

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibandronate ratiopharm 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg ibandronihappoa (ibandronihapon natriummonohydraattisuolana).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sisältää 54 mg laktoosimonohydraattia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pitkulainen, 9 mm:n pituinen ja kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”I9BE” ja toiselle puolelle ”50”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ibandronihappo on tarkoitettu luustoon liittyvien tapahtumien (patologiset murtumat tai luustoon liittyvät komplikaatiot, jotka vaativat sädehoitoa tai leikkausta) estoon aikuisilla potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja.

4.2 Annostus ja antotapa

Ibandronihappohoidon saa aloittaa ainoastaan syövän hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Suositusannos on yksi 50 mg:n kalvopäällysteinen tabletti vuorokaudessa.

Erityispotilasryhmät

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamiseen ei ole tarvetta (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Lievästä munuaisten vajaatoiminnasta ($ClCr \geq 50$ ja < 80 ml/min) kärsivien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan ($ClCr \geq 30$ ja < 50 ml/min) yhteydessä annosta suositellaan muutettavaksi yhdeksi 50 mg:n tabletksi joka toinen päivä (ks. kohta 5.2).

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa ($ClCr < 30$ ml/min) suositusannos on yksi 50 mg:n tabletti kerran viikossa. Ks. annostusohjeet edeltävästä tekstistä.

Iäkkäät potilaat (> 65-vuotiaat)

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Suun kautta

Ibandronihappoa sisältävät tabletit on otettava yön yli (vähintään kuusi tuntia) kestäneen paaston jälkeen, ja ennen päivän ensimmäistä ruoka- tai juoma-annosta. Myöskään muita lääkkeitä tai lisäravinteita (edes kalsiumia) ei pidä ottaa ennen kuin ibandronihappoa sisältävät tabletit on otettu. Paastoa on jatkettava vielä vähintään 30 minuutin ajan tabletin ottamisen jälkeen. Vettä saa juoda milloin tahansa ibandronihappohoidon aikana (ks. kohta 4.5). Jos veden kalsiumpitoisuus on korkea, sitä ei pidä käyttää. Vähämineraalista pullotettua vettä suositellaan käytettäväksi, jos juomaveden kalsiumpitoisuuden epäillään olevan korkea (ns. kova vesi).

Tabletit on nieltävä kokonaisina ja niiden kanssa on juotava kokonainen lasillinen (180–240 ml) vettä seisten tai selkä suorassa istuen.

Potilas ei saa käydä makuulle 60 minuuttiin ibandronihappolääkkeen ottamisen jälkeen.

Tablettia ei saa pureskella, imeskellä eikä murskata, sillä se saattaa aiheuttaa suun ja nielun haavaumia.

Ibandronihapon kanssa saa juoda ainoastaan vettä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys ibandronihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Hypokalsemia.
- Ruokatorven tyhjentymistä hidastavat poikkeavuudet, kuten kuroumat tai aklasia.
- Kyvyttömyys istua tai seistä pystyasennossa ainakin 60 minuutin ajan.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaat, joilla on luu- ja mineraaliaineenvaihdunnan häiriöitä

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

Ruoansulatuskanavan ärsytys

Suun kautta annosteltavat bisfosfonaatit voivat aiheuttaa paikallista ärsytystä ruoansulatuskanavan yläosan limakalvoilla. Mahdollisen ärsytysvaikutuksen sekä taustalla olevan sairauden mahdollisen pahenemisen takia varovaisuuteen on syytä annettaessa ibandronihappoa potilaille, joilla on jokin aktiivinen vaiva ruoansulatuskanavan yläosassa (esim. Barrettin oireyhtymä, nielemisvaikeudet, muut ruokatorven sairaudet, gastriitti, duodeniitti tai haavaumat).

Suun kautta otettavia bisfosfonaatteja saaneilla potilailla on haittavaikutuksina raportoitu esim. ruokatorven tulehdusta, haavaumia ja syöpymiä. Osa näistä tapauksista on ollut vakavia ja vaatinut potilaiden sairaalahoitoa. Verenvuotoa ja sen seurauksena ruokatorven ahtaumaa tai perforaatiota on havaittu harvoin. Vakavien ruokatorveen liittyvien haittavaikutusten riski näyttäisi olevan suurempi potilailla, jotka eivät noudata annosteluohjeita ja/tai jotka jatkavat oraalisen bisfosfonaatin käyttöä ruokatorven ärsytykseen viittaavista oireista huolimatta. Potilaiden on kiinnitettävä erityistä huomiota annosteluohjeisiin ja niiden noudattamiseen (ks. kohta 4.2).

Lääkäreiden on tarkkailtava tilannetta kaikkien mahdollisten ruokatorvireaktioihin viittaavien oireiden tai merkkien varalta, ja potilaita on ohjeistettava lopettamaan ibandronihapon käyttö ja hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heille ilmaantuu nielemishäiriöitä, nielemiskipuja, kipua rintalastan takana, närästystä tai sen pahenemista.

Vaikka lisääntyntä riskiä ei kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa havaittukaan, on oraalisten bisfosfonaattien käytön yhteydessä markkinoille tulon jälkeen raportoitu maha- ja pohjukaissuolihaavoja, joista osa on ollut vakavia ja aiheuttanut komplikaatioita.

Asetyyლისისიყიჰაჰო ja tulehduskipulääkkeet

Koska asetyyლისისიყიჰაჰონ, ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden ja bisfosfonaattien käyttöön voi liittyä ruoansulatuskanavan ärsytystä, niiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Leukaluun osteonekroosi

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

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

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

Leukaluun osteonekroosin kehittymisen riskin arvioinnissa pitää ottaa huomioon seuraavat riskitekijät:

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

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

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

Korvakäytävän osteonekroosi

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

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Epätyypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoitoon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisurmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat ovat usein molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluun tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun

murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämisspäätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon. Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätäydellisen murtuman varalta.

Munuaisten toiminta

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä munuaisten toiminnan heikkenemisestä pitkäaikaisen ibandronihappohoidon aikana. Munuaisten toiminnan ja kalsium-, fosfaatti- sekä magnesiumpitoisuuksien seuranta seerumista suositellaan kuitenkin ibandronihappohoidon aikana potilaan yksilöllisen klinisen tilan mukaan.

Yliherkkyys muille bisfosfonaateille

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

Apuaineet

Laktoosi

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

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset ruoka-aineiden kanssa

Kalsiumia ja muita moniarvoisia kationeja (kuten alumiinia, magnesiumia, rautaa) sisältävät valmisteet, kuten maito ja ruoka, vaikuttavat todennäköisesti ibandronihappoa sisältävien tablettien imeytymiseen. Siksi tällaisia valmisteita, ja myös ruokaa, ei pidä nauttia ainakaan 30 minuuttiin suun kautta otettavan lääkkeen oton jälkeen.

Lääkkeen biologinen hyötyosuus pieneni noin 75 %, kun ibandronihappoa sisältävät tabletit otettiin kahden tunnin kuluttua tavanomaisen aterian jälkeen. Siksi tabletit suositellaan otettavaksi yön yli (vähintään kuusi tuntia) kestäneen paaston jälkeen, ja paastoa on jatkettava vielä vähintään 30 minuutin ajan lääkeannoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Metabolisia yhteisvaikutuksia ei pidetä todennäköisinä, sillä 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.

H₂-salpaajat ja muut mahalaukun pH:ta nostavat lääkevalmisteet

Terveille, vapaaehtoisille miespuolisille koehenkilöille sekä postmenopausaalisille naisille laskimonsisäisesti annettu ranitidiini aiheutti ibandronihapon biologisen hyötyosuuden suurenemisen noin 20 %:lla, mikä luultavasti johtui mahan happamuuden vähenemisestä. Tämä ibandronihapon biologisen hyötyosuuden lisäys on kuitenkin hyötyosuuden normaalin vaihteluvälin rajojen sisällä, joten annosmuutoksiin ei ole tarvetta, jos ibandronihappoa annetaan yhdessä H₂-salpaajan tai mahan pH-arvoa nostavien lääkevalmisteiden kanssa.

Asetyyლისისყილიჰაპო და თულებდუსკიპულააკეეტი

Koska asetyyლისისყილიჰაპონ, ei-steroidaalisten tulehduskipuläkkeiden ja bisfosfonaattien käyttöön liittyy ruoansulatuskanavan ärsytystä, niiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Aminoglykosidit

Varovaisuuteen on syytä käytettäessä bisfosfonaatteja samanaikaisesti aminoglykosidien kanssa, sillä molemmat aineet voivat johtaa pienentyneeseen kalsiumpitoisuuteen seerumissa pitkäksi aikaa. Huomiota on myös kiinnitettävä mahdolliseen samanaikaiseen hypomagnesemiaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja ibandronihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoimintoihin kohdistuvia toksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Näin ollen ibandronihappoa ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ibandronihappo äidinmaitoon. Imettävillä rotilla suoritetuissa eläinkokeissa todettiin pieniä määriä ibandronihappoa maidossa laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Ibandronihappoa ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ibandronihapon ihmisen hedelmällisyyteen mahdollisesti kohdistuvista vaikutuksista ei ole olemassa tietoja. Ibandronihapon todettiin heikentäneen rottien hedelmällisyyttä lisääntymistutkimuksissa, joissa lääkettä annettiin suun kautta. Rotilla suoritetuissa tutkimuksissa, joissa lääkettä annettiin laskimonsisäisesti, ibandronihapon havaittiin heikentäneen hedelmällisyyttä suuria vuorokausiannoksia käytettäessä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin sekä raportoitujen haittavaikutusten perusteella ibandronihapolla ei oleteta olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavimpia raportoituja haittavaikutuksia ovat anafylaktinen reaktio/sokki, epätyypilliset reisiluun murtumat, leukaluun osteonekroosi, ruoansulatuselimistön ärsytys ja silmätulehdus (ks. kappale ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus” sekä kohta 4.4). Hoitoon liittyi hyvin yleisesti seerumin kalsiumpitoisuuden laskua alle normaalitason (hypokalsemia) ja sen jälkeistä dyspepsiaa.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 1 on esitetty haittavaikutukset kahdesta faasin III:n pivotaalitutkimuksesta (Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla oli rintasyöpä ja luustometastaaseja: 286 potilasta, joita hoidettiin 50 mg:n suun kautta otettavien ibandronihappoannoksien) sekä markkinoille tulon jälkeen.

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokkien ja esiintymistiheyksien mukaan.

Esiintymistiheysluokat on määritelty seuraavasti: 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 ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on kussakin yleisyysluokassa esitetty haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset suun kautta otetulla ibandronihapolla.

kohde-elinjärjestelmä	yleinen	melko harvinainen	harvinainen	hyvin harvinainen	tuntematon
veri ja imukudos		anemia			
immuunijärjestelmä				yliherkkyysoireet†,	astman paheneminen

				bronkospasmi†, angioedeema†, anafylaktiset reaktiot/sokki† *	
aineenvaihdunta ja ravitsemus	hypokalsemia*				
hermosto		tuntoharhat, makuhäiriöt			
silmät			silmätulehdus† *		
ruoansulatuselimistö*	ruokatorven tulehdus, vatsakipu, ylävatsavaivat, pahoinvointi	verenvuoto, pohjukais- suolen haavaumat, mahatulehdus, nielemis- vaikeudet, suun kuivuminen			
iho ja ihonalainen kudos		kutina		Stevens- Johnsonin oireyhtymä†, <i>erythema multiforme</i> †, rakkulainen dermatiitti†	
luusto, lihakset ja sidekudos			epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat†	leukaluun osteonekroosi† *, korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokka- vaikutus)†	
munuaiset ja virtsatiet		atsotemia (uremia)			
yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus	rintakipu, influenssan kaltainen sairaus, huonovointi- suus, kipu			
tutkimukset		veren lisäkilpirauhashormonin lisääntyminen			

* katso lisätietoa alempana

† havaittu markkinoille tulon jälkeen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypokalsemia

Munuaisten kautta tapahtuvan kalsiumin erityksen vähenemiseen voi liittyä seerumin fosfaattipitoisuuden laskua, joka ei vaadi hoitotoimenpiteitä. Seerumin kalsiumpitoisuus saattaa laskea hypokalseemisiin arvoihin.

Leukaluun osteonekroosi

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

Silmätulehdus

Silmätulehduksia, kuten suonikalvoston, kovakalvon pintakudoksen ja kovakalvon tulehdusta on raportoitu ibandronihapon käytön yhteydessä. Joissakin tapauksissa nämä eivät parantuneet ennen ibandronihappohoidon lopettamista.

Anafylaktiset reaktiot/sokki

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Spesifisiä tietoja ibandronihapon aiheuttaman yliannostustilan hoidosta ei ole. Suun kautta otettu yliannos saattaa kuitenkin aiheuttaa oireita ruoansulatuskanavan yläosassa, kuten vatsavaivoja, närästyä, ruokatorvitulehdusta, gastriittia tai mahahaavan. Ibandronihapon sitomiseksi on annettava maitoa tai antasideja. 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

Ibandronihappo kuuluu bisfosfonaattien lääkeaineryhmään, jotka ovat spesifisesti luuhun vaikuttavia aineita. Näiden lääkeaineiden selektiivinen vaikutus luukudokseen johtuu niiden suuresta affiniteetista luun mineraaleihin. Bisfosfonaatit vaikuttavat estämällä osteoklastien toimintaa, joskaan tarkkaa vaikutusmekanismia ei vielä tunneta.

Ibandronihappo estää sukurauhastoiminnan keskeyttämisen, retinoidien ja kasvainten tai kasvainuutteiden käytön avulla kokeellisesti aiheutetun luun tuhoutumisen *in vivo*. Luun endogeenisen resorptio-estymisen on osoitettu myös kineettisissä ⁴⁵Ca-tutkimuksissa ja tutkimuksissa, joissa on seurattu aikaisemmin luustoon kiinnittyneen radioaktiivisen tetrasykliinin vapautumista.

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

Pahanlaatuisen sairauden aiheuttamalle luun tuhoutumiselle on tyypillistä liiallinen luun resorptio, jota samanaikainen luun muodostus ei riitä tasapainottamaan. Ibandronihappo estää selektiivisesti osteoklastien toimintaa, vähentää siten luun resorptiota ja tätä kautta pahanlaatuisen sairauden aiheuttamia luustokomplikaatioita.

Kliiniset tutkimukset luustoon metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla potilailla ovat osoittaneet valmisteella olevan annoksesta riippuva luun osteolyysiä estävä vaikutus, mikä käy ilmi luun resorption merkkiaineista. Lisäksi lääkkeellä on annoksesta riippuva vaikutus luustotapahtumiin.

Ibandronihappoa 50 mg sisältävien tablettien tehoa luustoon liittyvien tapahtumien estossa sellaisilla potilailla, joilla oli rintasyöpä ja luustometastaaseja, arvioitiin kahdessa satunnaistetussa ja lumelääkekontrolloidussa faasin III tutkimuksessa, joiden kesto oli 96 viikkoa. Naispotilaat, joilla oli rintasyöpä ja radiologisesti varmistettuja luustometastaaseja, satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista toinen sai lumelääkettä (277 potilasta) ja toinen 50 mg ibandronihappoa (287 potilasta). Tiivistelmä näiden tutkimusten tuloksista on esitetty alla:

Ensisijaiset tehoa koskevat päätetapahtumat:

Tutkimusten ensisijainen päätemuuttuja oli luuston sairastavuusjaksojen määrä (skeletal morbidity period rate, SMPR). Tämä oli ns. yhdistetty päätemuuttuja, jonka osatekijöinä olivat seuraavat luustoon liittyvät tapahtumat:

- luun sädehoito murtumien/uhkaavien murtumien vuoksi
- luukirurgiset toimenpiteet murtumien hoitamiseksi
- nikamamurtumat
- muut murtumat

SMPR-jaksojen analyysissä tapahtumat suhteutettiin aikaan, ja siinä huomioitiin tosiasia, että yhden 12 viikon jakson aikana esiintyneet tapahtumat saattoivat olla yhteydessä toisiinsa. Useammat todetut tapahtumat laskettiin sen vuoksi analyysiin vain yhtenä tapahtumana kunkin 12 viikon jakson osalta. Molempien tutkimusten yhdistetyt tiedot osoittivat, että suun kautta annettu ibandronihappo (50 mg) vähensi SMPR-tapahtumien määränä mitattuja luustoon liittyviä tapahtumia merkitsevästi tehokkaammin kuin lumelääke ($p = 0,041$). Luustoon liittyvien tapahtumien riski oli myös 38 % pienempi ibandronihappoa saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla (suhteellinen riski 0,62; $p = 0,003$). Tehoa koskevat tutkimustulokset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: Tehoa koskevat tutkimustulokset (tutkimuspotilailla oli luustoon metastasoitunut rintasyöpä)

	kaikki luustoon liittyvät tapahtumat yhteensä		
	lumelääke (n = 277)	ibandronihappo (50 mg) (n = 287)	p-arvo
SMPR-tapahtumat (potilasvuotta kohden)	1,15	0,99	0,041
luustoon liittyvien tapahtumien suhteellinen riski	-	0,62	0,003

Toissijaiset tehoa koskevat päätetapahtumat:

Luukipua mittaava pisteluku parani 50 mg:n ibandronihappoannoksia käytettäessä tilastollisesti merkitsevästi enemmän lumelääkkeeseen verrattuna. Kipu pysyi johdonmukaisesti lähtötason alapuolella koko tutkimuksen ajan, ja siihen liittyi merkitsevästi vähäisempi kipulääkkeiden käyttö lumelääkeryhmään nähden. Elämänlaatua koskevat tulokset ja WHO:n toimintakykyluokitus heikkenivät merkitsevästi vähemmän ibandronihappohoitoa kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä. Luun resorptiota kuvaavan merkkiaineen, CTx:n (tyypin I kollageenin vapautuvan karboksiterminaalisen telopeptidin), pitoisuus virtsassa oli merkitsevästi pienempi ibandronihappoa saaneiden kuin lumelääkettä saaneiden

potilaiden ryhmässä. Tämä virtsan CTx-pitoisuuden pieneneminen korreloi merkitsevällä tavalla ensisijaisen päätemuuttujan, eli SMPR-luvun, kanssa (Kendall-tau-b; $p < 0,001$). Tulokset toissijaisten tehoa koskevien päätemuuttujien osalta on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: Toissijaisten tehoa koskevien päätemuuttujien tulokset (tutkimuspotilailla oli luustoon metastasoitunut rintasyöpä)

	lumelääke (n = 277)	ibandronihappo (n = 287)	p-arvo
luukipu*	0,20	-0,10	0,001
kipulääkkeiden käyttö*	0,85	0,60	0,019
elämänlaatu*	-26,8	-8,3	0,032
WHO:n toimintakykyluokitus*	0,54	0,33	0,008
virtsaan erittynyt CTx**	10,95	-77,32	0,001

* keskimääräinen muutos lähtötasosta viimeiseen arviointiin

** mediaanimuutos lähtötasosta viimeiseen arviointiin

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

Ibandronihapon turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu ibandronihappo imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavan yläosasta.

Kun valmiste otettiin tyhjään mahaan, enimmäispitoisuudet plasmassa saavutettiin 0,5-2 tunnissa (mediaani: yksi tunti), ja absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli noin 0,6 %. Imeytyminen huononee, jos valmiste otetaan yhdessä ruoan tai juomien (muun kuin veden) kanssa. Jos ibandronihappo otetaan normaalin aamiaisen yhteydessä, hyötyosuus jää noin 90 % pienemmäksi kuin tyhjään mahaan otettaessa. Jos annos otetaan 30 minuuttia ennen ateriala, hyötyosuus jää noin 30 % pienemmäksi. Hyötyosuus ei sen sijaan pienene merkittävästi, jos ibandronihappo otetaan 60 minuuttia ennen ateriala.

Hyötyosuuden todettiin pienentyneen noin 75 %, kun ibandronihappoa sisältävät tabletit otettiin kaksi tuntia normaalin aterian jälkeen. Siksi suositellaan, että tabletit otettaisiin yön yli (vähintään kuusi tuntia) kestäneen paaston jälkeen, ja että paastoa tulisi jatkaa vielä vähintään 30 minuuttia lääkkeen oton jälkeen (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Alkuvaiheen systeemisen altistuksen jälkeen ibandronihappo sitoutuu nopeasti luuhun tai erittyy virtsaan. Laskettu loppuvaiheen jakautumistilavuus ihmisillä on vähintään 90 l, ja luuhun päätyy arviolta 40-50 % verenkierrossa olevasta annoksesta. Ihmisen plasman proteiineihin sitoutuu noin 87 % annoksesta, kun pitoisuus veressä on terapeuttisella tasolla, joten syrjäyttämistä johtuvat yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ovat epätodennäköiset.

Biotransformaatio

Ibandronihapon ei ole todettu metaboloituvan ihmisten eikä eläinten elimistössä.

Eliminaatio

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

Laskettujen puoliintumisaikojen vaihteluvälit ovat suuret, ja ne riippuvat annoksesta sekä käytetyn määrittämenetelmän herkkyydestä. Laskettu loppuvaiheen puoliintumisaika on kuitenkin yleensä 10-60 tuntia. Alkuvaiheessa havaitut plasmapitoisuudet pienenevät kuitenkin nopeasti, ja laskevat 10 %:iin

huippuarvostaan kolmen tunnin kuluessa laskimoon annetun ja kahdeksan tunnin kuluessa suun kautta annetun annoksen jälkeen.

Ibandronihapon kokonaispuhdistuma on alhainen, ja sen keskiarvo on 84-160 ml/min. Munuaispuhdistuma (terveillä postmenopausaalisilla naisilla noin 60 ml/min) vastaa noin 50-60 % kokonaispuhdistumasta, ja se on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan. Lasketun kokonaispuhdistuman ja munuaispuhdistuman välisen eron katsotaan kuvastavan luuhun imeytyvää osuutta.

Erittymisreittiin munuaisten kautta ei näyttäisi kuuluvan tunnettuja happamia tai emäksisiä kuljetussysteemejä, jotka ovat mukana muiden vaikuttavien aineiden erittymisessä. Ibandronihappo ei myöskään estä pääasiallisia ihmisen maksan P450-isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450-järjestelmää rotilla.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Sukupuoli

Ibandronihapon biologinen hyötyosuus ja farmakokinetiikka ovat samanlaiset miehillä ja naisilla.

Rotu

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Eriasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa altistuminen ibandronihapolle on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan (Cl_{cr}). 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 (Cl_{cr} ≥ 80 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä ibandronihapon kokonaispuhdistuma oli vain 44 ml/min verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (129 ml/min). Lievän munuaisten vajaatoiminnan (Cl_{cr} ≥ 50 ml/min, mutta < 80 ml/min) yhteydessä ei ole tarvetta annosmuutoksiin. Potilaille, joilla on kohtalainen (Cl_{cr} ≥ 30 ml/min, mutta < 50 ml/min) tai vaikea (Cl_{cr} < 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta sen sijaan suositellaan annoksen säätämistä (ks. kohta 4.2).

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

Ibandronihapon farmakokinetiikkaa ei ole selvitetty maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Maksalla ei ole merkittävää osuutta ibandronihapon eliminaatiossa, sillä ibandronihappo ei metaboloitu, vaan se poistuu erittymällä munuaisten kautta sekä sitoutumalla luuhun. Näin ollen maksan vajaatoiminta ei annostuksen muuttamiseen. Koska noin 87 % ibandronihaposta sitoutuu plasman proteiineihin pitoisuuden ollessa terapeuttisella tasolla, vaikeaan maksasairauteen liittyvä hypoproteinemian ei todennäköisesti suurennakaan vapaan lääkeaineen pitoisuutta plasmassa kliinisesti merkittävässä määrin.

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)

Monimuuttuja-analyysissä ikää ei todettu riippumattomaksi tekijäksi missään tutkituista farmakokineettisistä parametreista. Munuaisten toiminta kuitenkin heikkenee iän myötä, mikä on ainoa huomioon otettava tekijä (ks. munuaisten vajaatoimintaa koskeva kappale edellä).

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.1)

Ibandronihapon käytöstä alle 18-vuotiaille potilaille ei ole tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Non-kliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia havaittiin vasta sellaisilla altistustasoilla, jotka olivat huomattavasti ihmisen enimmäisaltistusta suuremmat. Kyseisillä tuloksilla ei siksi juurikaan katsota olevan

merkitystä kliinisen käytön kannalta. Kuten muidenkin bisfosfonaattien osalta, munuaiset osoittautuivat systeemisen toksisuuden kannalta tärkeimmäksi kohde-elimeksi.

Mutageenisuus/karsinogeenisuus

Karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia ei havaittu. Geenitoksisuuskokeissa ei nähty merkkejä geneettisistä vaikutuksista.

Lisääntymistoksisuus

Suoriin sikiötoksisiin tai teratogeenisiin vaikutuksiin viittaavia merkkejä ei havaittu, kun ibandronihappoa annettiin rotille ja kaniineille laskimoon tai suun kautta. Rotilla suoritetuissa lisääntymistutkimuksissa, joissa ibandronihappoa annettiin suun kautta, hedelmöitettyjen munasolujen kiinnittymisen kohdun limakalvoon todettiin vähentyneen annostasolla ≥ 1 mg/kg/vrk. Laskimonsisäisellä annolla rotilla toteutetuissa lisääntymistutkimuksissa ibandronihappo puolestaan aiheutti siittiöiden lukumäärän vähenemistä annoksilla 0,3 ja 1 mg/kg/vrk. Lisäksi ibandronihapon todettiin heikentäneen urosrottien hedelmällisyyttä annostasolla 1 mg/kg/vrk ja naarasrottien hedelmällisyyttä annostasolla 1,2 mg/kg/vrk. Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuuskokeissa ibandronihapon haittavaikutukset olivat sen kaltaiset, mitä tähän lääkevalmisteryhmään (bisfosfonaatit) kuuluvalta aineelta voitiin odottaakin. Tällaisia vaikutuksia ovat hedelmöittyneiden munasolujen kiinnittymiskohtien väheneminen kohdun limakalvolla, häiriöt luonnollisessa synnytysprosessissa (dystokia), jälkeläisten sisäelinmuutosten lisääntyminen (munuaisallasvirtsanjohtinsyndrooma) sekä hampaisiin liittyvät poikkeavuudet rottien F1-sukupolven jälkeläisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

laktoosimonohydraatti
krospovidoni (E 1202)
mikrokiteinen selluloosa (E 460)
kolloidinen vedetön piidioksidi (E 551)
natriumstearyylifumaraatti.

Kalvopäällyste:

polyvinyylialkoholi
makrogolit/PEG 3350
talkki (E 553b)
titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta (OPA/Al/PVC:Al läpipainolevyt)
3 vuotta (PVC/PVDC:Al läpipainolevyt)

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

OPA/Al/PVC:Al -läpipainolevyt pahvikotelossa.

Pakkauskoot:

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 ja 210 tablettia, sekä ns. unit-dose-läpipainopakkaus, jossa 7 tablettia.

PVC/PVDC:Al -läpipainopakkaukset pahvikoteloissa

Pakkauskoot:

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 ja 210 tablettia, sekä ns. unit-dose-läpipainopakkaus, jossa 7 tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Lääkkeiden pääsy luontoon tulee minimoida.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

27937

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.12.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.5.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.2.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ibandronate ratiopharm 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 50 mg ibandronatsyra (som natriummonohydratsalt av ibandronatsyra).

Hjälpämne med känd effekt: innehåller 54 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett, filmdragerad

Vit eller naturvit, oval och bikonvex, filmdragerad tablett med en längd på 9 mm. Tabletten är försedd med ingraveringen "I9BE" på den ena sidan och "50" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ibandronatsyra är indicerat som förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer samt skelettkomplikationer som kräver strålning eller kirurgi) hos vuxna patienter med bröstcancer och skelettmetastaser.

4.2 Dosering och administreringsätt

En behandling med ibandronatsyra får endast initieras av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Rekommenderad dos är en 50 mg filmdragerad tablett per dag.

Särskilda patientpopulationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrig njurfunktionsnedsättning ($Cl_{Cr} \geq 50$ och < 80 ml/min).

För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning ($Cl_{Cr} \geq 30$ och < 50 ml/min) rekommenderas en dosjustering till en 50 mg filmdragerad tablett varannan dag (se avsnitt 5.2)

För patienter med grav njurfunktionsnedsättning ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min) är rekommenderad dos en 50 mg filmdragerad tablett en gång i veckan. Se doseringsinstruktioner ovan.

Äldre personer (> 65 år)

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringsätt

För oral användning.

Tabletter med ibandronatsyra ska tas efter en natts fasta (på minst 6 timmar) och före dagens första måltid eller dryck. Inga andra läkemedel eller kosttillskott (inklusive kalcium) får heller tas före intag av inbandronattabletterna. Fastan ska fortsätta åtminstone 30 minuter efter tablettintaget. Vatten får intas när som helst under behandlingen med ibandronatsyra (se avsnitt 4.5). Vatten med en hög kalciumkoncentration ska inte användas. Om det finns misstanke om eventuella höga kalciumhalter i kranvattnet (s.k. hårt vatten), rekommenderas att buteljerat vatten med lågt mineralinnehåll används.

Tabletterna ska sväljas hela med ett helt glas vatten (180–240 ml) medan patienten står eller sitter i upprätt läge.

Patienten får inte ligga ner inom 60 minuter efter intag av läkemedlet med ibandronatsyra.

Patienten får inte tugga, suga på eller krossa tablettens eftersom detta kan orsaka en risk för sår i munhåla och svalg.

Vatten är den enda dryck som får intas tillsammans med ibandronatsyra.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot ibandronatsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hypokalcemi.
- Avvikelser som fördröjer esofagustömningen, såsom strikturer eller akalasi.
- Oförmåga att sitta eller stå upprätt i minst 60 minuter.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med störningar i skelett- och mineralmetabolismen

Hypokalcemi och andra störningar av skelett- och mineralmetabolismen bör behandlas effektivt innan behandling med ibandronatsyra påbörjas. Det är viktigt att alla patienter har ett tillräckligt intag av kalcium och vitamin D. Patienter bör få tillägg av kalcium och/eller D-vitamin om kostintaget är otillräckligt.

Gastrointestinal irritation

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

Biverkningar som esofagit, esofagal ulcus, esofagala erosioner, vilka i vissa fall varit allvarliga och krävt sjukhusvård har rapporterats hos patienter som fått oral behandling med bisfosfonater. I sällsynta fall har dessa biverkningar varit förknippade med blödning eller åtföljts av esofagusstriktur eller perforation. 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 vid doseringsinstruktionerna och vid att följa dem (se avsnitt 4.2).

Läkare bör vara uppmärksamma på alla eventuella tecken eller symtom på eventuell esofagusreaktion och patienterna bör instrueras att sluta ta ibandronatsyra och uppsöka läkarvård om de utvecklar dysfagi, odynofagi, retrosternal smärta eller ny eller förvärrad halsbränna.

Trots att ingen ökad risk observerats i kontrollerade kliniska studier har det förekommit rapporter efter marknadsintroduktionen med sår i ventrikeln och duodenum vid användning av orala bisfosfonater, där vissa fall varit allvarliga och med komplikationer.

Acetylsalicylsyra och NSAID-preparat

Eftersom acetylsalicylsyra, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) och bisfosfonater har förknippats med gastrointestinal irritation, ska 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 onkologiska indikationer (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 påbörjas hos patienter med samtida 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 uppmanas att hålla god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och omedelbart rapportera eventuella orala symtom såsom lösa tänder, smärta eller svullnad, eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med ibandronatsyra. Under behandlingen bör invasiva tandingrepp endast utföras efter noggrant övervägande och dessa bör undvikas i nära anslutning till (före eller efter) administrering av ibandronatsyra.

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

Osteonekros i den hörselgången

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

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som fått behandling med bisfosfonater 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 alls, och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala och därför bör motsatt femur också undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskäftet. Fördröjd läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandlingen bör övervägas hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur, i avvaktan på utvärdering av patienten och beslutet om utsättning ska baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera all typ av smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symtom bör utredas för möjlig förekomst av inkomplett femurfraktur.

Njurfunktion

Kliniska studier har inte gett några belägg för att långtidsbehandling med ibandronatsyra skulle försämra njurfunktionen. Dock rekommenderas att njurfunktion, serumkalcium, -fosfat och -magnesiumnivåer följs upp enligt individuellt kliniskt tillstånd hos patienter som behandlas med ibandronatsyra.

Patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater.

Hjälpämnen

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med födoämnen

Produkter som innehåller kalcium och övriga multivalenta katjoner (såsom aluminium, magnesium och järn), inklusive mjölk och övriga födoämnen, inverkar sannolikt på absorptionen av tabletter med ibandronatsyra. Därför ska ett intag av sådana produkter och föda undvikas i minst 30 minuter efter att läkemedlet tagits.

Biotillgängligheten för läkemedlet minskade med cirka 75 % då tabletter med ibandronatsyra togs inom två timmar efter en vanlig måltid. Därför ska tabletterna helst tas efter en fasta som varat över natten (minst sex timmar), och fastan ska fortsätta i ytterligare minst 30 minuter efter tablettintaget (se avsnitt 4.2).

Interaktioner med övriga läkemedel

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

H₂-antagonister och övriga läkemedel som höjer det intragastriska pH-värdet

Hos friska frivilliga män och postmenopausala kvinnor orsakade intravenöst ranitidin en ökning av biotillgängligheten för ibandronatsyra på ca 20 %, vilket förmodligen berodde på en sänkt surhetsgrad i magen. Eftersom denna ökning dock är inom normalgränsen för ibandronatsyrans varierande biotillgänglighet, anses ingen dosjustering vara nödvändig då ibandronatsyra administreras samtidigt med H₂-antagonister eller andra aktiva substanser som höjer det intragastriska pH-värdet.

Acetylsalicylsyra och NSAID

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

Aminoglykosider

Försiktighet ska iaktas om bisfosfonater ges tillsammans med aminoglykosider, eftersom bägge substanserna kan ge en långvarig sänkning av serumkalciumnivåerna. Man bör också vara uppmärksam på en eventuell samtidig förekomst av hypomagnesemi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckligt med data avseende behandling av gravida kvinnor med ibandronatsyra. Studier på råttor har visat på förekomst av reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken hos människa är okänd. Ibandronatsyra ska därför inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om ibandronatsyra utsöndras i bröstmjolk. Studier på lakterande råttor har påvisat låga nivåer av ibandronatsyra i mjölken efter intravenös administrering. Ibandronatsyra ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga data avseende möjliga effekter av ibandronatsyra på fertiliteten hos människa. I reproduktionsstudier på råttor, där läkemedlet administrerats oralt, 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 samt de biverkningar som rapporterats, förväntas ibandronatsyra inte ha någon, eller enbart ha försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste rapporterade biverkningarna är anafylaktisk reaktion/chock, atypiska femurfrakturer, osteonekros i käken, irritation i magtarmkanalen och okulära inflammationer (se avsnitt "Beskrivning av utvalda biverkningar" och avsnitt 4.4). En sänkning av kaliumhalten under normalnivån (hypokalcemi) samt därpå följande dyspepsi har mycket ofta förknippats med behandlingen.

Tabell över biverkningarna

Tabell 1 innehåller en förteckning över de biverkningar som rapporterats i två pivotala fas III-prövningar (förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och benmetastaser: 286 patienter behandlade med orala ibandronatsyradoser på 50 mg) och under perioden efter marknadsintroduktion.

Biverkningarna är grupperade enligt MedDRAs klassificering av organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvenskategori efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar rapporterade med oralt administrerad ibandronatsyra

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Anemi			
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner†, bronkospasm†, angioödem† anafylaktisk reaktion/chock†*	Förvärrad astma
Metabolism och nutrition	Hypokalcemi*				
Centrala och perifera nervsystemet		Parestesi, dysgeusi (smakrubbing)			

Ögon			Ögoninflammation†*		
Magtarmkanalen*	Esofagit, buksmärta, dyspepsi, illamående	Blödning, ulcus duodeni, gastrit, dysfagi, muntorrhet			
Hud och subkutan vävnad		Klåda		Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bullös dermatit†	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer†	Osteonekros i käken†*, osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)†	
Njurar och urinvägar		Azotemi (uremi)			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Bröstsmärta, influensaliknande sjukdom, sjukdomskänsla, smärta			
Undersökningar		Ökad mängd parathormon i blodet			

*Se ytterligare information nedan

†Identifierad efter godkännandet för försäljning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypokalcemi

Reducerad utsöndring av kalcium via njurarna kan åtföljas av en minskning av serumfosfatnivåerna, som inte föranleder terapeutiska åtgärder. Serumkalciumnivån kan sjunka till hypokalcemiska värden.

Osteonekros i käken

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

Ögoninflammationer

Ögoninflammationer så som uveit, episklerit och sklerit har rapporterats vid användningen 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 till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Specifik information gällande behandling av överdoseringsfall med ibandronatsyra finns inte att tillgå. En oral överdosering kan dock leda till biverkningar i den övre delen av magtarmkanalen såsom upprörd mage, halsbränna, esofagit, gastrit eller magsår. Mjök eller antacida bör ges för att binda ibandronatsyran. På grund av risken för esofagusirritation bör kräkning inte framkallas, och patienten bör bibehålla en upprätt ställning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater

ATC-kod: M05BA06

Ibandronatsyra tillhör gruppen bisfosfonatföreningar, vilka verkar specifikt på ben. Grunden för deras selektiva verkan i benvävnad ligger i bisfosfonaternas höga affinitet för benmineral. Bisfosfonater verkar genom att inhibera osteoklastisk aktivitet, men den exakta mekanismen är fortfarande oklar.

In vivo förhindrar ibandronatsyra experimentellt inducerad nedbrytning av benvävnad, vilken orsakats av upphörd gonadfunktion, retinoider, tumörer eller tumöreextrakt. Inhibering av endogen benresorption har även dokumenterats genom kinetikstudier med ⁴⁵Ca och genom frisättning av radioaktivt märkt tetracyclin som först inorporerats i skelettet.

Vid doser avsevärt högre än de farmakologiskt effektiva doserna hade ibandronatsyra ingen effekt på benmineraliseringen.

Benresorption vid malign sjukdom karakteriseras av en överdriven benresorption som inte balanseras av tillräcklig nybildning av ben. Ibandronatsyra inhiberar selektivt osteoklastisk aktivitet, vilket minskar benresorptionen och därigenom minskar skelettkomplikationer orsakade av den maligna sjukdomen.

Kliniska studier på patienter med bröstcancer och skelettmetastaser har påvisat en dosberoende inhibitorisk effekt på osteolys av skelettet, uttryckt med benresorptionsmarkörer, och en dosberoende effekt på skelettrelaterade händelser.

Förebyggandet av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser med ibandronatsyra 50 mg utvärderades i två randomiserade, placebokontrollerade fas III-studier som pågick under 96 veckor. Kvinnliga patienter med bröstcancer och radiologiskt konfirmerade skelettmetastaser randomiserades till behandling med placebo (277 patienter) eller 50 mg ibandronatsyra (287 patienter). Resultaten från studierna sammanfattas nedan.

Primära effektmått

Det primära effektmåttet (endpoint) i studierna var antal perioder med skelettrelaterade händelser (skeletal morbidity period rate, SMPR). Detta var ett sammansatt effektmått bestående av följande skelettrelaterade händelser (SREs) som delkomponenter:

- strålbehandling av skelett för behandling av frakturer/hotande frakturer
- kirurgiska ingrepp i skelett för behandling av frakturer
- vertebrala frakturer
- övriga frakturer

Analysen av SMPR justerades med avseende på tid, och en eller flera händelser som uppträdde under en enstaka 12-veckorsperiod bedömdes kunna ha ett möjligt samband. För analysens skull räknades därför multipla händelser under en given 12-veckorsperiod bara en gång. Sammanslagna data från studierna påvisade en signifikant fördel för peroral ibandronatsyra 50 mg jämfört med placebo med avseende på minskningen av antal SRE mätt med SMPR ($p = 0,041$). Risken för att utveckla en SRE reducerades med 38 % hos patienter behandlade med ibandronatsyra jämfört med placebo (relativ risk 0,62, $p = 0,003$). Effekresultaten summeras i Tabell 2.

Tabell 2: Effekresultat (bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)

	Alla skelettrelaterade händelser (SREs)		
	Placebo n = 277	Ibandronatsyra (50 mg) n = 287	p-värde
SMPR (per patientår)	1,15	0,99	0,041
Relativ risk för SRE	-	0,62	0,003

Sekundära effektmått

Jämfört med placebo gav ibandronatsyra 50 mg en statistiskt signifikant förbättring avseende skelettsmärta. Smärtreduktionen låg konstant under baslinjen genom hela studien och åtföljdes av en signifikant minskad analgetika-användning jämfört med placebo. Jämfört med patienter som fått placebo hade ibandronatsyrabehandlade patienter en signifikant mindre försämring av livskvaliteten och performance-status enligt WHO. Urinkoncentrationerna av benresorptionsmarkören CTx (C-terminal telopeptid frisatt från typ I-kollagen) reducerades signifikant för ibandronatsyra-gruppen jämfört med placebo. Reduktionen av CTx-nivåerna i urinen var signifikant korrelerad till det primära effektmåttet SMPR (Kendall-tau-b ($p < 0,001$)). En sammanfattning av resultaten av de sekundära effektmåtten presenteras i Tabell 3.

Tabell 3: Resultat av sekundära effektmått (bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)

	Placebo n = 277	Ibandronatsyra 50 mg n = 287	p-värde
Skelettsmärta*	0,20	-0,10	0,001
Analgetika-användning*	0,85	0,60	0,019
Livskvalitet*	-26,8	-8,3	0,032
Performance-status enligt WHO*	0,54	0,33	0,008
CTx i urinen**	10,95	-77,32	0,001

* Genomsnittlig förändring från behandlingsstart till sista utvärdering

** Medianförändring från behandlingsstart till sista utvärdering

Pediatrisk population (se avsnitt 4.2 och 5.2)

Säkerhet och effekt för ibandronatsyra hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ibandronatsyra absorberas snabbt i den övre mag-tarmkanalen efter oral administrering.

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 % om ibandronatsyra tas tillsammans med en standardiserad frukost jämfört med biotillgängligheten vid fasta. Vid intag 30 minuter före en måltid är reduktionen av biotillgängligheten ungefär 30 %. Om ibandronatsyra tas 60 minuter före en måltid är reduktionen av biotillgängligheten marginell.

Biotillgängligheten reducerades med ungefär 75 % när ibandronatsyratabletter gavs 2 timmar efter en standardmåltid. Därför rekommenderas att tablettorna intas efter en natts fasta (på minst 6 timmar) och att fastan fortsätter under minst 30 minuter efter dosintaget (se avsnitt 4.2).

Distribution

Efter initial systemexponering binder ibandronatsyra snabbt till benvävnad eller utsöndras via urinen. Hos människa är den skenbara terminala distributionsvolumen minst 90 l och av den cirkulerande dosen uppskattas ungefär 40–50 % nå benvävnaden. Proteinbindningen i human plasma är ungefär 87 % vid terapeutiska koncentrationer, och följaktligen är interaktioner med andra läkemedel på grund av bortträngning osannolik.

Metabolism

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

Eliminering

Den absorberade fraktionen av ibandronatsyra avlägsnas från cirkulationen genom benabsorption (uppskattas till 40–50 %) och återstoden elimineras oförändrad via njurarna. Den fraktion av ibandronatsyra som inte absorberats elimineras oförändrad i faeces.

De beräknade halveringstiderna varierar stort beroende på dos och analysens känslighet, men generellt ligger halveringstiden i allmänhet på mellan 10 och 60 timmar. Plasmanivåerna minskar dock snabbt till en början, och sjunker till 10 % av den maximala nivån inom 3 och 8 timmar efter intravenös respektive oral administrering.

Ibandronatsyra har ett lågt totalt clearance med ett medelvärde inom intervallet 84–160 ml/min. Renalt clearance (omkring 60 ml/min hos friska postmenopausala kvinnor) står för 50–60 % av totalt clearance och står i relation till kreatininclearance. Skillnaden mellan beräknat totalt clearance och njurclearance anses återspegla benupptaget.

Utsöndringsvägarna för njurelimination verkar inte inkludera några kända syra- eller bastransportsystem som är involverade i utsöndringen av andra aktiva substanser. Dessutom inhiberar ibandronatsyra inte heller de huvudsakliga humana P450-isoenzymerna i levern, och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor.

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Kön

Ibandronatsyrans biotillgänglighet och farmakokinetik är likartad hos män och kvinnor.

Ras

Inga kliniskt relevanta interetniska skillnader mellan asiater och kaukasier har observerats vad gäller ibandronatsyrans disposition. Det finns endast få tillgängliga studiedata gällande patienter av afrikanskt ursprung.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Exponeringen för ibandronatsyra hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion är relaterad till kreatininclearance. Personer med gravt nedsatt njurfunktion ($\text{Clcr} \leq 30 \text{ ml/min}$) som erhöll oralt administrerad ibandronatsyra 10 mg per dag i 21 dagar, uppvisade 2–3 gånger högre plasmakoncentrationer än personer med normal njurfunktion ($\text{Clcr} \geq 80 \text{ ml/min}$). Ibandronatsyrans totala clearance reducerades till enbart 44 ml/min hos personer med gravt nedsatt njurfunktion jämfört med 129 ml/min hos personer med normal njurfunktion. För patienter med mild njurfunktionsnedsättning ($\text{Clcr} \geq 50 \text{ men} < 80 \text{ ml/min}$) behövs ingen dosjustering. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning ($\text{Clcr} \geq 30 \text{ men} < 50 \text{ ml/min}$) eller grav njurfunktionsnedsättning ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$) rekommenderas en dosjustering (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

Det finns inga farmakokinetiska uppgifter för ibandronatsyra hos patienter med nedsatt leverfunktion. Levern spelar ingen signifikant roll vid elimineringen av ibandronatsyra, eftersom ibandronatsyran inte metaboliseras utan avlägsnas genom utsöndring via njurarna och genom benupptag. Därför är dosjustering inte nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom proteinbindningen av ibandronatsyra är ungefär 87 % vid terapeutiska koncentrationer, är det osannolikt att hypoproteinemi vid svår leversjukdom skulle leda till kliniskt signifikanta öknings av fri plasmakoncentration.

Äldre patienter (se avsnitt 4.2)

I en multivariatanalys fann man att åldern inte var en oberoende faktor för de studerade farmakokinetiska parametrarna. Eftersom njurfunktionen försämras med åldern, är det endast denna faktor som måste beaktas (se avsnittet om nedsatt njurfunktion).

Pediatrik population (se avsnitt 4.2 och 5.1)

Det finns inga tillgängliga uppgifter avseende användning av ibandronatsyra hos patienter under 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i prekliniska studier sågs endast vid exponeringar avsevärt högre än maximal klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför s.g.s. sakna klinisk relevans. Liksom för andra bisfosfonater har man funnit att njuren är det primära målorganet för systemisk toxicitet.

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 någon direkt fostertoxicitet eller teratogen effekt av ibandronatsyra hos intravenöst eller oralt behandlade råttor och kaniner. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering bestod effekterna på fertiliteten av ökade preimplantationsförluster vid dosnivåer på $\geq 1 \text{ mg/kg/dag}$. 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. De biverkningar som sågs i reproduktionstoxikologiska studier på råttor var de som förväntades för denna läkemedelsgrupp (bisfosfonater). Dessa inkluderar ett minskat antal implantationsställen, försvårad naturlig förlossning (dystoki), en ökning i visceral variationer (uretärt njurbäckensyndrom) och tandmissbildningar på F1-avkomman hos råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

laktosmonohydrat

kros повідon (E 1202)

mikrokristallin cellulosa (E 460)

kolloidal vattenfri kiseldioxid (E 551)
natriumstearylfumarat.

Filmdragering:
polyvinylalkohol
makrogoler/PEG 3350
talk (E 553b)
titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år (i blister av OPA/Al/PVC:Al)
3 år (i blister av PVC/PVDC:Al)

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av OPA/Al/PVC:Al i pappkartonger

Förpackningsstorlekar:

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 och 210 tabletter samt en s.k. unit dose-blisterförpackning med 7 tabletter.

Blister av PVC/PVDC:Al i pappkartonger

Förpackningsstorlekar:

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 och 210 tabletter samt en s.k. unit dose-blisterförpackning med 7 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
D-89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27937

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.12.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 23.5.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.2.2021