

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibandronate ratiopharm 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg ibandronihappoa (ibandronihapon natriummonohydraattisuolana).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sisältää 163 mg laktoosimonohydraattia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pitkulainen, 14 mm:n pituinen ja kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”I9BE” ja toiselle puolelle ”150”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on yksi 150 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kerran kuukaudessa. Tabletti olisi mieluiten otettava samana päivänä joka kuukausi.

Ibandronate ratiopharm tabletit on otettava yön yli (ainakin kuusi tuntia) kestäneen paastovaiheen jälkeen, yksi tunti ennen päivän ensimmäistä ruokailua tai juomaa (tavallista vettä lukuun ottamatta) (ks. kohta 4.5) tai muun suun kautta otettavan lääkevalmisteen tai lisäravinteen (mukaan lukien kalsium) nauttimista.

Jos potilas unohtaa yhden lääkeannoksen, häntä olisi ohjeistettava ottamaan ibandronihappotablettinsa heti muistamista seuraavana aamuna, ellei aika seuraavaan sovittuun annokseen ole jo seitsemän päivän sisällä. Potilaan on tämän jälkeen palattava alkuperäisen suunnitelman mukaiseen aikatauluun ja otettava tablettinsa kerran kuukaudessa.

Jos seuraavan suunnitellun annoksen ajankohta on jo seuraavan seitsemän päivän aikana, potilaan on odotettava kyseiseen annokseen saakka, ja sen jälkeen jatkettava alkuperäisen aikataulun mukaan tabletti kerran kuukaudessa.

Samana viikon aikana ei saa ottaa kahta tablettia.

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

Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoja osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Yksittäisen potilaan hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti uudelleen hoidosta saatavien hyötyjen ja siitä mahdollisesti aiheutuvien riskien perusteella etenkin, jos hoito on jatkunut viisi vuotta tai kauemmin.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Ibandronihapon käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, koska kliinistä kokemusta tästä on niukasti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Annoksen säätö ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma \geq 30 ml/min).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat (> 65-vuotiaat)

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

Pediatriset potilaat

Alle 18-vuotiaat lapset eivät kuulu Ibandronate ratiopharm 150 mg tablettien käyttöalueeseen piiriin.

Ibandronihappoa ei ole tutkittu tässä potilaspopulaatiossa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit on nieltävä kokonaisina vesilasillisen (180-240 ml) kera. Potilaan pitää istua tai seistä suorassa tabletin oton yhteydessä. Jos veden kalsiumpitoisuus on korkea, sitä ei pidä käyttää. Vähämineraalista pullotettua vettä suositellaan käytettäväksi, jos juomaveden kalsiumpitoisuuden epäillään olevan korkea (ns. kova vesi).

Potilas ei saa mennä makuulle ennen kuin tabletin ottamisesta on kulunut yksi tunti.

Ibandronihapon kanssa saa juoda ainoastaan vettä.

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

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

Hypokalsemia

Olemassa oleva hypokalsemia on korjattava ennen ibandronihappohoidon aloittamista. Muut luuston ja kivennäisaineiden aineenvaihduntahäiriöt on myös hoidettava tehokkain keinoin. Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on tärkeää kaikille potilaille.

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 häiritsevien vaikutusten 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, närästyksiä tai sen pahenemista.

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

Koska sekä ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden käyttöön että oraalisiin bisfosfonaatteihin voi liittyä ruoansulatuskanavan ärsytyksiä, niiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Leukaluun osteonekroosi

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

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

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

Leukaluun osteonekroosin kehittymisen riskin arvioinnissa pitää ottaa huomioon seuraavat riskitekijät:

- luun resorptiota estävän lääkevalmisteen teho (riski on suurempi erittäin tehokkaiden yhdisteiden käytössä), antoreitti (riski on suurempi parenteraalisen annon yhteydessä) ja luun resorptioon vaikuttavan hoidon kumulatiivinen annos
- syöpä, muut samanaikaiset sairaudet (esim. anemia, veren hyytymishäiriöt, infektiot), tupakointi
- muu samanaikainen hoito: kortikosteroidit, solunsalpaajahoidot, 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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Rajallisen kliinisen kokemuksen vuoksi ibandronihapon käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohta 5.2).

Apuaineet

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-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

Suun kautta otetun ibandronihapon biologinen hyötysuhteus yleensä pienenee, jos lääke otetaan ruoan kanssa. Etenkin kalsiumia (maito mukaan lukien) tai muita monenarvoisia kationeja (kuten alumiinia, magnesiumia ja rautaa) sisältävät tuotteet häiritsevät todennäköisesti ibandronihapon imeytymistä. Tämä oletamus on myös yhdenmukainen eläinkoetulosten kanssa. Näin ollen potilaiden olisi oltava syömättä/juomatta yön yli (ainakin kuusi tuntia) ennen ibandronihappolääkkeen ottoa, ja heidän olisi vielä jatkettava paastoamistaan yhden tunnin ajan lääkkeen oton 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.

Kalsiumlisät, antasidit ja tietyt monenarvoisia kationeja sisältävät, suun kautta otettavat lääkevalmisteet

Kalsiumia sisältävät lisäravinteet, antasidit ja tietyt monenarvoisia kationeja (kuten alumiinia, magnesiumia ja rautaa) sisältävät, suun kautta otettavat lääkevalmisteet häiritsevät todennäköisesti ibandronihapon imeytymistä. Tämän vuoksi potilaiden ei pidä ottaa muita suun kautta otettavia lääkkeitä ainakaan kuuteen tuntiin ennen, eikä yhteen tuntiin jälkeen ibandronihappotablettien ottoa.

Asetyylisalisyylihappo ja tulehduskipulääkkeet

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

H₂-salpaajat ja protonipumpun estäjät

Ibandronihapon päivittäistä ja kuukausittaista annostelua vertailtiin tutkimuksessa BM 16549, johon osallistui yli 1 500 potilasta. Näistä potilaista 14 % käytti histamiinireseptorin (H₂) salpaajia tai protonipumpun estäjiä yhden vuoden, ja 18 % kahden vuoden jälkeen. Näillä potilailla ruoansulatuskanavan yläosan tapahtumien ilmaantuvuus oli samaa luokkaa sekä ibandronihappoa 2,5 mg päivässä saaneilla että 150 mg kerran kuukaudessa saaneilla potilailla.

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 muiden mahan pH-arvoa nostavien lääkeaineiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 1 on lueteltu kaikki tiedossa olevat haittavaikutukset. Suun kautta annetun ibandronihapon turvallisuutta 2,5 mg:n päivittäisin annoksin tutkittiin 1 251 potilaalla neljässä kliinisessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Näistä potilaista suurin osa osallistui kolmevuotiseen pivotaalimurtumatutkimukseen (MF4411).

Kaksi vuotta kestäneessä, postmenopausaalisilla, osteoporoosia sairastavilla naisilla tehdyssä tutkimuksessa (BM 16549) ibandronihapon yleinen turvallisuusprofiili oli samanlainen 150 mg ibandronihappoa kerran kuukaudessa saaneilla potilailla ja ibandronihappoa 2,5 mg vuorokaudessa saaneilla potilailla. Haittavaikutuksia kokeneiden potilaiden osuudet yhden ja kahden vuoden käytön jälkeen olivat 22,7 % ja 25,0 %, kun potilaat käyttivät ibandronihappoa annostuksella 150 mg kerran kuukaudessa. Useimmat haittavaikutukset eivät vaatineet hoidon keskeyttämistä.

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:

Faasin III tutkimuksissa (BM16549 ja MF4411) ja markkinoille tulon jälkeen 150 mg ibandronihappoa kerran kuukaudessa tai 2,5 mg ibandronihappoa kerran vuorokaudessa saaneilla postmenopausaalisilla naisilla raportoidut haittavaikutukset

kohde-elin-järjestelmä	yleinen	melko harvinainen	harvinainen	hyvin harvinainen
immuuni-järjestelmä		astman paheneminen	yliherkkyysoireyhtymä	anafylaktiset reaktiot/sokki*†
aineenvaihdunta ja ravitsemus		hypokalsemia†		
hermosto	päänsärky	huimaus		
silmät			silmätulehdus*†	
ruoansulatus-elimistö*	ruokatorven tulehdus, mahatulehdus, refluksitauti, ylävatsavaivat, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi	ruokatorven tulehdus, johon kuuluu haavaumat tai ahtaumat ja nielemisvaikeudet, oksentelu, ilmavaivat	pohjukaissuolen tulehdus	
iho ja ihonalainen kudos	ihottuma		angioedeema, kasvojen turvotus, nokkosihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä†, erythema multiforme†, rakkulainen dermatiitti†
luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu, lihaskipu, tuki- ja liikuntaelinten kipu, lihaskouristus, tuki- ja liikuntaelinten jäykkyys	selkäkipu	epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat†	leukaluun osteonekroosi*†, korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokka-haittavaikutus)*†
yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	influenssan kaltainen oireyhtymä*	uupumus		

* Katso lisätietoa alempana

† Havaittu markkinoille tulon jälkeen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ruoansulatuskanavan haittavaikutukset

Potilaita, joilla oli aikaisemmin todettu ruoansulatuskanavan sairaus, kuten peptinen haava (joka ei ollut hiljattain vuotanut tai vaatinut sairaalahoitoa), sekä potilaita, joiden dyspepsia tai refluksaus oli kontrollissa lääkityksen avulla, otettiin mukaan kerran kuukaudessa tapahtuvaa annostelua selvittäneeseen tutkimukseen. Tällaisten potilaiden osalta ruoansulatuskanavan yläosan haittatapahtumien ilmaantuvuudessa ei todettu eroja kerran kuukaudessa annettujen 150 mg:n ibandronaattiannosten ja kerran vuorokaudessa annettujen 2,5 mg:n ibandronaattiannosten välillä.

Influenssan kaltainen oireyhtymä

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

Leukaluun osteonekroosi

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

Silmätulehdus

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.

Muiden tähän lääkeaineryhmään kuuluvien lääkkeiden yhteydessä saadun tiedon perusteella suun kautta otettu yliannos saattaa kuitenkin aiheuttaa oireita ruoansulatuskanavan yläosassa (kuten vatsavaivoja, dyspepsiaa, ruokatorvitulehdusta, gastriittia tai mahahaavan) tai hypokalsemiaa. Ibandronihapon sitomiseksi on annettava maitoa tai antasidemia, ja mahdolliset haittavaikutukset on hoidettava 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 tehokas bisfosfonaatti, joka kuuluu tyyppiä sisältävien bisfosfonaattien lääkeaineryhmään. Nämä ovat spesifisesti luuhun vaikuttavia aineita, jotka estävät spesifisesti osteoklastien toimintaa ilman suoraa vaikutusta luun muodostumiseen. Ibandronihappo ei häiritse osteoklastien muodostumista, ja se saa aikaan luumassan nettolisäystä sekä vähentää murtumien esiintymistiheyttä alentamalla kiihtynyttä luun aineenvaihduntanopeutta premenopausaaliselle tasolle postmenopausaalisilla naisilla.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ibandronihapon farmakodynaaminen vaikutus on luun resorption esto. Ibandronihappo estää sukrauhastoiminnan lakkauttamisen, retinoidien käytön sekä kasvainten tai kasvainuutteiden käytön avulla kokeellisesti aiheutetun luun tuhoutumisen *in vivo*. Nuorilla, nopeasti kasvavilla rotilla myös endogeeninen luun resorptio estyy, jolloin normaali luumassa lisääntyy suhteessa verrokkeihin.

Eläinmallit vahvistavat, että ibandronihappo on erittäin potenti osteoklastien aktiivisuuden estäjä. Kasvavilla rotilla ei havaittu heikentynyttä mineralisaatiota edes annoksilla, jotka olivat yli 5 000-kertaiset osteoporoosin hoidossa käytettyihin annoksiin verrattuna.

Sekä päivittäin että jaksoittaisesti annostellussa (pitkitetty lääkkeetön jakso) pitkäaikaiskäytössä rotilla, koirilla ja apinoilla muodostunut uudisluu oli laadultaan normaalia ja luun mekaaninen lujuus säilyi tai jopa parani myös toksisia annoksia käytettäessä. Ihmisillä ibandronihapon murtumia estävä teho sekä päivittäin että jaksoittain annosteltuna (9-10 viikon lääkkeetön jakso ilman ibandronihappoa) on osoitettu kliinisessä tutkimuksessa (MF 4411).

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

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

Kliininen teho

Yksittäiset riskitekijät, kuten alhainen luun mineraalitiheys, ikä, aikaisempi murtumien esiintyvyys, murtumien esiintyvyys suvussa, nopea luun aineenvaihdunta ja alhainen BMI, on huomioitava arvioitaessa onko potilaalla kohonnut osteoporoottisten murtumien riski.

Ibandronihappo annostuksella 150 mg kerran kuukaudessa

Luun mineraalitiheys (BMD)

Kaksivuotisessa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (BM 16549) osteoporoosia sairastavilla, postmenopausaalisilla naisilla [lannerangan BMD lähtötasossa oli 2,5 SD (T-score) luun huipputiheyttä pienempi] ibandronihapon annostuksella 150 mg kerran kuukaudessa osoitettiin olevan vähintään yhtä tehokas luun mineraalitiheyden lisäämisessä kuin ibandronihapon 2,5 mg:n vuorokausiannostuksella. Tämä todettiin sekä yhden vuoden primaarianalyysin että kahden vuoden varmistusanalyysin yhteydessä tutkimuksen loppuvaiheessa (taulukko 2).

Taulukko 2:

Keskimääräinen, suhteellinen lannerangan, lonkan, reisiluun kaulan ja trokantterin BMD:n muutos lähtötasosta yhden vuoden (primaarianalyysi) ja kahden vuoden hoidon jälkeen (per-protocol -periaatteella) tutkimuksessa BM 16549.

	yhden vuoden tulokset tutkimuksesta BM 16549		kahden vuoden tulokset tutkimuksesta BM 16549	
keskimääräiset, suhteelliset muutokset lähtötasosta % [95 % CI]	ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 318)	ibandronihappo 150 mg kerran kuukaudessa (n = 320)	ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 294)	ibandronihappo 150 mg kerran kuukaudessa (n = 291)
lannerangan (L2-L4) BMD	3,9 [3,4 - 4,3]	4,9 [4,4 - 5,3]	5,0 [4,4 - 5,5]	6,6 [6,0 - 7,1]
lonkan alueen BMD	2,0 [1,7 - 2,3]	3,1 [2,8 - 3,4]	2,5 [2,1 - 2,9]	4,2 [3,8 - 4,5]
reisiluun kaulan BMD	1,7 [1,3 - 2,1]	2,2 [1,9 - 2,6]	1,9 [1,4 - 2,4]	3,1 [2,7 - 3,6]
trokantterin BMD	3,2 [2,8 - 3,7]	4,6 [4,2 - 5,1]	4,0 [3,5 - 4,5]	6,2 [5,7 - 6,7]

Prospektiivisessä analyysissä lannerangan BMD:n lisäys osoittautui lisäksi paremmaksi 150 mg:n kuukausiannostelulla kuin 2,5 mg:n päivittäisellä annostelulla sekä yhden ($p = 0,002$) että kahden ($p < 0,001$) vuoden kohdilla.

Yhden vuoden jälkeen tehdyn primaarianalyysin yhteydessä todettiin vaste 91,3 %:lla ($p = 0,005$) ibandronihappoa 150 mg:n kuukausiannoksin saaneista potilaista ja 84 %:lla ibandronihappoa 2,5 mg:n päivittäisin annoksin saaneista potilaista, kun vasteeksi määritettiin lannerangan BMD:n lisäys tai ylläpito lähtötasoon verrattuna. Kahden vuoden kohdalla tulokset olivat vastaavasti 93,5 % ($p = 0,004$) ja 86,4 %.

Kun vasteeksi määritettiin koko lonkan BMD:n lisäys tai ylläpito lähtötasoon verrattuna, 90,0 % ($p < 0,001$) 150 mg:n kuukausiannostelulla olleista potilaista ja 76,7 % 2,5 mg:n päiväannostelulla olleista potilaista saivat vasteen. Kahden vuoden kohdalla tulokset olivat vastaavasti 93,4 % ($p < 0,001$) ja 78,4 %.

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

Luun aineenvaihduntaa kuvaavat biokemialliset merkkiaineet

Kliinisesti merkittävää CTX-pitoisuuksien pienenemistä seerumissa havaittiin kaikkina mittausajankohtina (3, 6, 12 ja 24 kk hoidon aloittamisesta). Yhden vuoden jälkeen (primaarianalyysin yhteydessä) suhteellisen muutoksen mediaani lähtötasosta oli -76 % niiden potilaiden keskuudessa, jotka olivat saaneet 150 mg ibandronihappoa kerran kuukaudessa. 2,5 mg ibandronihappoa kerran päivässä saaneiden potilaiden osalta vastaava luku oli -67 %. Kahden vuoden kohdalla suhteellisen muutoksen mediaani 150 mg:n kuukausiannostelulla oli -68 %, ja vastaavasti -62 % 2,5 mg:n päiväannostuksella.

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

Tutkimuksen BM 16549 tulosten perusteella ibandronihapon annostuksella 150 mg kerran kuukaudessa voidaan olettaa olevan vähintään yhtä tehokas murtumien estossa kuin ibandronihapon 2,5 mg:n vuorokausiannostuksella.

Ibandronihappo annostuksella 2,5 mg kerran päivässä

Kolme vuotta kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa murtumien estotutkimuksessa (MF 4411) havaittiin tilastollisesti ja lääketieteellisesti merkitsevä väheneminen uusien

nikamaluhistumien ja kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuudessa (taulukko 3). Tässä tutkimuksessa käytettiin ibandronihappoa annostuksella 2,5 mg päivässä sekä kokeellisena tutkimushoitona 20 mg 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 joiden lannerangan BMD oli 2-5 SD:tä alle premenopausaalisen keskiarvon (T-score) ainakin yhden nikaman osalta [L1-L4]. Lisäksi sisäänottokriteerinä oli 1-4 aikaisempaa nikamamurtumaa. Kaikki potilaat saivat 500 mg kalsiumia ja 400 IU D-vitamiinia päivittäin. Lääkityksen tehoa arvioitiin 2 928 potilaalla. Annostuksella 2,5 mg ibandronihappoa päivässä saavutettiin tilastollisesti ja lääketieteellisesti merkitsevä väheneminen uusien nikamamurtumien ilmaantuvuudessa. Tämä annostus vähensi uusien, radiologisesti todettujen nikamamurtumien esiintymistä 62 % (p = 0,0001) kolme vuotta kestäneen tutkimuksen aikana. Kahden vuoden hoidon jälkeen suhteellinen riski oli vähentynyt 61 % (p = 0,0006). Yhden vuoden hoidon jälkeen saavutettu ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (p = 0,056). Murtumia estävä vaikutus säilyi koko tutkimuksen ajan, eikä tehon heikkenemisestä havaittu merkkejä ajan kuluessa.

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

Taulukko 3:

Kolme vuotta kestäneen murtumatutkimuksen (MF 4411) tulokset (%; 95 % CI)

	lumelääke (n = 974)	ibandronihappo annoksella 2,5 mg vuorokaudessa (n = 977)
uusien nikamaluhistumien suhteellisen riskin väheneminen		62 % (40,9-75,1)
uusien nikamaluhistumien ilmaantuvuus	9,56 % (7,5-11,7)	4,68 % (3,2-6,2)
kliinisten nikamamurtumien suhteellisen riskin väheneminen		49 % (14,03-69,49)
kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuus	5,33 % (3,73-6,92)	2,75 % (1,61-3,89)
mineraali tiheys (BMD) - lannerangasta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	1,26 % (0,8-1,7)	6,54 % (6,1-7,0)
mineraali tiheys (BMD) - koko lonkan alueesta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	-0,69 % (-1,0 % - -0,4)	3,36 % (3,0-3,7)

Ibandronihapon tehoa selvitettiin lisäksi alaryhmäanalyysin avulla sellaisella potilasjoukolla, jonka lähtötason lannerangan BMD:n T-score oli alle -2,5. Nikamamurtumien riskin väheneminen tässä ryhmässä oli hyvin yhdenmukainen koko potilasjoukon tulosten kanssa.

Taulukko 4:

Tulokset kolme vuotta kestäneestä murtumatutkimuksesta (MF 4411) (%; 95 % CI) sellaisilla potilailla, joiden lähtötason lannerangan BMD:n T-score oli alle -2,5

	lumelääke (n = 587)	ibandronihappo annostuksella 2,5 mg vuorokaudessa (n = 575)
uusien nikamaluhistumien suhteellisen riskin väheneminen		59 % (34,5-74,3)
uusien nikamaluhistumien ilmaantuvuus	12,54 % (9,53-15,55)	5,36 % (3,31-7,41)

kliinisten nikamamurtumien suhteellisen riskin väheneminen		50 % (9,49-71,91)
kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuus	6,97 % (4,67-9,27)	3,57 % (1,89-5,24)
mineraaliheys (BMD) – lannerangasta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	1,13 % (0,6-1,7)	7,01 % (6,5-7,6)
mineraaliheys (BMD) – koko lonkan alueesta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	-0,70 % (-1,1 - -0,2)	3,59 % (3,1-4,1)

Kun MF4411-tutkimuksen koko potilasjoukon tuloksia analysoitiin, vähentymistä muiden murtumien kuin nikamamurtumien osalta ei havaittu. Päivittäin otettava ibandronihappo vaikutti kuitenkin olevan tehokas korkean riskin potilaiden alaryhmässä (joiden reisiluun kaulan mineraaliheyden T-pisteitys < -3.0), joilla muiden murtumien kuin nikamamurtumien riski väheni 69 %.

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

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

Luun aineenvaihduntaa kuvaavien biokemiallisten merkkiaineiden (kuten virtsan CTX ja seerumin osteokalsiini) pitoisuudet vähenivät odotetusti menopausissa edeltäneelle 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, kun ibandronihappoa annettiin annostuksella 2,5 mg vuorokaudessa.

Lääkityksen lopettamisen jälkeen luun resorptionopeus kiihtyy ja palautuu hoitoa edeltävälle, patologiselle ja postmenopausaaliseen osteoporoosiin liittyvälle tasolle.

Postmenopausaalilta naisilta otetuissa koepaloissa kahden ja kolmen vuoden hoidon jälkeen luu oli normaalilaatuista, eikä merkkejä poikkeavasta mineralisaatiosta havaittu.

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

Ibandronihappoa ei ole tutkittu pediatriassa potilailla, joten teho- ja turvallisuustietoa ei ole saatavilla tästä potilasryhmästä.

5.2 Farmakokinetiikka

Useissa eläimillä ja ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että ibandronihapon primääriset farmakologiset vaikutukset luuhun eivät ole suorassa suhteessa lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa.

Imeytyminen

Suun kautta otettu ibandronihappo imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavan yläosasta, ja pitoisuudet plasmassa suurenevät suhteessa otettuun annokseen aina 50 mg:n oraalisiin annoksiin saakka. Yli 50 mg:n annoksilla pitoisuudet plasmassa suurenevät suhteessa enemmän kuin annoskoko kasvaa. 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. Hyötyosuus ei sen sijaan pienene merkittävästi, jos ibandronihappo otetaan 60 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ateriaa. Sekä hyötyosuus että BMD:n

koheneminen heikkenevät, jos ruokaa tai juomia nautitaan ennen kuin 60 minuuttia on kulunut lääkkeen ottamisesta.

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 85-87 % annoksesta (määritettynä *in vitro* terapeuttisilla ibandronihappopitoisuuksilla), joten riski syrjäyttämisen seurauksena ilmeneviin yhteisvaikutuksiin muiden lääkevalmisteiden kanssa on vähäinen.

Biotransformaatio

Ibandronihapon ei ole todettu metaboloituvan ihmisten eikä eläinten elimistössä.

Eliminaatio

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

Laskettujen puoliintumisaikojen vaihteluvälit ovat suuret, ja terminaalinen puoliintumisaika on yleensä 10-72 tuntia. Todellinen loppuvaiheen puoliintumisaika on todennäköisesti olennaisesti pidempi, kuten muillakin bisfosfonaateilla, sillä laskennalliset arvot riippuvat suurelta osin tutkimuksen kestosta, käytetystä annoksesta sekä määrittämenetelmän herkkyydestä. Alkuvaiheessa havaitut plasmapitoisuudet pienenevät 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.

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

Farmakokinetiikka potilasryhmittäin

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 lineaarisessa suhteessa kreatiniinipuhdistumaan.

Kuten tutkimuksessa BM 16549 (suurimmalla osalla tutkimuspotilasta oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta) on osoitettu, ei lievän tai keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan ($Cl_{cr} \geq 30$ ml/min) yhteydessä ole tarvetta annosmuutoksiin. 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. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä ibandronihapon kokonaispuhdistuma oli 44 ml/min. Laskimonsisäisesti annetun 0,5 mg:n annoksen jälkeen kokonaispuhdistuma oli 67 % pienempi, munuaispuhdistuma 77 % pienempi, ja muu kuin

munuaispuhdistuma 50 % pienempi vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä henkilöillä verrattuna normaalin munuaistoiminnan omaaviin henkilöihin. Suurentuneeseen altistukseen ei kuitenkaan liittynyt siedettävyyden huononemista. Koska kliinistä kokemusta on vain rajallisesti, ibandronihapon käyttöä ei suositella vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Ibandronihapon farmakokinetiikkaa ei ole selvitetty loppuvaiheen munuaissairaudessa muutoin kuin hemodialyysin yhteydessä. Tällaisten potilaiden osalta ibandronihapon farmakokinetiikka on tuntematon, eikä ibandronihappoa näin ollen pidä käyttää.

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.

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 tämän potilasryhmän hoidossa ei ole tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirilla toksisia vaikutuksia, kuten merkkejä munuaisvaurioista, havaittiin vasta sellaisilla altistustasoilla, joita pidetään huomattavasti ihmisen suurinta altistusta suurempina. Näin ollen näiden tulosten klinisen merkityksen katsotaan olevan vähäinen.

Mutageenisuus/karsinogeenisuus

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

Lisääntymistoksisuus

Suoriin sikiötoksisiin tai teratogeenisiin vaikutuksiin viittaavia merkkejä ei havaittu, kun ibandronihappoa annettiin rotille ja kaniineille suun kautta. Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuuskokeissa ei nähty haitallisia vaikutuksia F1-sukupolven jälkeläisten kehityksessä, kun emorottia altistettiin annoksille, jotka vastasivat vähintään 35-kertaista annosta ihmisille käytettäviin annoksiin nähden. 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. Ibandronihapon haittavaikutukset rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuuskokeissa olivat samoja, joita on havaittu bisfosfonaattien lääkeaineluokalla yleensäkin. Tällaisia ovat hedelmöittyneiden munasolujen kiinnittymiskohtien väheneminen kohdun limakalvolla, häiriöt luonnollisessa synnytysprosessissa (dystokia) ja jälkeläisten sisäelinmuutosten lisääntyminen (munuaisallas-virtsanjohtinsyndrooma).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

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

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta (OPA/Al/PVC:Al läpipainopakkaus)
3 vuotta (PVC/PVDC:Al läpipainopakkaus).

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA/Al/PVC:Al-läpipainolevyt pahvikoteloissa.

Pakkauskoot:
1, 3, 7, 10 ja 14 tablettia.

PVC/PVDC:Al-läpipainopakkaukset pahvikoteloissa

Pakkauskoot:
1, 3, 7, 10 ja 14 tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

27938

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.12.2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.5.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.9.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ibandronate ratiopharm 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 150 mg ibandronatsyra (som natriummonohydratsalt av ibandronatsyra).

Hjälpämne med känd effekt: innehåller 163 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 14 mm. Tabletten är försedd med ingraveringen "I9BE" på den ena sidan och "150" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Ibandronate ratiopharm ska tas efter en natts fasta (på minst 6 timmar) och 1 timme före dagens första måltid eller dryck (förutom vanligt kranvatten) (se avsnitt 4.5) eller något annat oralt läkemedel eller kosttillskott (inklusive kalcium).

Om en dos missas ska patienten instrueras att ta sin tablett med ibandronatsyra på morgonen dagen efter att tabletten blivit ihågkommen, såvida inte nästa schemalagda dos är inom 7 dagar. Patienten ska sedan återgå till att ta sin dos en gång i månaden enligt det från början schemalagda datumet.

Om nästa schemalagda dos är inom 7 dagar ska patienten vänta tills sin nästa dos och sedan fortsätta ta en tablett en gång i månaden enligt sitt ursprungliga schema.

Patienten ska inte ta två tabletter inom samma vecka.

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

Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater mot osteoporos är inte fastställd. Behovet av fortsatt behandling bör utvärderas kontinuerligt baserat på en individuell nytta-risk-bedömning särskilt i fall där behandlingen pågått i 5 år eller mer.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mildt till måttligt nedsatt njurfunktion om kreatininclearance är ≥ 30 ml/min.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter (> 65 år)

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Ibandronate ratiopharm 150 mg tabletter för en pediatrisk population under 18 år. Ibandronatsyra har inte undersökts inom denna patientpopulation.

Administreringssätt

För oral användning.

Tabletten ska sväljas hel tillsammans med ett glas vatten (180–240 ml) medan patienten sitter eller står i upprätt läge. Vatten med en hög kalciumkoncentration ska inte användas. Om det finns misstanke om eventuella höga kalciumhalter i kranvattnet (s.k. hårt vatten), rekommenderas att buteljerat vatten med lågt mineralinnehåll används.

Patienten får inte ligga ner inom 1 timme efter intag av tabletten.

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

Patienten får inte tugga eller suga på tabletten på grund av risk för sår i munhåla/svalg.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Hypokalcemi

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

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.

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

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken (ONJ) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsintroduktionen hos patienter som fått ibandronatsyra för behandling av osteoporos (se avsnitt 4.8).

Start av behandling eller ny behandlingsomgång bör senareläggas hos patienter med oläkta öppna mjukdelslesioner i munnen.

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

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

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

Alla patienter bör uppmuntras att hålla god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och omedelbart rapportera eventuella orala symtom såsom 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 behandlingsuppehåll 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 lumske, 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 femurskafet. 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 lumske och varje patient med sådana symtom bör utredas för möjlig förekomst av inkomplett femurfraktur.

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

Kalciumsupplement, antacida och vissa orala läkemedel som innehåller multivalenta katjoner

Kalciumsupplement, antacida och vissa orala läkemedel som innehåller multivalenta katjoner (såsom aluminium, magnesium, järn) stör antagligen upptaget av ibandronatsyra. Därför ska patienterna inte ta några andra orala läkemedel under minst 6 timmar före och 1 timme efter sitt intag av tabletten med ibandronatsyra.

Acetylsalicylsyra och NSAID

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

H₂-antagonister och protonpumpshämmare

Av de över 1 500 patienter som ingick i studien BM 16549, vilken jämförde månatlig och daglig doseringsregim med ibandronatsyra, använde 14 % av patienterna histamin(H₂)-antagonister eller protonpumpshämmare efter ett år och 18 % av patienterna efter två år. Bland dessa patienter var incidensen av övre gastrointestinala biverkningar hos patienterna som behandlades med ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden jämförbar med den hos patienterna som behandlades med ibandronatsyra 2,5 mg dagligen.

Hos friska frivilliga män och postmenopausala kvinnor orsakade intravenöst ranitidin en ökad biotillgänglighet av ibandronatsyra på ca 20 %, vilket förmodligen berodde på en minskad intragastrisk surhetsgrad. Eftersom denna ökning dock är inom normalgränsen för ibandronatsyrans varierande

biotillgänglighet, anses ingen dosjustering vara nödvändig vid samtidig administrering med H₂-antagonister eller andra aktiva läkemedelssubstanser som ökar pH-värdet i magsäcken.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ibandronatsyra är endast avsett för postmenopausala kvinnor och får inte tas av kvinnor i fertil ålder. Det finns inte tillräckligt med data avseende 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 bröstmjölken. 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 rapporteras, 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). De vanligast rapporterade biverkningarna är artralgi och influensaliknande symtom. Dessa symtom är vanliga i samband med den första dosen, varar i allmänhet en kort tid, har en mild till måttlig intensitet, och upphör vanligtvis under fortsatt behandling, utan att någon medicinsk åtgärd behövs (se avsnitt "Influensaliknande syndrom").

Tabell över biverkningarna

I tabell 1 visas en komplett lista över kända biverkningar. Säkerhetsprofilen för oral behandling med ibandronatsyra 2,5 mg dagligen har utvärderats hos 1 251 patienter, vilka behandlades i 4 placebokontrollerade kliniska prövningar. Den stora majoriteten av patienterna kommer från den pivotala treåriga frakturstudien (MF4411).

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

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 som förekom hos postmenopausala kvinnor som fick ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden eller ibandronatsyra 2,5 mg dagligen i fas III-studierna BM 16549 och MF 4411 och erfarenheter efter godkännandet för försäljning.

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Immunsystemet		Astmaexacerbation	Överkänslighetsreaktion	Anafylaktisk reaktion/chock*†
Metabolism och näringsrubbnings		Hypokalcemi†		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel		
Ögon			Okulära inflammationer*†	
Magtarmkanalen*	Esofagit, gastrit, gastroesofageal refluxsjukdom, dyspepsi, diarré, buksmärta, illamående	Esofagit inkluderande esofagussår eller esofagusstriktur och dysfagi, kräkningar, flatulens	Duodenit	
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag		Angioödem, ansiktsödem, urtikaria	Stevens-Johnsons syndrom†, <i>erythema multiforme</i> †, bullös dermatit†
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta, muskelkramper, muskuloskeletal stelhet	Ryggsmärta	Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer†	Osteonekros i käken*†, osteonekros i den yttre hörselgången (klassbiverkning för bisfosfonater)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Influensaliknande sjukdom†	Utmattnings		

*Se ytterligare information nedan

†Identifierad efter godkännandet för försäljning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar i magtarmkanalen

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

Influensaliknande syndrom

Akutfasreaktioner eller symtom som myalgi, artralgi, feber, frossa, trötthet, illamående, minskad aptit eller skelettsmärta har rapporterats som influensaliknande sjukdom.

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. Baserat på tillgänglig kunskap om denna grupp av substanser, kan oral överdosering leda till gastrointestinala biverkningar (såsom upprörd mage, dyspepsi, esofagit, gastrit eller ulcus) eller hypokalcemi. Mjök eller antacida bör ges för att binda ibandronatsyra, och mot eventuella biverkningar ges symptomatisk behandling. 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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamiska effekter

Den farmakodynamiska verkningsmekanismen för ibandronatsyra är en hämning av benresorptionen. *In vivo* förhindrar ibandronatsyra experimentellt inducerad nedbrytning av benvävnad som orsakats av att

gonadfunktionen upphört, av retinoider, tumörer eller tumöreextrakt. Hos unga, snabbt växande råttor hämmas även den endogena benresorptionen, vilket leder till en ökad normal benmassa jämfört med icke-behandlade djur.

Djurmodeller bekräftar att ibandronatsyra är en potent hämmare av osteoklastisk aktivitet. Hos växande råttor fanns inga tecken på en försämrad benmineralisering ens i doser högre än 5 000 gånger de doser som krävs för osteoporosbehandling.

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

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

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

Klinisk effekt

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

Ibandronatsyra med doseringen 150 mg en gång i månaden

Benmineraltäthet (BMD)

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

Tabell 2:

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

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

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

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

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

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

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

Biokemiska markörer för benomsättning

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

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

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

Ibandronatsyra 2,5 mg dagligen

I den initiala, treåriga, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade frakturstudien (MF 4411) visades en statistiskt signifikant och medicinskt relevant minskning i incidensen av nya radiografiska morfometriska och kliniska vertebrala frakturer (tabell 3). I denna studie utvärderades oralt administrerad ibandronatsyra i doser på 2,5 mg dagligen och 20 mg ibandronatsyra i intermittenta doser som en explorativ doseringsregim. Ibandronatsyran intogs 60 minuter innan dagens första intag av mat eller dryck (fasteperiod efter dosering). Studien omfattade kvinnor i åldern 55 till 80 år som varit postmenopausala i minst 5 år och som hade en benmineraltäthet i ländkotpelaren på 2 till 5 standardavvikelser under det postmenopausala medelvärdet (T-score) i åtminstone en ryggkota [L1- L4], samt hade en till fyra tidigare vertebrala frakturer. Alla patienterna fick 500 mg kalcium och 400 IE D-vitamin dagligen. Effekten utvärderades hos 2 928 patienter. Ibandronatsyra 2,5 mg givet dagligen visade en statistiskt signifikant och medicinskt relevant minskning i incidensen av nya vertebrala frakturer. Behandlingen minskade förekomsten av nya radiografiskt konstaterade vertebrala frakturer med 62 % ($p = 0,0001$) under den 3 år långa studien. En relativ riskreduktion på 61 % observerades efter 2 år ($p = 0,0006$). Ingen statistiskt signifikant skillnad uppnåddes efter 1 års behandling ($p = 0,056$). Den frakturprebyggande effekten bevarades jämn under hela studietiden. Det fanns ingen indikation på att effekten skulle försvagas med tiden.

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

Tabell 3:

Resultat från den 3-åriga frakturstudien MF 4411 (% , 95 % konfidensintervall)

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

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

Tabell 4:

Resultat från den 3-åriga frakturstudien MF 4411 (% , 95 % konfidensintervall) för patienter med BMD T-score under -2,5 i ländkotpelaren vid behandlingsstart

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

I den totala patientpopulationen i studien MF 4411 observerades ingen reduktion av icke-vertebrala frakturer, men dagligt ibandronat visades tydligen ändå vara effektivt i en subgrupp av högriskpatienter (BMD T-score < -3,0 i lårbenshalsen) där man observerade en riskreduktion på 69 % för icke-vertebrala frakturer.

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

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

Biokemiska markörer på benomsättningen (såsom CTX i urinen och osteokalcin i serum) visade ett förväntat suppressionsmönster till premenopausala nivåer och nådde en maximal minskning inom en period på 3–6 månader.

En kliniskt betydelsefull reduktion på 50 % av de biokemiska markörerna för benresorption kunde observeras så tidigt som en månad efter påbörjad behandling med 2,5 mg ibandronatsyra.

Efter avbruten behandling sker en återgång till de patologiska nivåer av ökad benresorption som associeras till postmenopausal osteoporos innan behandling.

Den histologiska analysen av benbiopsier efter två och tre års behandling av postmenopausala kvinnor visade en normal benkvalitet och gav ingen indikation på någon defekt mineralisering.

Pediatrisk population (se avsnitt 4.2 och 5.2)

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

Ibandronatsyra absorberas snabbt ur den övre mag-tarmkanalen efter oral administrering och plasmakoncentrationerna ökar dosproportionellt upp till orala doser på 50 mg. I högre doser än denna ses mer än dosproportionella ökning. 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. Det sker ingen betydande minskning i biotillgängligheten förutsatt att ibandronatsyra intas 60 minuter före dagens första måltid. Både biotillgängligheten och tillväxten i bentäthet minskar då mat eller dryck intas mindre än 60 minuter efter intag av ibandronatsyra.

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

De beräknade halveringstiderna varierar stort, och generellt sett verkar den skenbara terminala halveringstiden vara inom intervallet 10 - 72 timmar. Eftersom de beräknade värdena till stor del är ett resultat av studietiden, val av dos och analyskänslighet, är det troligt att den sanna halveringstiden är

väsentligt längre, i likhet med andra bisfosfonater. Plasmanivåerna minskar 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 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 per patientgrupp

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 linjär i förhållande till kreatininclearance.

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mildt till måttligt nedsatt njurfunktion ($Cl_{cr} \geq 30$ ml/min), vilket visades i studien BM 16549 där majoriteten av patienterna hade mildt till måttligt nedsatt njurfunktion. Personer med gravt nedsatt njurfunktion ($Cl_{cr} \leq 30$ ml/min) som erhöll oralt administrerad ibandronatsyra 10 mg per dag i 21 dagar, uppvisade 2–3 gånger högre plasmakoncentrationer än personer med normal njurfunktion. Ibandronatsyrans totala clearance reducerades till 44 ml/min hos personer med gravt nedsatt njurfunktion. Efter intravenös administrering av en dos på 0,5 mg minskade totalt, renalt, och icke-renalt clearance med 67 %, 77 % respektive 50 % hos personer med allvarlig njursvikt, men det skedde ingen minskad tolerans i samband med den ökade exponeringen. På grund av begränsad klinisk erfarenhet rekommenderas inte ibandronatsyra till patienter med svår njursvikt (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Ibandronatsyrans farmakokinetik har inte utvärderats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion som hanteras med annat än hemodialys. Ibandronatsyrans farmakokinetik hos dessa patienter är inte känd och ibandronatsyra ska därför inte användas under dessa omständigheter.

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

Det finns inga farmakokinetiska uppgifter 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.

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).

Pediatrisk population (se avsnitt 4.2 och 5.1)

Det finns inga tillgängliga uppgifter avseende användning av ibandronatsyra inom denna patientpopulation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxiska effekter, t.ex. tecken på njurskada, sågs hos hundar endast vid exponeringsnivåer som var avsevärt högre än maximal klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför vara av liten klinisk relevans.

Mutagenitet/karcinogenitet:

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 oralt behandlade råttor och kaniner. Ingen negativ inverkan på utvecklingen av F₁-avkomman hos råttor kunde observeras vid en extrapolerad exponering om minst 35 gånger mänsklig exponering. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering bestod effekterna på fertiliteten av ökade preimplantationsförluster vid dosnivåer på ≥ 1 mg/kg/dag. I reproduktionsstudier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra antalet spermier vid doser på 0,3 och 1 mg/kg/dag och minskade fertiliteten hos hannar vid 1 mg/kg/dag och hos honor vid 1,2 mg/kg/dag. Ibandronatsyra har i reproduktionstoxikologiska studier på råttor visat sig ge de för gruppen bisfosfonater typiska biverkningarna. Dessa inkluderar ett minskat antal implantationsställen, försvårad naturlig förlossning (dystoki) och en ökning av viscerala variationer (uretärt njurbäckensyndrom).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

laktosmonohydrat
krospovidon (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:
1, 3, 7, 10 och 14 tabletter.

Blister av PVC/PVDC: Al i pappkartonger

Förpackningsstorlekar:
1, 3, 7, 10 och 14 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27938

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

23.9.2022