

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clastec 150 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 163 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

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

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

Mikäli potilas unohtaa ottaa lääkkeen, häntä tulisi neuvota ottamaan Clastec 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 tabletti kerran kuukaudessa. 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 kestoja osteoporoosin hoidossa ei ole määritetty. Yksittäisen potilaan ibandronihappo-hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti uudelleen hoidosta saatavien hyötyjen ja siitä mahdollisesti aiheutuvien riskien perusteella etenkin, jos hoito on jatkunut 5 vuotta tai kauemmin.

Erityisryhmät:

Munuaisten vajaatoiminta

Clastecin 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 potilaat

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

Pediatriset potilaat

Clastecin käyttö alle 18-vuotiailla lapsilla ei ole aiheellista. Clastecia 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 pullotettua vettä suositellaan käytettäväksi, jos juomaveden kalsiumpitoisuuden epäillään olevan korkea (kova vesi).
- Potilas ei saa mennä makuulle ennen kuin Clastecin ottamisesta on kulunut 1 tunti.
- Clastec voidaan ottaa ainoastaan juomaveden kanssa.
- Tabletteja ei saa pureskella eikä imeskellä, koska suun ja nielun haavaumien vaara on olemassa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle
- Hypokalsemia
- 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 ibandronihappolääkityksen aloittamista. Muut luuston ja kivennäisaineiden aineenvaihduntahäiriöt pitää myös 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 yläosan limakalvossa. Mahdollisen ärsytysvaikutuksen sekä taustalla olevan sairauden mahdollisen pahenemisen takia varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Clastecia 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 haittavaikutuksien todennäköisyys on suurempi potilailla, jotka eivät noudata annosteluohjeita ja/tai jatkavat oraalisen bisfosfonaatin käyttöä ruokatorven

ärsytykseen viittaavista 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 Clastecin käyttö ja hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heille tulee ruokatorven ahtaumaa, nielimiskipuja, kipua rintalastan takana tai närästystä 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 hoitojakson aloittamista pitää siirtää myöhemmäksi.

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

Leukaluun osteonekroosin kehittymisen riskin arvioinnissa pitää ottaa huomioon seuraavat riskitekijät:

- luun resorptiota estävän lääkevalmisteen teho (riski on suurempi erittäin tehokkaiden yhdisteiden käytössä), antoreitti (riski on suurempi parenteraalisen annon yhteydessä) ja luun resorptioon vaikuttavan hoidon kumulatiivinen annos
- syöpä, muut samanaikaiset sairaudet (esim. anemia, veren hyytymishäiriöt, infektiot), tupakointi
- muu samanaikainen hoito: kortikosteroidit, solunsalpaajahoito, angiogeneesin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito
- huono suuhygienia, periodontaaliset sairaudet, huonosti sopivat hammasproteesit, aiemmat hammassairaudet, invasiiviset hammastoimenpiteet, esim. hampaanpoisto.

Potilaita pitää kehottaa huolehtimaan hyvästä suuhygieniasta, käymään hammastarkastuksissa säännöllisesti ja ilmoittamaan heti 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 Clastecin 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.

Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoidoa osteoporoosiin. Tällaisia poikkeavia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa ja, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisuurmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluun on tutkittava, jos bisfosfonaattihoidoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätavallista reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämissäätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon. Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätavallisen murtuman varalta.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukosigalaktoosi-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 hyötysuhteus yleensä pienenee ruoan kanssa otettaessa. Erityisesti kalsiumia, mukaan lukien 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 Clastecin nauttimista ja jatkaa paastoamista yhden tunnin ajan Clastecin 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 metaboloitu 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 Clastecin imeytymistä. Tämän vuoksi potilaiden ei pidä ottaa muita lääkkeitä ainakaan 6 tuntiin ennen Clastecin nauttimista, eikä tuntiin Clastecin ottamisen jälkeen.

Asetyyylisalisylihapo ja tulehduskipulääkkeet

Koska asetyyylisalisylihapon, 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 histamiinireseptorin (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 hyötyosuuteen noin 20 % kasvun, luultavasti mahan happamuuden vähenemisen vuoksi. Tämä lisäys on kuitenkin ibandronihapon normaalin biologisen hyötyosuuden vaihtelurajoissa, joten annoksen muutosta ei pidetä tarpeellisena, kun Clastecia annetaan yhdessä H₂-salpaajan tai muiden mahan pH:ta nostavien lääkeaineiden kanssa.

4.6 Fertilitetti, 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. Clastecia 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. Clastecia 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 suurina päiväannoksina käytettäessä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

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:llä potilaalla, joita hoidettiin neljässä kliinisessä plasebokontrolloidussa 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 osuus oli yhden ja kahden vuoden käytön jälkeen 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. Yleisyysluokituksessa 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 arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa 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 ibandronihappoa 2,5 mg päivässä.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä		Astman paheneminen	Yliherkkyysoireyhtymä	Anafylaktinen reaktio/sokki*†
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus		Hypokalsemia†		
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus		
Silmät			Silmätulehdus *†	
Ruoansulatus-elimistö*	Ruokatorvitulehdus, gastritti, ruokatorven refluksitauti, dyspepsia, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi	Ruokatorven tulehdus mukaanlukien haavaumat tai ahtaumat ja nielemishäiriö, oksentelu, ilmaivaivat	Pohjukaissuolitulehdus	
Iho ja ihonalainen kudosis	ihottuma		Angioedeema, kasvojen turvotus, urtikaria	Stevens-Johnsonin oireyhtymä†, erythema multiforme†, rakkulainen dermatiitti†
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Nivelsärky, lihaskipu, tuki- ja liikuntaelinten kipu, lihaskouristus, tuki ja liikuntaelinten jäykkyyss	Selkäkipu	Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat †	Leukaluun osteonekroosi *† korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) †
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Influenssan kaltainen sairaus*	Uupumus		

* Katso lisätietoa 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 ibandronihappoa joko 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.4).

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-haittatasapainon 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 antasidemia tulisi käyttää Clastecin 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 tyyppiä 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 sukurauhastoiminnan 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 heikentynyttä 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 deoksiipyridinoliinin ja tyypin I kollageenin ristsidoksia sisältävän N-telopeptidin (NTX), pitoisuuksien laskua virtsassa.

Faasi I:n bioekvivalenssitutkimuksessa 72 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 kolmannesta ja neljännessä 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 ja turvallisuus

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.

Clastec 150 mg kerran kuukaudessa

Luun mineraalitiheys (BMD)

Kaksivuotisessa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (BM 16549) osteoporoosia sairastavilla, postmenopausaalisilla naisilla (lannerangan BMD T -pisteitys 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 trokanterin 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	
	Ibandroni-happo 2,5 mg päivässä (N=318)	Ibandroni-happo 150 mg kerran kuukaudessa (N=320)	Ibandroni- happo 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]
Trokanterin 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 kohdalla.

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 menopaussista 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 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 merkitsevästi 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)
Mineraali tiheys (BMD) – lannerangasta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	1.26 % (0.8; 1.7)	6.54 % (6.1; 7.0)

Mineraalitiheys (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 nikamaluhistumien suhteellisen riskin väheneminen		59 % (34.5; 74.3)
Uusien nikamaluhistumien ilmaantuvuus	12.54 % (9.53; 15.55)	5.36 % (3.31; 7.41)
Kliinisten nikamamurtumien suhteellisen riskin väheneminen		50 % (9.49; 71.91)
Kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuus	6.97 % (4.67; 9.27)	3.57 % (1.89; 5.24)
Mineraalitiheys (BMD) – lannerangasta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	1.13 % (0.6; 1.7)	7.01 % (6.5; 7.6)
Mineraalitiheys (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 mineraalitiheyden T-pisteitys < -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. Mineraalitiheyden lisäykset lonkassa verrattuna lähtötasoon olivat seuraavat: reisiluun kaulan alue 2,8 %, koko lonkan alue 3,4 % ja trokantterialue 5,5 %.

Luun vaihdunna 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 pediatrisilla potilailla, joten teho- ja turvallisuustietoa ei ole saatavana tälle potilasryhmälle.

5.2 Farmakokinetiikka

Useissa eläimillä ja ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että ibandronihapon primääriset farmakologiset vaikutukset luuhun 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 säännömukaisesti. 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 juomaveden) 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 luuhun tai erittyy virtsaan alkuvaiheen systeemisen altistuksen jälkeen. Loppuvaiheen jakautumistilavuus ihmisillä on ainakin 90 l ja luuhun 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 luuhun (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 määrityksen 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.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

Annosta ei tarvitse säätää potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma \geq 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 siedettävyyttä ei vähentynyt altistuksen kasvaessa. Rajallisesta kliinisestä kokemuksesta johtuen Clastecia 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.

Potilaat, joilla on 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 metaboloidu vaan eliminoituu erittymällä munuaisten kautta ja sitoutumalla luuhun. Annoksen säätö ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla.

Iäkkäät potilaat (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 ”Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta”).

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.1)

Clastecin 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 teratogeenisiä 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 oraalisisissa lisääntymistoksisuutta selvittämissä tutkimuksissa vaikutukset hedelmällisyyteen koostuivat implantaatiota edeltävien menetysten (preimplantation loss) lisääntymisestä, kun käytetty päiväannos oli 1 mg/kg tai suurempi. Ibandronihapon haittavaikutukset rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuutta selvittämissä tutkimuksissa olivat samoja, joita havaitaan bisfosfonaattien luokassa. Näihin kuuluu hedelmöityneen 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

Mikrokiteinen selluloosa

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Natriumstearyyylifumaraatti

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi

Makrogoli 3350

Talkki

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, 7, 10 tai 14 tablettia.

Pahvikotelot, joissa PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus. Pakkauskoot: 1, 3, 7, 10 tai 14 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste 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)

27935

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.01.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.09.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clastec 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 163 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Vit till benvit, avlång, bikonvex, 14 mm lång filmdragerad tablett märkt med "I9BE" på ena sidan och "150" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med en ökad risk för frakturer (se avsnitt 5.1). En minskad risk för vertebrala frakturer har påvisats, medan effekt på höftfrakturer inte har fastställts.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är en 150 mg filmdragerad tablett en gång i månaden. Tabletten ska helst intas samma datum varje månad.

Clastec skall tas efter en natts fasta (på minst 6 timmar) och 1 timme före dagens första måltid eller dryck (förutom vatten) eller något annat oralt läkemedel eller supplement (inklusive kalcium). Se avsnitt 4.5.

Om en dos missas ska patienten instrueras att ta en tablett Clastec 150 mg på morgonen dagen efter tabletten blivit ihågkommen, såvida inte nästa schemalagda dos är inom 7 dagar. Patienten ska sedan återgå till att ta sin dos en gång i månaden enligt det från början schemalagda datumet. Om nästa schemalagda dos är inom 7 dagar ska patienten vänta tills sin nästa dos och sedan fortsätta ta en tablett en gång i månaden enligt sitt ursprungliga schema. Patienten ska inte ta två tabletter inom samma vecka.

Patienten bör få tillägg av kalcium och/eller D-vitamin om kostintaget är otillräckligt (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5).

Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater mot osteoporos är inte fastställd. Behovet av fortsatt behandling bör utvärderas kontinuerligt baserat på en individuell nytta-risk bedömning av ibandronatsyra för varje patient, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

Speciella populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Clastec rekommenderas inte till patienter med ett kreatininclearance lägre än 30 ml/min på grund av begränsad klinisk erfarenhet (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.2).

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion om kreatinin-clearance är lika med eller högre än 30 ml/min.

Patienter med försämrad leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Äldre populationen

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Pediatriska populationen

Det är inte tillämpligt att använda Clastec till barn under 18 år, och Clastec har inte studerats hos denna population (se avsnitt 5.1 och avsnitt 5.2).

Administreringssätt

För oral användning.

- Tabletten skall sväljas hel med ett glas vatten (180 – 240 ml) medan patienten sitter eller står i upprätt läge. Vatten med en hög kalciumkoncentration ska inte användas. Om det finns misstanke om eventuella höga kalciumhalter i kranvattnet (hårt vatten), rekommenderas att buteljerat vatten med lågt mineralinnehåll används.
- Patienten får inte ligga ner inom 1 timme efter att ha tagit Clastec.
- Vatten är den enda dryck som får intas tillsammans med Clastec.
- Patienten får inte tugga eller suga på tabletten på grund av risk för sår i munhåla/svalg.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot ibandronatsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Hypokalcemi
- Abnormaliteter i esofagus som kan försena esofagustömning som striktur eller akalasi
- Oförmåga att stå eller sitta upprätt i minst 60 minuter

4.4 Varningar och försiktighet

Hypokalcemi

Existerande hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med ibandronatsyra inleds. Andra störningar i skelett- och mineralmetabolismen bör också behandlas effektivt. Det är viktigt att alla patienter har ett tillräckligt intag av kalcium och vitamin D.

Irritation i magtarmkanalen

Oralt administrerade bisfosfonater kan orsaka lokal irritation av den övre gastrointestinala slemhinnan. På grund av dessa eventuellt irriterande effekter och en risk för försämring av den underliggande sjukdomen ska försiktighet iakttas då Clastec ges till patienter med aktiva övre gastrointestinala problem (t ex känd Barretts esofagus, dysfagi, andra esofagala sjukdomar, gastrit, duodenit eller ulcus).

Biverkningar som esofagit, esofagal ulcus, esofagala erosioner i vissa fall allvarliga och som kräver sjukhusvård, i sällsynta fall med blödning eller följt av esofagusstriktur eller perforation har rapporterats hos patienter som får

behandling med bisfosfonater oralt. Risken för allvarliga esofagusbiverkningar verkar vara större hos patienter som inte följer dosinstruktionen och/eller som fortsätter att ta orala bisfosfonater efter att symtom som tyder på esofagal irritation utvecklats. Patienterna ska visa särskild uppmärksamhet på och kunna följa doseringsinstruktionerna (se avsnitt 4.2).

Läkare bör vara uppmärksamma på tecken eller symtom på eventuell esofagusreaktion under behandling. Patienterna bör instrueras att sluta ta Clastec och söka läkarvård om de utvecklar dysfagi, odynofagi, retrosternal smärta eller ny eller förvärrad halsbränna.

Medan ingen ökad risk observerades i kontrollerade kliniska studier har det förekommit rapporter efter marknadsintroduktionen med sår i ventrikeln och duodenum vid användning av orala bisfosfonater, där vissa var allvarliga och med komplikationer.

Eftersom både NSAID-preparat (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) och bisfosfonater har förknippats med gastrointestinal irritation skall försiktighet iakttas vid samtidig administrering.

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken (ONJ) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsintroduktionen hos patienter som fått ibandronatsyra för osteoporos (se avsnitt 4.8). Start av behandling eller ny behandlingsomgång bör senareläggas hos patienter med oläkta öppna mjukdelslesioner i munnen.

En tandundersökning med förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med ibandronatsyra hos patienter med samtidiga riskfaktorer.

Följande riskfaktorer bör beaktas vid bedömning av patientens risk att utveckla ONJ:

- Potensen av läkemedlet som hämmar benresorptionen (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk vid parenteral administrering) och kumulativ dos av benresorptionsbehandling
- Cancer, komorbida tillstånd (t.ex. anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling av huvud och hals
- Dålig munhygien, parodontal sjukdom, dåligt passande tandprotes, tidigare tandsjukdomar, invasiva tandingrepp t.ex. tandextraktioner

Alla patienter bör uppmuntras att hålla god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och omedelbart rapportera eventuella orala symtom såsom tandlossning, smärta eller svullnad, eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med Clastec. Under behandling bör invasiva tandingrepp endast utföras efter noggrant övervägande och undvikas i nära anslutning till administrering av Clastec.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör utarbetas i nära samarbete mellan den behandlande läkaren och en tandläkare eller käkkirurg med expertis om ONJ. Tillfälligt behandlingssuppehåll med ibandronatsyra bör övervägas till dess att tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer om möjligt har begränsats.

Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar örönsymtom såsom kroniska öröninfektioner.

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar

efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller lumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen.

Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk 5 femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning. Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller lumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Nedsatt njurfunktion

På grund av begränsad klinisk erfarenhet rekommenderas inte Clastec till patienter med ett kreatininclearance lägre än 30 ml/min (se avsnitt 5.2).

Galaktosintolerans

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett. d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel-födoämnesinteraktion

Den orala biotillgängligheten av ibandronatsyra minskar vanligtvis vid samtidigt intag av mat. I synnerhet produkter som innehåller kalcium, inklusive mjölk, och andra multivalenta katjoner (såsom aluminium, magnesium, järn), påverkar troligen absorptionen av ibandronatsyra, vilket stämmer överens med fynd i djurstudier. Därför skall patienter fasta över natten (i minst 6 timmar) innan de tar Clastec och därefter fortsätta fasta i en timme efter intag av Clastec (se avsnitt 4.2).

Interaktioner med andra läkemedel

Metabola interaktioner anses inte troliga då ibandronatsyra inte hämmar de huvudsakliga humana P450 isoenzymerna i levern och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor (se avsnitt 5.2). Ibandronatsyra elimineras enbart genom renal utsöndring och genomgår ingen biotransformering.

Kalciumsupplement, antacida och vissa orala läkemedel som innehåller multivalenta katjoner Kalciumsupplement, antacida och vissa orala läkemedel som innehåller multivalenta katjoner (såsom aluminium, magnesium, järn) påverkar absorptionen av Clastec. Därför ska patienten inte ta några orala läkemedel under minst 6 timmar före intag av Clastec och inom 1 timme efter intag av Clastec.

Acetylsalicylsyra och NSAID

Eftersom acetylsalicylsyra, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) och bisfosfonater har förknippats med gastrointestinal irritation bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering (se avsnitt 4.4).

H2-antagonister eller protonpumpshämmare

Av de över 1500 patienter som ingick i studien BM 16549, vilken jämförde månatlig och daglig doseringsregim med ibandronatsyra, använde 14 % av patienterna histamin(H2)-antagonister eller protonpumpshämmare efter ett år och 18 % av patienterna efter två år. Bland dessa patienter var incidensen av övre gastrointestinala biverkningar hos patienterna som behandlades med ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden jämförbar med den hos patienterna som behandlades med ibandronatsyra 2,5 mg dagligen.

Hos friska frivilliga män och postmenopausala kvinnor orsakade intravenöst ranitidin en ökad biotillgänglighet av ibandronatsyra på ca 20 %, vilket förmodligen berodde på en minskad mängd magsyra. Eftersom denna ökning dock är inom normalgränsen för ibandronatsyras varierande biotillgänglighet, anses ingen dosjustering vara nödvändig vid samtidig administrering med H₂-antagonister eller andra aktiva substanser som ökar magsyrans pH.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ibandronatsyra är endast avsett för postmenopausala kvinnor och får inte tas av kvinnor i fertil ålder. Det finns inte tillräckligt med data avseende behandlingen av gravida kvinnor med ibandronatsyra. Studier på råttor indikerar på en viss förekomst av reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken hos människa är okänd. Clastec skall inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om ibandronatsyra passerar över i human bröstmjolk. Studier på diande råttor har påvisat låga nivåer av ibandronatsyra i mjölken efter intravenös administrering. Clastec skall inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av ibandronatsyra på människa. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten. I studier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten vid höga dagliga doser (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mot bakgrund av den farmakodynamiska och farmakokinetiska profilen och rapporterade biverkningar, förväntas att Clastec har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarigaste rapporterade biverkningarna är anafylaktisk reaktion/chock, atypiska femurfrakturer, osteonekros i känen, irritation i magtarmkanalen, okulära inflammationer, (se stycket ”Beskrivning av utvalda biverkningar” och avsnitt 4.4). De vanligast rapporterade biverkningarna är artralgi och influensaliknande symtom. Dessa symtom är vanliga i samband med den första dosen, varar i allmänhet en kort tid, har en mild till måttlig intensitet, och upphör vanligtvis under fortsatt behandling, utan att någon medicinsk åtgärd behövs (se avsnitt ”Influensaliknande sjukdom”).

Biverkningar i tabellform

I tabell 1 visas en komplett lista över kända biverkningar. Säkerhetsprofilen för oral behandling med ibandronatsyra 2,5 mg dagligen har utvärderats hos 1251 patienter, vilka behandlades i 4 placebokontrollerade kliniska prövningar. Den stora majoriteten av patienterna kommer från den pivotala treåriga frakturstudien (MF 4411).

I en tvåårig studie på postmenopausala kvinnor med osteoporos (BM 16549) var den övergripande säkerhetsprofilen för ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden jämförbar med ibandronatsyra 2,5 mg dagligen. Den totala andelen patienter som upplevde en biverkning var 22,7 % och 25,0 % för ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden efter 1 respektive 2 år. De flesta fallen ledde inte till att behandlingen avslutades.

Biverkningarna visas enligt MedDRAs klassificering av organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$) ingen känd frekvens (kan inte

beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar som förekom hos postmenopausala kvinnor som fick ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden eller ibandronatsyra 2,5 mg dagligen i fas III-studierna BM16549 och MF4411 och erfarenheter efter odkännandet för försäljning.

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Immunsystemet		Astmaexacerbation	Överkänslighetsreaktion	Anafylaktisk reaktion/chock*†
Metabolism och näringsrubbnings		Hypokalcemi†		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel		
Ögon			Okulära inflammationer*†	
Magtarmkanalen*	Esofagit, Gastrit, Gastroeso-fageal refluxsjukdom, Dyspepsi, Diarré, Buksmärta, Illamående	Esofagit inkluderande esofagussår eller esofagusstriktur och dysfagi, Kräkningar, Flatulens	Duodenit	
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag		Angioödem, Ansiktsödem, Urtikaria	<u>Stevens-Johnsons syndrom</u> †, <u>erythema multiforme</u> †, <u>bullös dermatit</u> †
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Artralgi, Myalgi, Muskuloskeletal smärta, Muskelkramp, Muskuloskeletal stelhet	Ryggsmärta	Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer†	<u>Osteonekros i käken</u> *† <u>Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)</u> †
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Influensaliknande sjukdom*	Trötthet		

*Se ytterligare information nedan

†Identifierad efter godkännandet för försäljning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar i magtarmkanalen

Patienter med tidigare sjukdomar i magtarmkanalen inklusive patienter med magsår utan blödning eller inläggning på sjukhus nyligen, samt patienter med dyspepsi eller medicinskt kontrollerad reflux, inkluderades i studien med behandling en gång i månaden. För dessa patienter var det ingen skillnad i incidensen av övre mag-tambiverkningar med doseringsregimen 150 mg en gång i månaden jämfört med doseringsregimen 2,5 mg dagligen.

Influensaliknande sjukdom

Influensaliknande sjukdom innefattar akutfasreaktioner eller symtom som myalgi, artralgi, feber, frossa, trötthet, illamående, minskad aptit eller skelettsmärta.

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har rapporterats, i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption såsom ibandronatsyra (se avsnitt 4.4). Fall av ONJ har rapporterats efter marknadsintroduktionen av ibandronatsyra.

Okulära inflammationer

Okulära inflammationer så som uveit, episklerit och sklerit har rapporterats vid användning av ibandronatsyra. I några fall upphörde dessa händelser först efter att behandlingen med ibandronatsyra hade satts ut.

Anafylaktisk reaktion/chock

Fall av anafylaktisk reaktion/chock, inkluderande fatala händelser, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning direkt till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Ingen specifik information gällande överdosering med ibandronatsyra finns tillgänglig. Baserat på tillgänglig kunskap om denna grupp av substanser, kan oral överdosering leda till gastrointestinala biverkningar (såsom upprörd mage, dyspepsi, esofagit, gastrit eller ulcus) eller hypokalcemi. Mjök eller antacida bör ges för att binda Clastec och mot biverkningar ges symptomatisk behandling. På grund av risken för esofagusirritation bör kräkning inte framkallas och patienten bör bibehålla upprätt ställning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA06

Verkningsmekanism

Ibandronatsyra är en mycket potent bisfosfonat som tillhör gruppen av bisfosfonater innehållande kväve, vilka verkar selektivt på benvävnad och specifikt hämmar osteoklasternas aktivitet utan att direkt påverka benbildningen. Nybildning av osteoklasterna påverkas inte. Ibandronatsyra leder till en successiv ökning av benmassan och en minskad frakturincidens genom att minska den förhöjda benomsättningen mot premenopausala nivåer hos postmenopausala kvinnor.

Farmakodynamiska effekter

Den farmakodynamiska verkningsmekanismen för ibandronatsyra är hämning av benresorptionen. In vivo förhindrar ibandronatsyra experimentellt inducerad nedbrytning av benvävnad som orsakats av att gonadfunktionen upphört, av retinoider, tumörer eller tumörextrakt. Hos unga (snabbt växande) råttor hämmas även den endogena benresorptionen vilket leder till en ökad normal benmassa jämfört med icke-behandlade djur. Djurmodeller bekräftar att ibandronatsyra är en potent hämmare av osteoklastisk aktivitet. Hos växande råttor fanns inga tecken på en försämrad benmineralisering även i doser högre än 5000 gånger de doser som krävs för osteoporosbehandling.

Både vid daglig och intermittent (med förlängda dosfria intervall) långtidsbehandling av råttor, hundar och apor visade benbildningen en normal kvalitet och en bevarad eller ökad mekanisk styrka även med doser i det toxiska intervallet. Hos människa bekräftades effekten av ibandronatsyra med både daglig och intermittent administrering med ett doseringsfritt intervall på 9-10 veckor i en klinisk prövning (MF 4411) där ibandronatsyra visade en förebyggande effekt mot frakturer.

I djurmodeller framkallade ibandronatsyra biokemiska förändringar som tyder på en dosberoende hämning av benresorptionen inklusive en minskning av biokemiska markörer från nedbruten benkollagen (såsom deoxypyridinolin, och tvärbundna N-telopeptider av typ I-kollagen (NTX)) i urinen.

I en fas I bioekvivalensstudie som genomfördes på 72 postmenopausala kvinnor, vilka erhöll 150 mg oralt var 28:e dag i sammanlagt fyra doser, sågs en hämning av CTX i serum redan 24 timmar efter den första dosen (median hämning 28 %). Medianen för den maximala hämningen (69 %) sågs 6 dagar senare. Efter den tredje och fjärde dosen var medianen för den maximala hämningen 74 % 6 dagar efter dosering. 28 dagar efter den fjärde dosen hade den mediana hämningen minskat till 56 %. Utan någon ytterligare dosering sker en minskad hämning av biokemiska markörer för benresorption.

Klinisk effekt och säkerhet

Oberoende riskfaktorer som till exempel lågt BMD, ålder, tidigare frakturer, en familjär förekomst av frakturer, hög benomsättning och lågt Body Mass Index (BMI) ska övervägas för att identifiera kvinnor med en förhöjd risk av osteoporotiska brott.

Clastec 150 mg en gång i månaden

Benmineraltäteten (BMD)

Ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden har visats öka bentätheten minst lika effektivt som ibandronatsyra 2,5 mg dagligen i en tvåårig, dubbelblind, multicenterstudie (BM 16549) på postmenopausala kvinnor med osteoporos (BMD T score under -2,5 standardavvikelse i ländkotpelaren vid behandlingsstart). Detta visades i både den primära analysen efter ett år och i den bekräftande analysen av resultatet efter två års behandling (tabell 2).

Tabell 2: Genomsnittlig relativ ändring av BMD i ländkotpelaren, hela höftbenet, lårbenshalsen och trokanterna jämfört med behandlingsstart efter 1 års (primär analys) och 2 års behandling (per protokoll population) i studien BM 16549.

Genomsnittlig relativ ändring från behandlingsstart % [95 % KI]	1 års data från studien BM 16549		2 års data från studien BM 16549	
	Ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (N=318)	Ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden (N=320)	Ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (N=294)	Ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden (N=291)
BMD i ländkotpelaren L2-L4	3,9 [3,4; 4,3]	4,9 [4,4; 5,3]	5,0 [4,4; 5,5]	6,6 [6,0; 7,1]
BMD över hela höftbenet	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]
BMD i lårbenshalsen	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]

BMD i trokanterna	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]
-------------------	----------------	----------------	----------------	----------------

Dessutom har ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden visats vara bättre än ibandronatsyra 2,5 mg dagligen i ökning av bentätheten i ländkotpelaren i en prospektivt planerad analys efter ett år, $p=0,002$, samt efter 2 år, ($p < 0,001$)

Efter ett år (primär analys) hade 91,3 % ($p=0,005$) av patienterna som fick ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden en ökad eller oförändrad bentäthet i ländkotpelaren jämfört med behandlingsstart (svarade på behandlingen) jämfört med 84 % av patienterna som fick ibandronatsyra 2,5 mg dagligen. Efter två år svarade 93,5 % ($p=0,004$) av patienterna som fick ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden respektive 86,4 % som fick ibandronatsyra 2,5 mg dagligen på behandlingen.

Beträffande bentätheten över hela höftbenet hade 90,0 % ($p < 0,001$) av patienterna som fick ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden och 76,7 % av patienterna som fick ibandronatsyra 2,5 mg dagligen en ökad eller oförändrad bentäthet jämfört med behandlingsstart efter ett år. Efter två år hade 93,4 % ($p < 0,001$) av patienterna som fick ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden och 78,4 % av patienterna som fick ibandronatsyra 2,5 mg dagligen en ökad eller oförändrad bentäthet i den totala höften jämfört med behandlingsstart.

När man tar ett mer stringent kriterium i beaktande, som kombinerar både bentätheten i ländkotpelaren och över hela höften, svarade 83,9 % ($p < 0,001$) av patienterna som fick ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden respektive 65,7 % av patienterna som fick ibandronatsyra 2,5 mg dagligen ($p > 0,001$) på behandlingen efter ett år. Efter två år uppfylldes detta kriterium av 87,1 % ($p < 0,001$) av patienterna i behandlingsgruppen med 150 mg en gång i månaden och 70,5 % av patienterna i behandlingsgruppen med 2,5 mg dagligen.

Biokemiska markörer för benomsättning

En kliniskt betydelsefull minskning av CTX-nivåerna i serum observerades vid alla analystillfällen, d.v.s. månad 3, 6, 12 och 24. Efter ett år (primär analys) var median relativ ändring från behandlingsstart -76 % för ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden och -67 % för ibandronatsyra 2,5 mg dagligen. Efter två år var median relativ ändring från behandlingsstart -68 % i behandlingsgruppen med 150 mg och -62 % i behandlingsgruppen med 2,5 mg dagligen.

Efter ett år fann man att 83,5 % ($p=0,006$) av patienterna som fick ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden respektive 73,9 % av patienterna som fick ibandronatsyra 2,5 mg dagligen svarade på behandlingen (definierat som en minskning ≥ 50 % från behandlingsstart). Efter två år fann man att 78,7 % ($p=0,002$) av patienterna i armen med 150 mg en gång i månaden respektive 65,6 % av patienterna i armen med 2,5 mg dagligen svarade på behandlingen.

Baserat på resultatet från studien BM 16549 förväntas ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden förebygga frakturer minst lika effektivt som ibandronatsyra 2,5 mg dagligen.

Ibandronatsyra 2,5 mg dagligen

I den initiala, treåriga, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade frakturstudien (MF 4411) har en statistiskt signifikant och medicinskt relevant minskning i incidensen av nya radiografiska morfometriska och kliniska vertebrala frakturer visats (tabell 3). I denna studie utvärderades oralt administrerad ibandronatsyra om 2,5 mg dagligen och 20 mg i intermittenta doser som en explorativ doseringsregim. Ibandronatsyra intogs 60 minuter innan dagens första intag av mat eller dryck (fasteperiod efter dosering). Studien omfattade kvinnor i åldern 55 till 80 år som varit postmenopausala i minst 5 år och som hade en benmineraltäthet i ländkotpelaren på 2 till 5 standardavvikelser under det postmenopausala medelvärdet (T-score) i åtminstone en ryggkota [L1- L4], samt hade en till fyra prevalenta vertebrala frakturer. Alla patienterna fick 500 mg kalcium och 400 IE D-vitamin dagligen. Effekten utvärderades hos 2928 patienter. Ibandronatsyra 2,5 mg givet dagligen visade en statistiskt signifikant och medicinskt relevant minskning i incidensen av nya vertebrala frakturer. Behandlingen minskade förekomsten av nya

radiografiska vertebrala frakturer med 62 % (p=0,0001) under den 3 år långa studien. En relativ riskreduktion på 61 % observerades efter 2 år (p=0,0006). Ingen statistiskt signifikant skillnad uppnåddes efter 1 års behandling (p=0,056). Den frakturforebyggande effekten var jämn under studietiden. Det fanns ingen indikation på att effekten försvagades med tiden.

Även incidensen av kliniska vertebrala frakturer reducerades signifikant med 49 % (p=0,011). Den starka effekten på vertebrala frakturer reflekterades dessutom av en statistiskt signifikant minskning av längdförlust jämfört med placebo (p <0,0001).

Tabell 3: Resultat från 3 års frakturstudie MF 4411 (% , 95 % konfidensintervall)

	Placebo (n=974)	Ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=977)
Relativ riskreduktion Nya morfometriska vertebrala frakturer		62 % (40,9; 75,1)
Incidens av nya morfometriska vertebrala frakturer	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Relativ riskreduktion av kliniska vertebrala frakturer		49 % (14,03; 69,49)
Incidens av kliniska vertebrala frakturer	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD – förändring (i medeltal) i ländkotpelaren efter 3 år jämfört med behandlingsstart.	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD –förändring (i medeltal) över hela höftbenet efter 3 år jämfört med behandlingsstart.	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Behandlingseffekten av ibandronatsyra utvärderades ytterligare i en subgruppsanalys av patienter med ett BMD T-score under -2,5 i ländkotpelaren vid behandlingsstart. Den minskade risken för vertebrala frakturer stämde väl överens med den som erhöles i hela populationen.

Tabell 4: Resultat från 3 års frakturstudie MF 4411 (% , 95 % konfidensintervall) för patienter med BMD T-score under -2,5 i ländkotpelaren vid behandlingsstart

	Placebo (n=587)	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=575)
Relativ riskreduktion Nya morfometriska vertebrala frakturer		59 % (34,5; 74,3)
Incidens av nya morfometriska vertebrala frakturer	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Relativ riskreduktion av kliniska vertebrala frakturer		50 % (9,49; 71,91)
Incidens av kliniska vertebrala frakturer	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
BMD – förändring (i medeltal) i ländkotpelaren efter 3 år jämfört med behandlingsstart.	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD –förändring (i medeltal) över hela höftbenet efter 3 år jämfört med behandlingsstart.	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

I den totala patientpopulationen i studien MF4411 observerades ingen reduktion av icke-vertebrala frakturer, men

dagligt ibandronat visades vara effektivt i en subgrupp av högriskpatienter (BMD Tscore < -3,0 i lårbenshalsen) där man observerade en riskreduktion på 69% för icke-vertebrala frakturer.

Daglig behandling med 2,5 mg resulterade i successiva öknings av bentätheten vid vertebrala och icke-vertebrala delar av skelettet.

Efter 3 år var ökningen av bentätheten i ländkotpelaren 5,3 % jämfört med placebo och 6,5 % jämfört med behandlingsstart. Ökningarna i höftområdet jämfört med behandlingsstart var 2,8 % vid lårbenshalsen, 3,4 % i hela höften och 5,5 % vid trokanterna.

Biokemiska markörer på benomsättningen (såsom CTX i urinen och osteokalcin i serum) visade ett förväntat suppressionsmönster till premenopausala nivåer och nådde en maximal minskning inom en period på 3-6 månader. En kliniskt betydelsefull reduktion på 50 % av de biokemiska markörerna för benresorption kunde observeras så tidigt som en månad efter påbörjad behandling med 2,5 mg ibandronatsyra.

Efter avbruten behandling sker en återgång till de patologiska nivåer av ökad benresorption som associeras till postmenopausal osteoporos innan behandling. Den histologiska analysen av benbiopsier efter två och tre års behandling av postmenopausala kvinnor visade en normal benkvalitet och gav ingen indikation på någon defekt mineralisering.

Pediatriska populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2)

Ibandronatsyra inte har studerats i den pediatrika populationen och, varför inga effekt- eller säkerhetsdata finns tillgängliga för denna patientpopulation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ibandronatsyras primära farmakologiska effekter på benvävnad är inte direkt relaterade till de befintliga plasmakoncentrationerna, vilket har visats i flera studier på djur och människa.

Absorption

Ibandronatsyra absorberas snabbt i den övre mag-tarmkanalen efter oral administrering och plasmakoncentrationerna ökar dosproportionellt upp till 50 mg oral dos. I högre doser än denna ses mer än dosproportionella öknings. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 0,5 till 2 timmar (median 1 timme) vid fasta och den absoluta biotillgängligheten är omkring 0,6 %. Absorptionsgraden minskar vid samtidigt intag av mat eller dryck (förutom vatten). Biotillgängligheten reduceras med omkring 90 % när ibandronatsyra tas tillsammans med en standardiserad frukost jämfört med biotillgängligheten hos fastande personer. Det sker ingen betydande minskning i biotillgängligheten förutsatt att ibandronatsyra intas 60 minuter före dagens första måltid. Både biotillgängligheten och tillväxten i bentäthet minskar då mat eller dryck intas mindre än 60 minuter efter intag av ibandronatsyra.

Distribution

Efter initial systemexponering binder ibandronatsyra snabbt till benvävnad eller utsöndras via urinen. Hos människa är den skenbara terminala distributionsvolymen minst 90 l och av den cirkulerande mängden dos uppskattas ungefär 40-50 % nå benvävnaden. Proteinbindningen i human plasma är ungefär 85 % - 87 % (fastställt *in vitro* vid terapeutiska koncentrationer), vilket visar på en liten risk för interaktioner med andra läkemedel på grund av bortträngning.

Biotransformering

Det finns inga belägg för att ibandronatsyra metaboliseras hos djur eller människor.

Elimination

Den absorberade fraktionen av ibandronatsyra avlägsnas från cirkulationen genom benabsorption (uppskattas till 40 – 50 % hos postmenopausala kvinnor) och återstoden elimineras oförändrat via njurarna. Den icke-absorberade fraktionen av ibandronatsyra elimineras oförändrat i feces.

Längden på de observerade halveringstiderna varierar, generellt verkar den skenbara terminala halveringstiden vara i intervallet 10 - 72 timmar. Eftersom de beräknade värdena till stor del är ett resultat av studietiden, val av dos och analyskänslighet är det troligt att den sanna halveringstiden är väsentligt längre, i likhet med andra bisfosfonater. Tidiga plasmanivåer minskar snabbt och når 10 % av toppnivån inom 3 och 8 timmar efter intravenös respektive oral administrering. Ibandronatsyra har ett lågt totalt clearance med ett medelvärde på 84-160 ml/min. Renalt clearance (omkring 60 ml/min hos friska postmenopausala kvinnor) står för 50-60 % av totalt clearance och är relaterat till kreatininclearance. Skillnaden mellan synbart totalt clearance och njurclearance anses reflektera benupptaget.

Utsöndringsvägarna verkar heller inte inkludera några kända syra- eller bastransportsystem som involverar utsöndringen av andra aktiva substanser. Dessutom inhiberar inte ibandronatsyra de viktigaste humana P450-isoenzymerna och inducerar inte det hepatiske cytokrom P450-systemet hos råttor.

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Kön

Ibandronatsyras biotillgänglighet och farmakokinetik är likartad hos män och kvinnor.

Ras

Det finns inget belägg för någon kliniskt relevant interetnisk skillnad mellan ibandronatsyras disposition hos asiater och kaukasier. Det finns få tillgängliga data på patienter med afrikanskt ursprung.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ibandronatsyras renala clearance är linjärt i relation till kreatininclearance (Cl_{kr}) hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion.

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (Cl_{kr} ≥ 30 ml/min), vilket visades i studien BM 16549, där majoriteten av patienterna hade mild till måttligt nedsatt njurfunktion.

Personer med allvarlig njursvikt (Cl_{kr} mindre än 30 ml/min) som erhöll oralt administrerad ibandronatsyra 10 mg per dag i 21 dagar, uppvisade 2-3 gånger högre plasmakoncentrationer än personer med normal njurfunktion och ibandronatsyras totala clearance var 44 ml/min. Efter intravenös administrering på 0,5 mg minskade totalt, renalt, och icke-renalt clearance med 67 %, 77 % respektive 50 %, hos personer med allvarlig njursvikt, men det skedde ingen minskad tolerans i samband med den ökade exponeringen. På grund av begränsad klinisk erfarenhet rekommenderas inte Clastec till patienter med svår njursvikt (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4). Ibandronatsyras farmakokinetik har inte utvärderats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion som hanteras med annat än hemodialys. Ibandronatsyras farmakokinetik hos dessa patienter är inte känd och ibandronatsyra ska därför inte användas under dessa omständigheter.

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

Det finns inga farmakokinetiska uppgifter om ibandronatsyra hos patienter med nedsatt leverfunktion. Levern spelar ingen signifikant roll vid clearance av ibandronatsyra, som inte metaboliseras utan avlägsnas genom utsöndring via njurarna och genom benupptag. Därför är dosjustering inte nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre populationen (se avsnitt 4.2)

I en multivariat analys fann man att ålder inte var någon oberoende faktor för de studerade farmakokinetiska parametrarna. Eftersom njurfunktionen kan försämrats med åldern är det den enda faktorn som behöver tas hänsyn till (se avsnittet om nedsatt njurfunktion).

Pediatrika populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.1)

Det finns inga tillgängliga uppgifter avseende användningen av Clastec i dessa åldersgrupper.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxiska effekter, t. ex. tecken på njurskada, sågs hos hundar endast vid exponeringar avsevärt högre än maximal klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Mutagenicitet/karcinogenicitet:

Inga tecken på karcinogena effekter har observerats. Genotoxicitetstester gav inga belägg för någon genetisk aktivitet hos ibandronatsyra.

Reproduktionstoxicitet:

Det fanns inga tecken på direkta fosterskadande eller teratogena effekter efter oral administrering av ibandronatsyra till råttor och kanin. Ingen påverkan på utvecklingen av F1-avkomman hos råttor kunde observeras vid en extrapolerad exponering om minst 35 gånger mänsklig exponering. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering bestod effekterna på fertiliteten av ökade preimplantationsförluster vid dosnivåer på 1 mg/kg/dag och högre. I reproduktionsstudier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra antalet spermier vid doser på 0,3 och 1 mg/kg/dag och minskade fertiliteten hos hannar vid 1 mg/kg/dag och hos honor vid 1,2 mg/kg/dag. Ibandronatsyra har i reproduktionstoxikologiska studier på råttor visat sig ge de för gruppen bisfosfonater typiska biverkningarna. Dessa inkluderar ett minskat antal implantationsställen, försvårad naturlig förlossning (dystoki) och en ökning av visceral variationer (uretärt njurbäckensyndrom).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna

Laktosmonohydrat
Kros повідon
Cellulosa, mikrokristallin
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Natriumstearylfumarat

Tablethölje

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Talk
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år (OPA-Al-PVC/Al-genomtrycksförpackning)
3 år (PVC-PVDC/Al-genomtrycksförpackning)

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong innehållande OPA-Al-PVC/Al-genomtrycksförpackning. Förpackningsstorlekar: 1, 3, 7, 10 tai 14 tabletter.
Kartong innehållande PVC-PVDC/Al-genomtrycksförpackning. Förpackningsstorlekar: 1, 3, 7, 10 tai 14 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.
Utsläpp av läkemedel i miljön ska minimeras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Avansor Pharma Oy
Teknikvägen 14
02150 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27935

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

20.01.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.09.2022