käyttää ibandronihapon sitomiseen, ja kaikkia haittavaikutuksia tulisi hoitaa oireenmukaisesti. Ruokatorvenärsytysvaaran vuoksi potilasta ei pidä oksennuttaa ja hänen on pysyttävä pystyasennossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

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

Kliininen teho

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

Ibandronihappo 150 mg kerran kuukaudessa

Luun mineraalitiheys (BMD)

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

Taulukko 2: Keskimääräinen, suhteellinen lannerangan, lonkan, reisiluun kaulan ja 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	
	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)
Keskimääräiset, suhteelliset muutokset lähtötasosta % [95 % CI]				
Lannerangan (L2-L4) BMD	3,9 [3,4; 4,3]	4,9 [4,4; 5,3]	5,0 [4,4; 5,5]	6,6 [6,0; 7,1]
Lonkan BMD	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]
Reisiluun kaulan BMD	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
Trokantterin BMD	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

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

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

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

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

Luun aineenvaihduntaa kuvaavat biokemialliset merkkiaineet

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

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

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

Ibandronihappo 2,5 mg kerran päivässä

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

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

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

	Plasebo (n = 974)	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 977)
Uusien nikamaluhiutumien suhteellisen riskin väheneminen		62 % (40,9; 75,1)
Uusien nikamaluhiutumien 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)

Mineraalihiheys (BMD) – lannerangasta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
Mineraalihiheys (BMD) – koko lonkan alueesta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

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

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

	Plasebo (n = 587)	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 575)
Uusien nikamalahistumien suhteellisen riskin väheneminen		59 % (34,5; 74,3)
Uusien nikamalahistumien 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)
Mineraalihiheys (BMD) – lannerangasta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
Mineraalihiheys (BMD) – koko lonkan alueesta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

Huomioitaessa tutkimuksen MF4411 koko potilasjoukko nikaman ulkopuolisten murtumien vähentymistä ei havaittu. Kuitenkin päivittäin otettava ibandronihappo oli tehokas korkean riskin potilaiden alaryhmässä (reisiluun kaulan mineraalihiheyden T-pisteytys < -3,0), jossa nikaman ulkopuolisten murtumien riski väheni 69 %.

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

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

Luun vaihduntaa kuvaavien biokemiallisten merkkiaineiden (kuten virtsan CTX ja seerumin osteokalsiini) pitoisuudet vähenivät odotetusti menopaussia edeltävälle tasolle ja maksimaalinen esto saavutettiin

3-6 kuukauden kuluessa.

Luun resorptiota kuvaavissa biokemiallisissa merkkiaineissa havaittiin kliinisesti merkittävä väheneminen (50 %) jo yhden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta käytettäessä ibandronihapon annosta 2,5 mg. Lääkityksen lopettamisen jälkeen luun resorptionopeus kiihtyy ja palautuu hoitoa edeltävälle patologiselle, postmenopausaaliseen osteoporoosiin liittyvälle tasolle. Postmenopausaalisilta naisilta kahden ja kolmen vuoden hoidon jälkeen otetuissa koepaloissa luu oli normaalilaatuista, eikä merkkejä poikkeavasta mineralisaatiosta havaittu.

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

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

5.2 Farmakokineetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Havaittu puoliintumisaika vaihtelee suuresti, mutta loppuvaiheen puoliintumisaika on yleensä 10-72 h. Todellinen puoliintumisaika on kuitenkin todennäköisesti olennaisesti pidempi kuten muillakin bisfosfonaateilla, koska laskennalliset arvot riippuvat suurelta osin tutkimuksen kestosta, käytetystä annoksesta sekä määrittämisen herkkyydestä. Alussa havaittu plasmapitoisuus laskee nopeasti ja saavuttaa 10 % huippupitoisuudesta kolmen tunnin sisällä laskimonsisäisen tai kahdeksan tunnin sisällä suun kautta otetun annoksen jälkeen. Ibandronihapon kokonaispuhdistuma on alhainen ja keskiarvo vaihtelee välillä 84-160 ml/min. Munuaispuhdistuma (noin 60 ml/min terveillä postmenopausaalisilla naisilla) on noin 50-60 % kokonaispuhdistumasta ja se on suhteessa

kreatiniinipuhdistumaan. Näennäisen kokonaispuhdistuman ja munuaispuhdistuman välisen eron katsotaan heijastavan ibandronihapon sitoutumista luuhun.

Eritymisreittiin ei näyttäisi kuuluvan tunnettuja happamia tai emäksisiä kuljetussysteemejä, jotka ovat mukana muiden lääkeaineiden eritymisessä. Ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450-isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450-järjestelmää rotilla.

Farmakokinetiikka erityistapauksissa

Sukupuoli

Ibandronihapon biologinen hyötyosuus ja farmakokinetiikka ovat samanlaisia miehillä ja naisilla.

Rotu

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

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

Iäkkäät (ks. kohta 4.2)

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

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.1)

Ibandronihapon käyttöä ei ole tutkittu lapsilla eikä nuorilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirilla toksisia vaikutuksia, kuten merkkejä munuaisvauriosta, havaittiin vasta lääkeaineen altistuksilla, joita

pidetään huomattavasti ihmisen suurinta altistusta suurempana. Näin ollen näillä tuloksilla ei katsota olevan merkitystä kliinisen käytön kannalta.

Mutageenisuus/karsinogeenisuus

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

Lisääntymistoksisuus

Ibandronihapolla ei havaittu olevan suoria sikiöön kohdistuvia toksisia eikä teratogeenisia vaikutuksia rotilla ja kaneilla oraalisen annostelun jälkeen. Haitallisia vaikutuksia ei havaittu myöskään rottien jälkeläisten (F₁) kehityksessä ekstrapoloitaessa altistus ainakin 35-kertaiseksi ihmisen altistukseen verrattuna. Rotilla tehdyissä oraalisisä 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 päiväannoksen 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. Ibandronihapon haittavaikutukset rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuutta selvittämissä tutkimuksissa olivat samoja, joita havaitaan bisfosfonaattien luokassa. Näihin kuuluu hedelmöittyneen munasolun kiinnittymisten väheneminen kohdun limakalvolla, häiriöt luonnollisessa synnytyksessä ja sisäelimiin liittyvien muutosten määrän lisääntyminen (munuaisallas-virtsajohdin-syndrooma).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Krospovidoni (E1202)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Natriumstearyylifumaraatti

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi
Makrogoli 3350
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pahvikotelot, joissa OPA-Al-PVC/Al-läpipainopakkaus. Pakkauskoot: 1, 3, 6, 9 tai 12 tablettia.

Pahvikotelot, joissa PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus. Pakkauskoot: 1, 3, 6, 9 tai 12 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, D-61118 Bad Vilbel, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27969

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. toukokuuta 2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. maaliskuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.5.2020