

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ibandronate Bluefish 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,7 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund bikonvex tablett med dimensionerna: 11,2 mm±0,1 mm i diameter.

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 administreringssätt

Dosering:

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

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

Om en dos missas ska patienten instrueras att ta en tablett ibandronat 150 mg på morgonen dagen efter tabletten blivit ihågkommen, såvida inte nästa schemalagda dos är inom 7 dagar. Patienten ska sedan återgå till att ta sin dos en gång i månaden enligt det från början schemalagda datumet.

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

Patienten ska inte ta två tabletter inom samma vecka.

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

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

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Äldre population (>65 år)

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Ibandronate Bluefish hos barn under 18 år. Ibandronate Bluefish har inte studerats hos den pediatriiska populationen (se avsnitt 5.1 och avsnitt 5.2).

Administreringssätt

För oral användning.

- Tabletten skall sväljas hel med ett glas vatten (180 – 240 ml) medan patienten sitter eller står i upprätt läge. Vatten med en hög kalciumkoncentration ska inte användas. Om det finns misstanke om eventuella höga kalciumhalter i kranvattnet (hårt vatten), rekommenderas att buteljerat vatten med lågt mineralinnehåll används.
- Patienten får inte ligga ner inom 1 timme efter att ha tagit Ibandronate Bluefish.
- Vatten är den enda dryck som får intas tillsammans med Ibandronate Bluefish.
- 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
- Abnormaliteter i esofagus som kan försena esofagustömning, såsom striktur eller akalasi.
- Oförmåga att stå eller sitta upprätt i minst 60 minuter.
- Hypokalcemi

4.4 Varningar och försiktighet

Magtarmkanalen

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

Biverkningar som esofagit, esofagal ulcus, esofagala erosioner i vissa fall allvarliga och som kräver sjukhusvård, i sällsynta fall med blödning eller följt av esofagusstriktur eller perforation har rapporterats hos patienter som får behandling med bisfosfonater oralt. Risken för allvarliga esofagusbiverkningar verkar vara större hos patienter som inte följer dosinstruktionen och/eller som fortsätter att ta orala bisfosfonater efter att symtom som tyder på esofagal irritation utvecklats. Patienterna ska visa särskild uppmärksamhet på och kunna följa doseringsinstruktionerna (se avsnitt 4.2).

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

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

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

Hypokalcemi

Existerande hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med Ibandronate Bluefish 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.

Nedsatt njurfunktion

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

Osteonekros i käken

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

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

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

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

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

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

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

Osteonekros i den yttre hörselgången

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

Atypiska femurfrakturer

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

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

Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller lumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption (se avsnitt 4.8).

Andra atypiska rörbensfrakturer

Andra atypiska rörbensfrakturer som t.ex. på armbågsbenet (ulna) eller skenbenet (tibia) har också rapporterats hos patienter som behandlats under lång tid. Liksom för atypiska femurfrakturer inträffar dessa frakturer efter minimalt eller inget trauma, och vissa patienter upplever smärta förefullbordad fraktur. Vid fraktur på armbågsbenet kan det vara förenat med upprepad belastning i samband med långvarig användning av gånghjälpmedel (se avsnitt 4.8).

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

Läkemedel-födoämnesinteraktion

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

Kalciumsupplement, antacida och vissa orala läkemedel som innehåller multivalenta katjoner

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

Interaktioner med andra läkemedel

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

Acetylsalicylsyra och NSAID

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

H₂-antagonister eller 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 150 mg ibandronatsyra en gång i månaden jämförbar med den hos de patienter som behandlades med ibandronatsyra 2,5 mg dagligen.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mot bakgrund av den farmakodynamiska och farmakokinetiska profilen och rapporterade biverkningar, förväntas att Ibandronate Bluefish har ingen eller 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, okulära inflammationer, (se stycket "Beskrivning av utvalda biverkningar" och avsnitt 4.4).

De vanligast rapporterade biverkningarna är artralgi och influensaliknande symtom. Dessa symtom är vanliga i samband med den första dosen, varar i allmänhet en kort tid, har en mild till måttlig intensitet, och upphör vanligtvis under fortsatt behandling, utan att någon medicinsk åtgärd behövs (se avsnitt "Influensaliknande sjukdom").

Biverkningar i tabellform

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

I en tvåårig studie på postmenopausala kvinnor med osteoporos (BM 16549) var den övergripande säkerhetsprofilen för ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden jämförbar med ibandronatsyra 2,5 mg

dagligen. Den totala andelen patienter som upplevde en biverkning var 22,7 % och 25,0 % för ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden efter 1 respektive 2 år. De flesta fallen ledde inte till att behandlingen avslutades.

Biverkningarna visas enligt MedDRAs klassificering av organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($>1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), 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 frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Mindre vanliga	Astmaexacerbation
	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner
	Mycket sällsynta	Anafylaktisk reaktion/chock*†
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Hypokalcemi†
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel
Ögon	Sällsynta	Okulära inflammationer*†
Magtarmkanalen*	Vanliga	Esofagit, gastrit, gastroesofageal refluxsjukdom, dyspepsi, diarré, buksmärtor, illamående
	Mindre vanliga	Esofagit inkluderande esofagussår eller esofagusstriktur och dysfagi, kräkningar, flatulens
	Sällsynta	Duodenit
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
	Sällsynta	Angioödem, ansiktsödem, urtikaria
	Mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bullös dermatit†

Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta, muskelkramper, muskuloskeletal stelhet
	Mindre vanliga	Ryggsmärta
	Sällsynta	Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer†
	Mycket sällsynta	Osteonekros i käken*† Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning) †.
	Ingen känd frekvens	Andra atypiska rörbensfrakturer än femurfrakturer
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Influensa-liknande sjukdom*
	Mindre vanliga	Trötthet

*Se ytterligare information nedan

†Identifierad efter godkännandet för försäljning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Influensaliknande sjukdom

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

Biverkningar i magtarmkanalen

Patienter med tidigare sjukdomar i mag-tarmkanalen 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-tarmbiverkningar med doseringsregimen 150 mg en gång i månaden jämfört med doseringsregimen 2,5 mg dagligen.

Osteonekros i käken

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

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer

Fastän patofysiologin är osäker, tyder belägg från epidemiologiska studier på en ökad risk för atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer vid långtidsbehandling med bisfosfonater mot postmenopausal osteoporos, i synnerhet vid användning i mer än tre till fem år. Den absoluta risken för atypiska subtrokantära och diafysära rörbensfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning) förblir väldigt låg.

Okulära inflammationer

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

Anafylaktisk reaktion/chock

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Ingen specifik information gällande överdosering med Ibandronate Bluefish finns tillgänglig.

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater

ATC-kod: M05-BA06

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Den farmakodynamiska verkningsmekanismen för ibandronatsyra är hämning av benresorptionen. *In vivo* förhindrar ibandronatsyra experimentellt inducerad nedbrytning av benvävnad som orsakats av att gonadfunktionen upphört, av retinoider, tumörer eller tumörextrakt. Hos unga (snabbt växande) råttor hämmas även den endogena benresorptionen vilket leder till en ökad normal benmassa jämfört med icke-behandlade djur.

Djurmodeller bekräftar att ibandronatsyra är en potent hämmare av osteoklastisk aktivitet. Hos växande råttor fanns inga tecken på en försämrad benmineralisering även i doser högre än 5000 gånger de doser som krävs för osteoporosbehandling.

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden

Benmineraltätheten (BMD)

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

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

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

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

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

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

93,4 % ($p < 0,001$) av patienterna som fick ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden och 78,4 % av patienterna som fick ibandronatsyra 2,5 mg dagligen en ökad eller oförändrad bentäthet i den totala höften jämfört med behandlingsstart.

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

Biokemiska markörer för benomsättning

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

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

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

Ibandronatsyra 2,5 mg dagligen

I den initiala, treåriga, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade frakturstudien (MF 4411) har en statistiskt signifikant och medicinskt relevant minskning i incidensen av nya radiografiska morfometriska och kliniska vertebrala frakturer visats (tabell 3). I denna studie utvärderades oralt administrerad ibandronatsyra om 2,5 mg dagligen och 20 mg i intermittenta doser som en explorativ doseringsregim. Ibandronatsyra intogs 60 minuter innan dagens första intag av mat eller dryck (fasteperiod efter dosering). Studien omfattade kvinnor i åldern 55 till 80 år som varit postmenopausala i minst 5 år och som hade en benmineraltäthet i ländkotpelaren på 2 till 5 standardavvikelse under det postmenopausala medelvärde (T-score) i åtminstone en ryggkota [L1-L4], samt hade en till fyra prevaletanta vertebrala frakturer.

Alla patienterna fick 500 mg kalcium och 400 IE D-vitamin dagligen. Effekten utvärderades hos 2928 patienter. Ibandronatsyra 2,5 mg givet dagligen visade en statistiskt signifikant och medicinskt relevant minskning i incidensen av nya vertebrala frakturer. Behandlingen minskade förekomsten av nya radiografiska vertebrala frakturer med 62 % ($p = 0,0001$) under den 3 år långa studien. En relativ riskreduktion på 61 % observerades efter 2 år ($p = 0,0006$). Ingen statistiskt signifikant skillnad uppnåddes efter 1 års behandling ($p = 0,056$). Den frakturförebyggande effekten var jämn under studietiden. Det fanns ingen indikation på att effekten försvagades med tiden.

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

Tabell 3: Resultat från 3 års frakturstudie MF 4411 (% , (95 % konfidensintervall))		
	Placebo (N=974)	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n = 977)
Relativ riskreduktion Nya morfometriska vertebrala frakturer		62 % (40,9; 75,1)

Incidens av nya morfometriska vertebrala frakturer	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Relativ riskreduktion av kliniska vertebrala frakturer		49 % (14,03; 69,49)
Incidens av kliniska vertebrala frakturer	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD – genomsnittlig förändring i ländkotpelaren efter 3 år jämfört med behandlingsstart	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD – genomsnittlig förändring över hela höftbenet efter 3 år jämfört med behandlingsstart	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

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

Tabell 4: Resultat från 3 års frakturstudie MF 4411 (% (95 % konfidensintervall)) för patienter med BMD T-score under -2,5 i ländkotpelaren vid behandlingsstart		
	Placebo (N=587)	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n = 575)
Relativ riskreduktion Nya morfometriska vertebrala frakturer		59 % (34,5; 74,3)
Incidens av nya morfometriska vertebrala frakturer	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Relativ riskreduktion av kliniska vertebrala frakturer		50 % (9,49; 71,91)
Incidens av kliniska vertebrala frakturer	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
BMD – genomsnittlig förändring i ländkotpelaren efter 3 år jämfört med behandlingsstart	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD – genomsnittlig förändring över hela höftbenet efter 3 år jämfört med behandlingsstart	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

I den totala patientpopulationen i studien MF4411 observerades ingen reduktion av icke-vertebrala frakturer, men dagligt ibandronatsyra visades 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 vid vertebrala och icke-vertebrala delar av skelettet.

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

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

period på 3-6 månader.

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

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

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

Pediatriska populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2)

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

Ibandronatsyra absorberas snabbt i den övre mag-tarmkanalen efter oral administrering och plasmakoncentrationerna ökar dosproportionellt upp till 50 mg oral dos. I högre doser än denna ses mer än dosproportionella ökningar. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 0,5 till 2 timmar (medianvärde 1 timme) vid fasta och den absoluta biotillgängligheten är omkring 0,6 %.

Absorptionsgraden minskar vid samtidigt intag av mat eller dryck (förutom vanligt vatten).

Biotillgängligheten reduceras med omkring 90 % när ibandronatsyra tas tillsammans med en standardiserad frukost jämfört med biotillgängligheten hos fastande personer. Det sker ingen betydande minskning i biotillgängligheten förutsatt att ibandronatsyra intas 60 minuter före dagens första måltid. Både biotillgängligheten och tillväxten i bentäthet minskar då mat eller dryck intas mindre än 60 minuter efter intag av ibandronatsyra

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Längden på de observerade halveringstiderna varierar, generellt verkar den skenbara terminala halveringstiden vara i intervallet 10-72 timmar. Eftersom de beräknade värdena till stor del är ett resultat av studietiden, val av dos och analyskänslighet är det troligt att den sanna halveringstiden är väsentligt längre, i likhet med andra bisfosfonater. Tidiga plasmanivåer minskar snabbt och når 10 % av toppnivån inom 3 och 8 timmar efter intravenös respektive oral administrering.

Ibandronatsyra har ett lågt totalt clearance med ett medelvärde på 84-160 ml/min. Renalt clearance (omkring 60 ml/min hos friska postmenopausala kvinnor) står för 50-60 % av totalt clearance och är relaterat till kreatininclearance. Skillnaden mellan synbart totalt clearance och renalt clearance anses reflektera benupptaget.

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

Farmakokinetiska förhållanden i speciella patientgrupper

Kön

Ibandronatsyras biotillgänglighet och farmakokinetik är likartad hos män och kvinnor.

Ras

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ibandronatsyras renala clearance är linjärt i relation till kreatininclearance hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion.

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

Personer med allvarlig njursvikt (Cl_{kr} mindre än 30 ml/min) som erhöll oralt administrerad ibandronatsyra 10 mg per dag i 21 dagar, uppvisade 2-3 gånger högre plasmakoncentrationer än personer med normal njurfunktion och ibandronatsyras totala clearance var 44 ml/min. Efter intravenös administrering av 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 avsnitt 4.4). Ibandronatsyras farmakokinetik har inte utvärderats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion som hanteras med annat än hemodialys. Ibandronatsyras farmakokinetik hos dessa patienter är inte känd och ibandronatsyra ska därför inte användas under dessa omständigheter.

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

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

Äldre (se avsnitt 4.2)

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

Pediatrisk population (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.1)

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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 direkt fosterskadande eller teratogena effekter efter oral administrering av ibandronatsyra till råtta och kanin. Ingen påverkan på utvecklingen av F₁-avkomman hos råttor kunde observeras vid en extrapolerad exponering om minst 35 gånger mänsklig exponering. I reproduktionsstudier på råtta med oral administrering bestod effekterna på fertiliteten av ökade preimplantationsförluster vid dosnivåer på 1 mg/kg/dag och högre. I reproduktionsstudier på råtta 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 råtta visats ge de för gruppen bisfosfonater typiska biverkningarna. Dessa inkluderar ett minskat antal implantationsställen, försvårad naturlig förlossning (dystoki) och en ökning av visceral variationer (uretärt njurbäckensyndrom).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Povidon
Mikrokristallin cellulosa
Pregelatiniserad stärkelse (majs)
Krospovidon
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Glyceroldibehenat

Tabletthölje:

Opadry OY-LS-28908 (Vit II) innehåller:
Hypromellos (E464)
Laktosmonohydrat
Titandioxid (E171)
Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ibandronate Bluefish 150 mg filmdragerade tabletter är förpackade i PA/Aluminium/PVC-Aluminium blisters (alu-alu blister) i kartonger innehållande 1 eller 3 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm
Sverige

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43901

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-06-10

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-06