

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibandronat Actavis 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on 14 mm ja johon on kaiverrettu toiselle puolelle "I9BE" ja toiselle puolelle "150".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Osteoporoosin hoitoon postmenopausaalisille naisille, joilla on suurentunut murtumien riski (ks. kohta 5.1).

Nikamamurtumien riskin on osoitettu pienentyneen, tehoa ei ole osoitettu reisiluun kaulan murtumisissa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus:

Suosittelun annos on yksi 150 mg kalvopäällysteinen tabletti kerran kuukaudessa. Tabletti olisi mieluiten otettava aina samana kuukauden päivänä.

Ibandronihappotabletit otetaan yön yli (vähintään 6 tuntia) kestäneen paaston jälkeen ja 1 tunti ennen päivän ensimmäistä ruoka- tai juoma-annosta (muu kuin vesi) (ks. kohta 4.5) ja ennen muita suun kautta otettavia lääkkeitä tai lisäravinteita (mukaan lukien kalsium).

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, häntä on neuvottava ottamaan unohtunut 150 mg:n ibandronihappotabletti unohtusta seuraavana aamuna heti muistaessaan, ellei seuraava suunniteltu lääkkeenotto ole 7 päivän sisällä. Sen jälkeen hänen on palattava alkuperäiseen aikatauluunsa ja otettava yksi tabletti kerran kuukaudessa alun perin valittuna päivänä.

Jos seuraava suunniteltu lääkkeenotto on 7 päivän kuluessa, potilaan on odotettava seuraavaan annokseen ja jatkettava yhden tabletin ottamista kerran kuukaudessa alkuperäisen aikataulun mukaan. Samalla viikolla ei saa ottaa kahta tablettia.

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

Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoja osteoporoosin hoidossa ei ole määritetty. Yksittäisen potilaan ibandronihappohoidon 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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Ibandronihappoa ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, koska kliiniset kokemukset käytöstä ovat rajalliset (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ja kreatiniinipuhdistuma on yhtä suuri tai suurempi kuin 30 ml/min.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat (>65-vuotiaat)

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Suun kautta.

- Tabletit niellään kokonaisina ja niiden kanssa juodaan lasillinen (180–240 ml) vettä seisten tai selkä suorassa istuen. 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
- Vesi on ainoa juoma, jonka kanssa ibandronihapon saa ottaa
- Tabletteja ei saa pureskella eikä imeskellä, koska suun ja nielun haavaumien vaara on olemassa

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys ibandronihapolle 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 ibandronihappohoidon 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 ja taustalla olevan sairauden mahdollisen pahenemisen takia varovaisuutta on noudatettava annettaessa ibandronihappoa potilaille, joilla on aktiivinen ruoansulatuskanavan yläosan sairaus (esim. todettu Barrettin oireyhtymä, nielemisvaikeus tai muu ruokatorven sairaus, gastriitti, duodeniitti tai haavaumat).

Suun kautta otettavia bisfosfonaatteja saaneilla potilailla on raportoitu haittavaikutuksia, kuten ruokatorven tulehdusta, haavaumia ja eroosioita. Jotkut tapauksista ovat olleet vakavia ja vaatineet sairaalahoitoa. Haittoihin on harvoin liittynyt verenvuotoa tai niiden seurauksena ruokatorven kuroumaa tai perforaatiota. Vakavien ruokatorven haittavaikutusten todennäköisyys näyttäisi suuremmalta potilailla, jotka eivät noudata annosteluohjeita ja/tai jatkavat suun kautta otettavien bisfosfonaattien käyttöä ruokatorven ärsytykseen viittaavista oireista huolimatta. Potilaiden on kiinnitettävä erityistä huomiota annostusohjeisiin ja noudatettava niitä (ks. kohta 4.2). Lääkäreiden on tarkkailtava mahdollisia ruokatorven reaktioihin viittaavia oireita tai merkkejä, ja potilaita on ohjattava lopettamaan ibandronihapon käyttö ja hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heille kehittyä nielemisvaikeuksia, nielemiskipua, rintalastantakaista kipua tai närästystä tai sen pahenemista.

Vaikka kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa lisääntyntä riskiä ei havaittu, markkinoille tulon jälkeen on suun kautta otettavien bisfosfonaattien käytön aikana raportoitu maha- ja pohjukaisuolihaavoja, joista jotkut ovat olleet vakavia ja aiheuttaneet komplikaatioita.

Koska sekä tulehduskipulääkkeiden (NSAID) että bisfosfonaattien käyttöön liittyy ruoansulatuskanavan ärsytystä, varovaisuutta on noudatettava, jos niitä annetaan samanaikaisesti.

Leuan osteonekroosi

Ibandronat Actavis-valmistetta 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 Ibandronat Actavis 150 mg-hoidon 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 Ibandronat Actavis-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 Ibandronat Actavis-valmisteen antamista tai pian sen jälkeen pitää välttää.

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

Korvakäytävän osteonekroosi

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

Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanterisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoitoon yhteydessä ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa 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, 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 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 keskeyttämiss päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon.

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskipuista, 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/mg (ks. kohta 5.2).

Galaktoosi-intoleranssi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaat, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmiste-ruoka-yhteisvaikutus

Ibandronihapon oraalinen hyötyosuus yleensä heikkenee ruoan nauttimisen yhteydessä. Erityisesti kalsiumia (kuten maitoa) ja muita monenarvoisia kationeja (kuten alumiinia, magnesiumia, rautaa) sisältävät valmisteet vaikuttavat todennäköisesti ibandronihapon imeytymiseen. Löydös on yhdenmukainen eläinkokeiden tulosten kanssa. Siksi potilaan on paastottava yön yli (vähintään 6 tuntia) ennen ibandronihapon ottoa ja jatkettava paastoamista 1 tunnin ajan ibandronihapon ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Metabolisia yhteisvaikutuksia ei pidetä todennäköisenä, koska ibandronihappo ei estä tärkeimpiä 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 eräät muut suun kautta otettavat monenarvoisia kationeja sisältävät valmisteet

Kalsiumia sisältävät lisäravinteet, antasidit ja eräät muut suun kautta otettavat monenarvoisia kationeja (kuten alumiinia, magnesiumia, rautaa) sisältävät valmisteet vaikuttavat todennäköisesti ibandronihapon imeytymiseen. Siksi potilas ei saa ottaa muita suun kautta otettavia lääkevalmisteita vähintään 6 tuntiin ennen ibandronihapon ottamista ja 1 tuntiin ibandronihapon ottamisen jälkeen.

Asetyylisalisyylihappo ja tulehduskipulääkkeet (NSAID)

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

H₂-salpaajat tai protonipumpun estäjät

BM 16549 -tutkimuksessa, johon osallistui yli 1 500 potilasta, verrattiin ibandronihapon kuukausittaista ja päivittäistä annostusohjelmaa yhden ja kahden vuoden käytön jälkeen. Tutkimuksessa 14 % potilaista käytti histamiinireseptorin (H₂) salpaajia ja 18 % protonipumpun estäjiä. Tutkimuksessa ruoansulatuskanavan yläosan tapahtumien ilmaantuvuus ibandronihappoa 150 mg kerran kuukaudessa saaneilla potilailla oli samanlainen kuin ibandronihappoa 2,5 mg päivittäin saaneilla.

Terveillä, vapaaehtoisilla miespuolisilla koehenkilöillä ja postmenopausaalisilla naisilla laskimoon annettu ranitidiini aiheutti ibandronihapon biologisen hyötyosuuden lisääntymisen noin 20 % luultavasti mahan happamuuden vähenemisen vuoksi. Koska tämä lisääntyminen on ibandronihapon biologisen hyötyosuuden normaaleissa vaihtelurajoissa, annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun ibandronihappoa annetaan yhdessä H₂-salpaajien tai muiden mahan pH:ta nostavien lääkevalmisteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Ibandronihapon käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Rotilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmisille aiheutuvaa riskiä ei tunneta.

Ibandronihappoa ei saa käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ibandronihappo ihmisen äidinmaitoon. Imettävillä rotilla tehdyissä tutkimuksissa rottien maidossa todettiin pieniä pitoisuuksia ibandronihappoa laskimoon annostelun jälkeen.

Ibandronihappoa ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

Yleisimmän 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. Ibandronihapon 2,5 mg:n päivittäin annettavan annoksen turvallisuutta arvioitiin 4 lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 1 251 potilasta. Näistä potilaista suurin osa oli osallistunut keskeiseen kolme vuotta kestäneeseen murtumatutkimukseen (MF 4411).

Osteoporoosia sairastaneilla postmenopausaalisilla naisilla tehdyssä kahden vuoden pituisessa tutkimuksessa (BM 16549) ibandronihapon 150 mg:n kerran kuukaudessa otettavan ja 2,5 mg:n päivittäin otettavan annoksen kokonaisturvallisuus oli samanlainen. Haittavaikutuksia kokeneiden potilaiden kokonaisuus oli ibandronihappoa 150 mg:n kerran kuukaudessa annosta saaneilla yhden vuoden käytön jälkeen 22,7 % ja kahden vuoden käytön jälkeen 25 %. Suurimmassa osassa tapauksia haittavaikutukset eivät johtaneet hoidon lopettamiseen.

Haittavaikutukset on lueteltu 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 3 tutkimuksissa BM 16549 ja MF 4411 tai markkinoilletulon jälkeen saivat ibandronihappoa 150 mg kerran kuukaudessa tai 2,5 mg päivittäin.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä		Astman paheneminen	Yliherkkyysreaktio	Anafylaktinen reaktio/sokki* †
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus		
Silmät			Silmätulehdus*†	
Ruoansulatuselimistö*	Ruokatorvitulehdus, gastriitti, ruokatorven refluksitauti, dyspepsia, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi.	Ruokatorvitulehdus mukaan lukien haavaumat tai ahtaumat, nielemishäiriö, oksentelu, ilmavaivat	Pohjukaissuolitulehdus	
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma		Angioedeema, kasvojen turvotus, urtikaria	Stevens-Johnsonin oireyhtymä†, erythema multiforme†, rakkulainen dermatiitti†
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky, lihaskipu, tuki- ja liikuntaelinten kipu, lihaskouristus, tuki- ja liikuntaelinten jäykkyys	Selkäkipu	Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat	Leukaluun osteonekroosi* † Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) †
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Influenssan kaltainen sairaus*	Uupumus		

*Katso lisätietoja alla

† Havaittu markkinoilletulon jälkeen

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Ruoansulatuskanavan haittatapahtumat

Kerran kuukaudessa annettavaa annostusta selvittäneeseen hoitotutkimukseen otettiin mukaan potilaat, joilla oli aiemmin todettu ruoansulatuskanavan sairaus, mukaan lukien peptinen haava, johon ei liittynyt äskettäistä verenvuotoa tai sairaalahoitoa, ja potilaat, joilla oli ylävatsavaivoja tai lääkkeellä hoidettava refluksitauti. Näiden potilaiden osalta 150 mg:n kerran kuukaudessa annostuksen ja 2,5 mg:n päivittäisen annostuksen välillä ei havaittu eroa ruoansulatuskanavan yläosan haittavaikutusten ilmaantuvuudessa.

Influenssan kaltainen sairaus

Influenssan kaltainen sairaus sisältää akuutin vaiheen reaktioina tai oireina ilmoitetut tapahtumat, kuten lihaskipu, nivelkipu, kuume, vilunväristykset, väsymys, pahoinvointi, ruokahaluttomuus tai luukipu.

Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroositapauksia on raportoitu lähinnä syöpäpotilailla, jotka käyttävät luunresorptiota 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/shokki

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tietoja erityisesti ibandronihapon yliannostuksen hoidosta ei ole käytettävissä.

Tämän ryhmän yhdisteiden tietojen perusteella yliannos saattaa kuitenkin aiheuttaa ruoansulatuskanavan yläosan oireita (kuten vatsavaivoja, ruoansulatushäiriöitä, ruokatorvitulehdusta, gastriittia tai haavauman) tai hypokalsemiaa. Ibandronihapon sitomiseksi annetaan maitoa tai antasideja ja haittavaikutuksia hoidetaan oireenmukaisesti. Mahdollisen ruokatorven ärsytyksen vuoksi potilasta ei pidä oksennuttaa ja hänen on pysyttävä täysin pystyasennossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Ibandronihappo on erittäin potentti bisfosfonaatti, joka kuuluu tyyppiä sisältävien bisfosfonaattien ryhmään. Ne vaikuttavat selektiivisesti luukudokseen ja estävät erityisesti osteoklastien toimintaa, mutta eivät suoraan vaikuta luukudoksen muodostumiseen. Ibandronihappo ei häiritse osteoklastien muodostumista. Ibandronihapon käyttö aikaansaa progressiivista luumassan lisääntymistä ja murtumien ilmaantuvuuden vähenemistä postmenopausaalisilla naisilla pienentämällä luun vaihduntaa menopaussia edeltävälle tasolle.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ibandronihappo vaikuttaa farmakodynaamisesti siten, että se estää luun resorptiota. Ibandronihappo estää sukurauhastoiminnan lakkauttamisen, retinoidien käytön ja kasvainten tai kasvainuutteiden käytön avulla kokeellisesti aiheutettua luun tuhoutumista *in vivo*. Nuorilla (nopeasti kasvavilla) rotilla

luun endogeeninen resorptio niin ikään estyy, mikä johtaa normaalin luumassan lisääntymiseen hoitamattomiin eläimiin verrattuna.

Eläinmallit vahvistavat, että ibandronihappo on erittäin potenti osteoklastien toiminnan estäjä. Kasvavilla rotilla ei todettu luun mineralisaation heikentymistä annoksilla, jotka olivat 5 000-kertaiset osteoporoosin hoitoon tarvittaviin annoksiin verrattuna.

Sekä päivittäiseen että intermittoivaan (pitkillä annosvapailla väliajoilla) pitkäaikaiseen antoon rotilla, koirilla ja apinoilla liittyi normaalilaatuisen luun uudismuodostusta ja mekaaninen lujuus säilyi tai suureni jopa toksisilla annoksilla. Ihmisellä ibandronihapon päivittäisen ja antoväliltään 9–10 viikon intermittoivan annostuksen teho vahvistettiin kliinisessä tutkimuksessa (MF 4411), jossa ibandronihapon osoitettiin tehokkaasti ehkäisevän murtumia.

Eläinmalleissa ibandronihappo aiheutti biokemiallisia muutoksia, jotka viittaavat annosriippuvaiseen luun resorption estämiseen, mukaan lukien luun kollageenin degradaation biokemiallisten merkkiaineiden (kuten deoksyriidinoliini ja ristiinkytkeytyneet tyypin I kollageenin aminoterminaalinen telopeptidi NTX) suppressio virtsassa.

Faasi 1 bioekvivalenssitutkimuksessa, jossa 72 postmenopausaalista naista sai 150 mg ibandronihappoa suun kautta 28 päivän välein kaikkiaan neljä annosta, ensimmäisen annoksen jälkeen havaittu CTX:n estäminen seerumissa todettiin jo 24 tunnin kuluttua lääkkeen annon jälkeen (estämisen mediaani 28 %) ja maksimaalisen estämisen mediaani (69 %) havaittiin 6 vuorokautta myöhemmin. Kolmannen ja neljännen annoksen jälkeen maksimaalisen estämisen mediaani kuusi vuorokautta lääkkeen annon jälkeen oli 74 % ja estämisen mediaani pieneni 56 %:iin 28 vuorokauden kuluessa neljännestä annoksesta. Jos lääkkeen antoa ei jatketa, luun resorption biokemiallisten merkkiaineiden suppressio heikkenee.

Kliininen teho

Jotta voidaan tunnistaa naiset, joilla on suurentunut osteoporoottisten murtumien riski, yksittäiset riskitekijät, kuten matala luun mineraalitiheys (BMD), ikä, aiemmat murtumat, murtumien esiintyminen suvussa, suuri luun vaihduntanopeus ja matala painoindeksi, on otettava huomioon.

Ibandronihappo 150 mg kerran kuukaudessa

Luun mineraalitiheys (BMD)

Kaksoissokkoutetussa, monikeskustutkimuksessa (BM 16549), johon osallistui postmenopausaalisia osteoporoosia sairastavia naisia (lannerangan BMD-mittauksen T-arvo lähtötilanteessa alle -2,5 SD), ibandronihapon 150 mg:n kerran kuukaudessa otettavan annoksen osoitettiin suurentavan luun mineraalitiheyttä vähintään yhtä tehokkaasti kuin 2,5 mg:n päivittäin otettava annos. Tämä osoitettiin sekä primaarianalysissä yhden vuoden jälkeen että vahvistavassa analyysissä kahden vuoden päätetapahtuman kohdalla (Taulukko 2).

Taulukko 2. Lannerangan, koko lonkan, reisiluun kaulan ja trokanterin BMD:n suhteellinen muutos (keskiarvo) lähtötasosta yhden vuoden (primaarianalyysi) ja kahden vuoden hoidon jälkeen (Per Protocol -populaatio) BM 16549 -tutkimuksessa.

	Tutkimuksen BM 16549 yhden vuoden tiedot		Tutkimuksen BM 16549 kahden vuoden tiedot	
Suhteelliset muutokset (keskiarvo) lähtötasosta, % [95 %:n luottamusväli]	Ibandronihap po 2,5 mg päivittäin (n = 318)	Ibandronihap po 150 mg kerran kuukaudessa (n = 320)	Ibandronihap po 2,5 mg päivittäin (n = 294)	Ibandronihap po 150 mg kerran kuukaudessa (n = 291)
Lannerangan L2-L4 BMD	3,9 [3,4; 4,3]	4,9 [4,4; 5,3]	5,0 [4,4; 5,5]	6,6 [6,0; 7,1]
Koko 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	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				
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]

Lisäksi prospektiivisesti suunnitelluissa yhden ja kahden vuoden analyyseissä 150 mg:n ibandronihappoannos kerran kuukaudessa todettiin tehokkaammaksi kuin 2,5 mg:n päivittäiset ibandronihappoannokset, kun kriteerinä oli lannerangan BMD:n suureneminen ($p < 0,002$ vuoden kuluttua ja $p < 0,001$ kahden vuoden kuluttua).

Yhden vuoden kohdalla (primaarianalyysi) lannerangan BMD oli suurentunut tai pysynyt muuttumattomana lähtötasosta (hoitovaste) 91,3 %:lla ($p = 0,005$) potilaista, jotka saivat 150 mg ibandronihappoa kerran kuukaudessa ja 84,0 %:lla potilaista, jotka saivat 2,5 mg ibandronihappoa päivittäin. Kahden vuoden hoidon jälkeen hoitovasteen saavutti 93,5 % ($p = 0,004$) 150 mg ibandronihappoa saaneista ja 84,7 % potilaista, jotka saivat 2,5 mg ibandronihappoa päivittäin.

Yhden vuoden kohdalla koko lonkan BMD oli suurentunut tai pysynyt ennallaan 90,0 %:lla ($p < 0,001$) potilaista, jotka saivat 150 mg ibandronihappoa kerran kuukaudessa ja 76,7 %:lla potilaista, jotka saivat 2,5 mg ibandronihappoa päivittäin. Kahden vuoden hoidon jälkeen koko lonkan BMD oli suurentunut tai pysynyt muuttumattomana lähtötasosta 93,4 %:lla ($p < 0,001$) 150 mg ibandronihappoa saaneista ja 78,4 %:lla 2,5 mg ibandronihappoa päivittäin saaneista potilaista.

Kun käytettiin tiukempia arviointikriteerejä, jolloin yhdistettiin sekä lannerangan että koko lonkan BMD, vuoden kuluttua hoitovasteen saavutti 83,9 % ($p < 0,001$) potilaista, jotka saivat 150 mg ibandronihappoa kerran kuukaudessa ja 65,7 % potilaista, jotka saivat 2,5 mg ibandronihappoa päivittäin. Kahden vuoden kuluttua tämän kriteerin täytti 87,1 % ($p < 0,001$) potilaista, jotka saivat 150 mg ibandronihappoa kerran kuukaudessa ja 70,5 % potilaista, jotka saivat 2,5 mg ibandronihappoa päivittäin.

Luun vaihduntaa kuvaavat biokemialliset merkkiaineet

Seerumin CTX-pitoisuuksien kliinisesti merkittävää vähenemistä havaittiin kaikkina mittausajankohtina, toisin sanoen 3, 6, 12 ja 24 kuukauden kohdalla. Yhden vuoden kuluttua (primaarianalyysi) suhteellisen muutoksen mediaani lähtötasosta oli -76 %, kun ibandronihappoa annettiin 150 mg kerran kuukaudessa ja -67 %, kun ibandronihappoa annettiin 2,5 mg päivittäin. Kahden vuoden kuluttua suhteellisen muutoksen mediaani oli -68 % potilailla, jotka saivat 150 mg ibandronihappoa kerran kuukaudessa ja -62 % potilailla, jotka saivat 2,5 mg ibandronihappoa päivittäin.

Yhden vuoden kuluttua todettiin, että hoitovasteen (≥ 50 % pieneneminen lähtötasosta) oli saavuttanut 83,5 % ($p = 0,006$) potilaista, jotka saivat 150 mg ibandronihappoa kerran kuukaudessa ja 73,9 % potilaista, jotka saivat 2,5 mg ibandronihappoa päivittäin. Kahden vuoden kuluttua todettiin, että hoitovasteen oli saavuttanut 78,7 % ($p = 0,002$) potilaista, jotka saivat 150 mg ibandronihappoa kerran kuukaudessa ja 65,6 % potilaista, jotka saivat 2,5 mg ibandronihappoa päivittäin.

BM 16549 tutkimuksen perusteella voidaan olettaa, että 150 mg ibandronihappoa kerran kuussa on vähintään yhtä tehokas estämään luunmurtumia kuin 2,5 mg ibandronihappoa päivittäin.

Ibandronihappo 2,5 mg päivittäin

Ensimmäisessä kolme vuotta kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa murtumatutkimuksessa (MF 4411) osoitettiin tilastollisesti merkitsevä ja lääketieteellisesti merkityksellinen väheneminen uusien radiologisesti, morfometrisesti ja kliinisesti todettujen nikamamurtumien ilmaantuvuudessa (Taulukko 3). Tässä tutkimuksessa arvioitiin ibandronihapon suun kautta otettavaa annosta 2,5 mg päivittäin ja 20 mg tutkimushoitona jaksoittain. Ibandronihappo otettiin 60 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ruoka- tai juoma-annosta (lääkkeen oton jälkeinen paasto). Tutkimukseen otettiin mukaan 55–80-vuotiaita naisia, joiden menopausista oli ainakin viisi vuotta ja joilla lannerangan BMD oli 2–5 SD:tä alle premenopausaalisen keskiarvon (T-arvo) ainakin yhdessä nikamassa [L1-L4]. Lisäksi sisäänottokriteerinä oli 1–4 nikamamurtuman esiintyminen. Kaikki potilaat saivat 500 mg kalsiumia ja 400 IU D-vitamiinia päivittäin. Tehoa

tutkittiin 2 928 potilaalla. Päivittäin annetulla ibandronihapon annoksella 2,5 mg saavutettiin tilastollisesti merkitsevä ja lääketieteellisesti merkityksellinen väheneminen uusien nikamamurtumien ilmaantuvuudessa. Tämä annostus vähensi uusien, radiologisesti todettujen nikamamurtumien esiintymistä 62 % (p = 0,0001) kolme vuotta kestäneen tutkimuksen aikana. Kahden vuoden jälkeen suhteellinen riski oli pienentynyt 61 % (p = 0,0006). Yhden vuoden hoidon jälkeen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (p = 0,056). Murtumia estävä vaikutus säilyi yhdenmukaisena koko tutkimuksen ajan eikä tehon heikkenemisestä havaittu merkkejä.

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

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

	Lumelääke (n = 974)	Ibandronihappo 2,5 mg päivittäin (n = 977)
Suhteellisen riskin pieneminen (%) Uudet morfometriset nikamamurtumat		62 % (40,9; 75,1)
Uusien morfometristen nikamamurtumien ilmaantuvuus	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Kliinisten nikamamurtumien suhteellisen riskin pieneminen		49 % (14,03; 69,49)
Uusien kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuus	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD - lannerangasta mitattu keskimääräinen muutos 3 vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD - koko lonkan alueesta mitattu keskimääräinen muutos 3 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) (% , 95 %:n luottamusväli) potilailla, joilla lähtötason lannerangan BMD:n T-arvo oli alle -2,5

	Lumelääke (n = 587)	Ibandronihappo 2,5 mg päivittäin (n = 575)
Suhteellisen riskin pieneminen (%) Uudet morfometriset nikamamurtumat		59 % (34,5; 74,3)
Uusien morfometristen nikamamurtumien ilmaantuvuus	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Kliinisten nikamamurtumien suhteellisen riskin pieneminen		50 % (9,49; 71,91)
Uusien kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuus	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)

BMD - lannerangasta mitattu keskimääräinen muutos 3 vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD - koko lonkan alueesta mitattu keskimääräinen muutos 3 vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

Kun otetaan huomioon tutkimuksen MF4411 koko potilasjoukko, nikaman ulkopuolisten murtumien vähentymistä ei havaittu. Päivittäin otettava ibandronihappo oli kuitenkin tehokas korkean riskin potilaiden alaryhmässä (reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-arvo <-3.0), jossa nikaman ulkopuolisten murtumien riski väheni 69 %.

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

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

Hoidon lopettamisen jälkeen todettiin postmenopausaaliseen osteoporoosiin liittyvän lisääntyneen luun resorptioon palautuneen hoitoa edeltäneelle patologiselle tasolle.

Postmenopausaalisisille naisille tehtiin luunäytteiden histologinen analyysi, kun he olivat saaneet hoitoa kahden ja kolmen vuoden ajan. Tulokset osoittivat, että luu oli laadultaan normaalia eikä mineralisaatiohäiriöön viittaavia merkkejä 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 Farmakokineetiikka

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

Imeytyminen

Suun kautta otettu ibandronihappo imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavan yläosasta ja pitoisuudet plasmassa suurenevät suhteessa annokseen aina 50 mg:n suun kautta otettavaan annokseen saakka. Tätä isommilla annoksilla todettiin suurempia kuin annoksen suhteen kasvavia pitoisuuksia. Mitatut enimmäispitoisuudet plasmassa saavutettiin 0,5–2 tunnissa (mediaani 1 tunti), kun valmiste otettiin tyhjiin mahaan, ja absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli noin 0,6 %. Imeytyminen heikkenee, kun valmiste otetaan yhdessä ruoan tai juomien (muun kuin pelkän veden) kanssa. Jos ibandronihappo otetaan tavanomaisen aamiaisen yhteydessä, hyötyosuus on noin 90 % pienempi kuin tyhjiin mahaan otetun annoksen jälkeen. Hyötyosuus ei sen sijaan pienene merkityksellisesti, jos ibandronihappo otetaan 60 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ruoka-annosta. Sekä hyötyosuus että luun mineraalitiheyden suureneminen pienenevät, kuin ruokaa tai juomaa nautitaan alle 60 minuutin kuluttua ibandronihapon ottamisesta.

Jakautuminen

Alkuvaiheen systeemisen altistuksen jälkeen ibandronihappo sitoutuu nopeasti luuhun tai erittyy virtsaan. Ilmeinen loppuvaiheen jakautumistilavuus ihmisillä on vähintään 90 l, ja luuhun päätyy arviolta 40–50 % verenkierrossa olevasta annoksesta. Suunnilleen 85–87 % ibandronihaposta sitoutuu

ihmisellä plasman proteiineihin (määritetty terapeuttisilla pitoisuuksilla *in vitro*), joten syrjäyttämistä johtuvat yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

Biotransformaatio

Ibandronihapon ei ole todettu metaboloituvan eläinten eikä ihmisen elimistössä.

Eliminaatio

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

Ilmeisten puoliintumisaikojen vaihteluväli on suuri ja ilmeinen loppuvaiheen puoliintumisaika on yleensä 10–72 tuntia. Todellinen loppuvaiheen puoliintumisaika on todennäköisesti olennaisesti pidempi kuten muillakin bisfosfonaateilla, koska laskennalliset arvot riippuvat suurelta osin tutkimuksen kestosta, käytetystä annoksesta sekä määrityksen herkkyydestä. Alussa havaitut pitoisuudet plasmassa pienenevät nopeasti ja laskevat 10 % :iin huippuarvosta 3 tunnin kuluessa laskimoon annetusta annoksesta ja 8 tunnin kuluessa suun kautta annetusta annoksesta.

Ibandronihapon kokonaispuhdistuma on alhainen, keskiarvo on 84–160 ml/min. Munuaispuhdistuma (noin 60 ml/min terveillä postmenopausaalisilla naisilla) vastaa 50–60 % kokonaispuhdistumasta ja on yhteydessä kreatiniinipuhdistumaan. Ilmeisen kokonaispuhdistuman ja munuaispuhdistuman välisen eron katsotaan heijastavan luuhun imeytyvää osuutta.

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

Farmakokinetiikka kliinisissä erityistilanteissa

Sukupuoli

Ibandronihapon biologinen hyötyosuus ja farmakokinetiikka ovat samanlaisia miehillä ja naisilla.

Rotu

Ibandronihapon dispositiossa ei ole havaittu mitään kliinisesti merkittäviä eroja aasialaista alkuperää olevien ja valkoihoisten henkilöiden välillä. Afrikkalaista syntyperää olevista potilaista tutkimustuloksia on saatavilla rajoitetusti.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Eriasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa ibandronihapon munuaispuhdistuman ja kreatiniinipuhdistuman välillä on lineaarinen suhde.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min), kuten osoitettiin BM 16549 -tutkimuksessa, jossa suurimmalla osalla potilaista oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavilla henkilöillä, jotka saivat ibandronihappoa 10 mg vuorokaudessa suun kautta 21 vuorokauden ajan, lääkeaineen pitoisuus plasmassa oli 2–3 kertaa suurempi kuin henkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali, ja ibandronihapon kokonaispuhdistuma oli 44 ml/min. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä, jotka saivat ibandronihappoa 0,5 mg laskimoon, kokonaispuhdistuma pieneni 67 %, munuaispuhdistuma 77 % ja muu kuin munuaispuhdistuma 50 %. Lääkkeen siedettävyyden ei kuitenkaan heikentynyt altistuksen lisääntyessä. Koska kliinistä kokemusta on niukasti, ibandronihappoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Ibandronihapon farmakokinetiikkaa ei tutkittu loppuvaiheen munuaissairauden yhteydessä potilailla, joiden hoidossa ei käytetä hemodialyysiä. Ibandronihapon farmakokinetiikkaa näillä potilailla ei tunneta eikä ibandronihappoa näin ollen pidä käyttää.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Ibandronihapon farmakokinetiikasta ei ole tietoja maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksalla ei ole merkittävää osuutta ibandronihapon eliminaatiossa. Ibandronihappo ei metaboloitu

vaan poistuu erittymällä munuaisten kautta ja sitoutumalla luuhun. Siksi annoksen muuttaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnassa.

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)

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

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.1)

Ei ole olemassa tietoja ibandronihapon käytöstä tälle potilasryhmälle.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisia vaikutuksia, esimerkiksi munuaisvaurion merkkejä, havaittiin koirilla vasta lääkeaineen altistuksilla, joita pidetään riittävästi ihmisen enimmäisaltistusta suurempina. Näin ollen näillä tuloksilla ei katsota olevan merkitystä kliinisen käytön kannalta.

Mutageenisuus/karsinogeenisuus

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

Lisääntymistoksisuus

Välittömiin sikiötoksisiin tai teratogeenisiin vaikutuksiin viittaavia merkkejä ei todettu, kun ibandronihappoa annettiin rotille ja kaniineille suun kautta eikä rottien F1-sukupolven jälkeläisillä havaittu kehitykseen vaikuttavia haittavaikutuksia, kun ekstrapoloitu altistus oli vähintään 35-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna. Rotilla tehdyissä oraalisisä lisäntymistoksisuutta selvittämissä tutkimuksissa vaikutukset hedelmällisyyteen koostuivat implantaatiota edeltävien menetysten (preimplantation loss) lisääntymisistä, kun käytetty päiväannos oli 1 mg/kg tai suurempi. Rotilla tehdyissä laskimonsisäisissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ibandronihapon päiväannostuksen ollessa 0,3 mg/kg ja 1 mg/kg, ibandronihappo vähensi siittiöiden lukumäärää. Ibandronihappo heikensi urosten hedelmällisyyttä päiväannoksella 1 mg/kg ja naaraiden hedelmällisyyttä päiväannoksella 1,2 mg/kg. Ibandronihapon haittavaikutukset rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuutta selvittämissä tutkimuksissa olivat samoja, joita havaitaan bisfosfonaattien luokassa. Näitä ovat muun muassa hedelmöittyneen munasolun kiinnittymispaikkojen väheneminen kohdun limakalvolla, luonnollisen synnytyksen häiriöt (dystokia) ja sisäelinmuutosten määrän lisääntyminen (munuaisallas-virtsajohdinsyndrooma).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Krospovidoni (E1202)

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)

Natriumstearyyylifumaraatti

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi

Makrogolit/PEG 3350

Talkki (E553b)

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA/Al/PVC: Al-läpipainopakkaukset pahvikotelossa, joka sisältää
1, 3, 7, 10, 14, 20, 21, 28 tai 30 tablettia.

PVC/PVDC: Alumiiniläpipainopakkaukset pahvikotelossa, joka sisältää
1, 3, 7, 10, 14, 20, 21, 28 tai 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76-78
220 Hafnarfjordur
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

27931

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.5.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.08.2016