

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ibandronate Bluefish 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg ibandronatsyra (som natriumibandronatmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,9 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund, bikonvex tablett med dimensionerna: 7,2 mm ± 0,1 mm i diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ibandronate Bluefish är indicerat till vuxna vid förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, skelettkomplikationer som kräver strålning eller kirurgi) hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Ibandronate Bluefish bör endast initieras av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Rekommenderad dos är en 50 mg filmdragerad tablett per dag.

Administreringssätt

För oral användning.

Ibandronate Bluefish tabletterna ska tas efter en natts fasta (på minst 6 timmar) och före dagens första måltid eller dryck. Läkemedel och kosttillskott (inklusive kalcium) ska likaledes undvikas före intag av Ibandronate Bluefish. Fastan ska fortsätta åtminstone 30 minuter efter tablettintaget. Vatten får intas när som helst under behandlingen med Ibandronate Bluefish (se avsnitt 4.5). 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.

- Tabletten ska sväljas hel med ett glas vatten (180-240 ml) medan patienten står eller sitter i upprätt läge.
- Patienten får inte ligga ner inom 60 minuter efter intag av Ibandronate Bluefish.
- Patienten får inte tugga, suga på eller krossa tabletten på grund av risk för sår i munhåla/svalg (orofaryngeal ulceration).
- Vatten är den enda dryck som får intas tillsammans med ibandronatsyra.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild njurfunktionsnedsättning ($CL_{kr} \geq 50$ och < 80 ml/min).

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

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

Äldre personer (>65 år)

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Ibandronate Bluefish hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Ingen data finns tillgänglig (se avsnitt 5.1 och avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen 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

Patienter med störningar av skelett- och mineralmetabolismen

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

Gastrointestinal irritation

Oralt administrerade bisfosfonater kan orsaka lokal irritation av den övre gastrointestinala slemhinnan. På grund av dessa eventuellt irriterande effekter och en risk för försämring av den underliggande sjukdomen ska försiktighet iakttas då Ibandronat 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 under behandlingen. 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.

Acetylsalisylsyra och NSAID-preparat

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

Njurfunktion

Kliniska studier har inte gett några belägg för att långtidsbehandling med Ibandronat Bluefish försämrar njurfunktionen. Dock rekommenderas att njurfunktion, serumkalcium-, fosfat- och magnesiumnivåer kontrolleras hos patienter som behandlas med Ibandronate Bluefish.

Sällsynta ärftliga problem

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

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

Patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater

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

Osteonekros i käken

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

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

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

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

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

Alla patienter bör uppmanas att hålla god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och omedelbart rapportera eventuella orala symtom såsom 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 ljumske, 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 ljumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur (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).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel-födoämnesinteraktioner

Produkter som innehåller kalcium eller andra multivalenta katjoner (såsom aluminium, magnesium, järn), inklusive mat och mjölk, påverkar troligen absorptionen av Ibandronate Bluefish-tabletter. Efter oral administrering måste därför intaget av sådana produkter, inklusive mat, undvikas under minst 30 minuter.

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

Interaktion 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 via renal utsöndring och genomgår ingen biotransformering.

H₂-antagonister eller andra läkemedel som ökar magsyrans pH

Hos friska frivilliga män och postmenopausala kvinnor orsakade intravenöst givet ranitidin en ökad biotillgänglighet av ibandronatsyra på ca 20 % (vilket är inom normalgränsen för ibandronatsyrans varierande biotillgänglighet), vilket förmodligen berodde på en minskad mängd magsyra. Dock är ingen dosjustering nödvändig vid samtidig administrering med H₂-antagonister eller andra läkemedel som ökar magsyrans pH.

Acetylsalisylsyra och NSAID-preparat

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

Aminoglykosider

Försiktighet tillrådes när bisfosfonater ges tillsammans med aminoglykosider, då båda substanserna kan ge långvarig sänkning av serumkalciumnivåerna. Man bör också vara uppmärksam på eventuell samtidig förekomst av hypomagnesemi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckligt med data avseende behandling av gravida kvinnor med ibandronatsyra. Studier på råttor visar på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. Ibandronate Bluefish ska därför inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om ibandronatsyra passerar över i bröstmjölken. Studier på lakterande råttor har påvisat låga nivåer av ibandronatsyra i mjölken efter intravenös administrering. Ibandronate Bluefish ska inte användas vid 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 ibandronatsyra 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 och okulär inflammation (se under "Beskrivning av utvalda biverkningar" och avsnitt 4.4). Behandlingen associerades oftast med en sänkning av kalciumhalten i blodet till under normal nivå (hypokalcemi), följt av dyspepsi.

Biverkningar i tabellform

I tabell 1 visas biverkningar från 2 pivotala fas III-prövningen (förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och benmetastaser: 286 patienter behandlade med ibandronatsyra 50 mg oral administrering), och från erfarenheter efter godkännandet för försäljning.

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 rapporterade vid oral administrering av ibandronatsyra

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Anemi			
Immunsystemet				Överkänslighet†, bronkospasm†, angioödem†	Astma-exacerbation

				anafylaktisk reaktion/ chock†**	
Metabolism och nutrition		Hypokalcemi†*			
Centrala och perifera nervsystemet		Parestesi, dysgeusi (smakrubbing)			
Ögon			Okulära inflammationer †**		
Mag-tarmkanalen	Esofagit, buksmärta, dyspepsi, illamående	Blödning, ulcus duodeni, gastrit, dysfagi, muntorrhet			
Hud och subkutan vävnad		Klåda		Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bullös dermatit†	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer†	Osteonekros i käken†** Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning) †.	Andra atypiska rörbensfrakturer än femurfrakturer
Njurar och urinvägar		Azotemi (uremi)			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Bröstsmärta, influensa-liknande sjukdom, sjukdomskänsla, ospecificerad smärta			
Undersökningar		Förhöjt parathormon			

**Se ytterligare information nedan.

†Identifierad efter godkännandet för försäljning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypokalcemi

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

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken 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 belegg 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

Specifik information gällande överdosering med Ibandronate Bluefish finns inte tillgänglig. Oral överdosering kan dock leda till biverkningar från den övre delen av mag-tarmkanalen såsom upprörd mage, halsbränna, esofagit, gastrit eller ulcus. Mjölk eller antacida bör ges för att binda Ibandronate Bluefish. På grund av risken för esofagusirritation bör kräkning inte framkallas och patienten bör bibehålla en upprätt ställning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

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

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

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

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

Primära effektmått

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

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

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

Tabell 2. Effektnesultat (bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)

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

Sekundära effektmått

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

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

	Placebo n=277	Ibandronatsyra 50 mg n=287	p-värde
Skelettsmärta*	0,20	-0,10	$p=0,001$
Analgetikaanvändning*	0,85	0,60	$p=0,019$

Livskvalitet*	-26,8	-8,3	p=0,032
Performance-status enligt WHO *	0,54	0,33	p=0,008
CTx i urinen**	10,95	-77,32	p=0,001

* Förändring i genomsnitt från baslinjen till sista utvärdering

** Medianförändring från baslinjen till sista utvärdering

Pediatrisk population (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2)

Säkerhet och effekt av ibandronatsyra hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ibandronatsyra absorberas snabbt i den övre mag-tarmkanalen efter oral administrering. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 0,5 till 2 timmar (median 1 timme) vid fasta och den absoluta biotillgängligheten är omkring 0,6 %. Absorptionsgraden minskar vid samtidigt intag av mat eller dryck (förutom vatten). Biotillgängligheten reduceras med omkring 90 % när ibandronatsyra tas tillsammans med en standardiserad frukost jämfört med biotillgängligheten vid fasta. Vid intag 30 minuter före en måltid är reduktionen av biotillgängligheten ungefär 30 %. Om ibandronatsyra tas 60 minuter före en måltid är reduktionen av biotillgängligheten marginell.

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

De observerade halveringstiderna varierar beroende på dos och analysens känslighet, men generellt verkar den skenbara terminala halveringstiden vara mellan 10 och 60 timmar. Plasmanivåerna minskar dock snabbt och når 10 % av den maximala nivån 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 skenbart totalt clearance och njurclearance anses återspegla benupptaget.

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

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Kön

Ibandronatsyrans biotillgänglighet och farmakokinetik är likartad hos män och kvinnor.

Ras

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Exponeringen av ibandronatsyra hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion är relaterad till kreatininclearance (CL_{kr}). Personer med gravt nedsatt njurfunktion ($CL_{kr} \leq 30$ 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 ($CL_{kr} \geq 80$ ml/min). Ibandronatsyrans totala clearance reducerades till 44 ml/min för personer med gravt nedsatt njurfunktion jämfört med 129 ml/min hos personer med normal njurfunktion. För patienter med mild njurfunktionsnedsättning ($CL_{kr} \geq 50$ och < 80 ml/min) behövs ingen dosanpassning. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning ($CL_{kr} \geq 30$ och < 50 ml/min) eller grav njurfunktionsnedsättning ($CL_{kr} < 30$ ml/min) rekommenderas dosanpassning (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

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

Äldre (se avsnitt 4.2)

I en multivariatanalys fann man att ålder 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 användningen av ibandronatsyra hos patienter under 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Mutagenicitet/karcinogenicitet:

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

Reproduktionstoxicitet:

Det fanns inga tecken på någon direkt fostertoxicitet eller teratogen effekt av ibandronatsyra hos intravenöst eller oralt behandlade råttor och kaniner. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering bestod effekterna på fertiliteten av ökade preimplantationsförluster vid dosnivåer på 1 mg/kg/dag och högre. I reproduktionsstudier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra antalet spermier vid doser på 0,3 och 1 mg/kg/dag och minskade fertiliteten hos hannar vid 1 mg/kg/dag och hos honor vid 1,2 mg/kg/dag. De biverkningar som sågs i reproduktionstoxikologiska studier på råttor var de som förväntades för denna läkemedelsgrupp (bisfosfonater). Dessa inkluderar ett minskat antal implantationsställen, försvårad naturlig förlossning

(dystoki), en ökning i visceral variationer (uretärt njurbäckensyndrom) och tandmissbildingar på F1-avkomman hos råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Povidon

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon

Pregelatiniserad stärkelse (majs)

Glyceroldibehenat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Tabletthölje:

Opadry OY-LS-28908(Vit II) innehåller:

Laktosmonohydrat

Makrogol

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ibandronate Bluefish 50 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i PA/Aluminium/PVC - Aluminium blister (Alu-Alu) blister, vilka finns i förpackningar på 28 eller 84 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

43900

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-04-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-06