

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Ibantalym 3 mg injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta med 3 ml lösning innehåller 3 mg ibandronatsyra (som 3,375 mg natriumibandronatmonohydrat).

Koncentrationen ibandronatsyra är 1 mg ibandronatsyra per ml injektionsvätska, lösning.

Hjälpämnen med känd effekt: Natrium (mindre än 1 mmol per dos).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning, pH 3,0-4,5 och osmolaritet 260-300 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ibantalym är indicerat för behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med en ökad risk för frakturer (se avsnitt 5.1).

En minskad risk för kotfrakturer har påvisats, medan effekt på höftfrakturer inte har fastställts.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos av Ibantalym är 3 mg givet som en intravenös injektion under 15-30 sekunder, var tredje månad.

Patienten måste få tillskott av kalcium och D-vitamin (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Om en dos missas ska injektionen ges så snart det är lämpligt. Därefter ska injektionerna schemaläggas var 3:e månad från datumet för den senaste injektionen.

Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater mot osteoporos har inte fastställts. Behovet av fortsatt behandling ska utvärderas kontinuerligt baserat på nyttan och de potentiella riskerna med ibandronatsyra för den enskilda patienten, i synnerhet efter 5 års användning eller mer.

Speciella populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion och med serumkreatinin lika med eller lägre än 200 µmol/l (2,3 mg/dl) eller med kreatininclearance (mätt eller uppskattat) lika med eller högre än 30 ml/min.

Injektion av Ibantalym rekommenderas inte till patienter vars serumkreatinin överstiger 200 µmol/l (2,3 mg/dl) eller som har ett kreatininclearance (mätt eller uppskattat) lägre än 30 ml/min på grund av begränsad tillgång till kliniska data från studier där sådana patienter har inkluderats (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Äldre populationen (>65 år)

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant indikation för ibandronatsyra till barn under 18 år, och ibandronatsyra har inte studerats hos den pediatrika populationen (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringssätt

För intravenös användning över 15-30 sekunder var tredje månad .

Strikt följsamhet till den intravenösa administreringsvägen krävs (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hypokalcemi

4.4 Varningar och försiktighet

Felaktig administrering

Försiktighet ska iakttas så att ibandronatsyra ges som en intra-arteriell eller paravenös injektion eftersom detta kan leda till vävnadsskada.

Hypokalcemi

Liksom andra bisfosfonater som administreras intravenöst kan ibandronatsyra orsaka en övergående minskning av serumkalciumvärdena.

Existerande hypokalcemi måste åtgärdas innan injektionsbehandling med ibandronatsyra inleds. Andra störningar i skelett- och mineralmetabolismen ska också behandlas effektivt innan injektionsbehandling med ibandronatsyra inleds.

Samtliga patienter måste få adekvat tillskott av kalcium och D-vitamin.

Anafylaktisk reaktion/chock

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

Adekvat medicinskt stöd och övervakningsmetoder ska finnas till hands vid administrering av ibandronatsyra intravenös injektion. Om anafylaktiska reaktioner eller andra allvarliga överkänslighetsreaktioner/allergiska reaktioner inträffar ska injektionen omedelbart avbrytas och lämplig behandling sättas in.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med åtföljande sjukdomar, eller som använder läkemedel med möjlig risk för njurbiverkningar ska enligt god medicinsk sed ses över regelbundet under behandling.

På grund av begränsad klinisk erfarenhet rekommenderas inte ibandronatsyra som injektion till patienter med ett serumkreatinin överstigande 200 µmol/l (2,3 mg/dl) eller med ett kreatininclearance lägre än 30 ml/min (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med försämrad hjärtfunktion

Hyperhydrering ska undvikas hos patienter med risk för hjärtsvikt.

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken, allmänt förknippat med tandextraktion och/eller lokal infektion (inklusive osteomyelit), har rapporterats hos cancerpatienter som huvudsakligen behandlats med intravenöst administrerade bisfosfonater. Många av dessa patienter behandlades även med kemoterapi och kortikosteroider. Osteonekros i käken har även rapporterats hos patienter med osteoporos som fått oral bisfosfonatbehandling.

En tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård ska övervägas innan behandling med bisfosfonater påbörjas hos patienter med samtidiga riskfaktorer (t.ex. cancer, kemoterapi, strålbehandling, kortikosteroider, dålig munhygien).

Under behandling med bisfosfonater ska dessa patienter om möjligt undvika invasiva tandingrepp. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under tiden de behandlas med bisfosfonater kan tandkirurgi försämra tillståndet. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga data tillgängliga som ger indikation om huruvida avbruten behandling med bisfosfonater minskar risken för osteonekros i käken. Klinisk värdering av behandlande läkare ska styra behandlingsplanen för varje patient baserat på risk-nyttabedömning för den enskilde patienten.

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 femurskäftet. 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.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per maximal enkeldos och är därför i princip ”natriumfritt

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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 från användning av ibandronatsyra i gravida kvinnor. Studier på råttor har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den möjliga risken hos människa är okänd. Ibandronatsyra ska inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om ibandronatsyra utsöndras i bröstmjölks. I studier på digivande råttor har låga nivåer av ibandronatsyra konstaterats i mjölken efter intravenös administrering. Ibandronatsyra ska inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av ibandronatsyra på människa. I reproduktionsstudier på råttor som behandlats oralt minskade ibandronatsyra fertiliteten. I studier på råttor som behandlats intravenöst 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 känen, 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.

Säkerhets för oral behandling med ibandronatsyra 2,5 mg dagligen utvärderades hos 1 251 patienter som behandlats i 4 placebokontrollerade kliniska studier. Den stora majoriteten av patienterna kommer från den pivotala treåriga frakturstudien (MF4411).

I den pivotala tvååriga studien på postmenopausala kvinnor med osteoporos (BM16550) visades den övergripande säkerheten med intravenös injektion av ibandronatsyra 3 mg var 3:e månad vara likvärdig med oral ibandronatsyra 2,5 mg dagligen. Den totala andelen patienter som upplevde en biverkning med ibandronatsyra 3 mg injektion var 3:e månad var 26,0 % och 28,6 % efter ett respektive två år.

I de flesta fall medförde biverkningar inte utsättning av behandling.

Biverkningar som prövarna ansåg ha ett orsakssamband med ibandronatsyra listas nedan efter organsystem.

Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$) och 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 3 mg som injektion var 3:e månad eller ibandronatsyra 2,5 mg dagligen i fas III-studierna BM16550 och MF4411 samt efter godkännande för försäljning.

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Immunsystemet		Astmaexacerbation	Överkänslighetsreaktion	Anafylaktisk reaktion/chock*†
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			
Ögon			Okulär inflammation*†	
Blodkärlet		Flebit/tromboflebit		
Magtarmkanalen	Gastrit, dyspepsi, diarré, buksmärta, illamående, förstoppning			
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag		Angioödem, ansiktssvullnad/ansiktsoödem, urtikaria	Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bullös dermatit†
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta, ryggsmärta	Skelettsmärta	Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer†	Osteonekros i käken*† Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning).
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Influensaliknande sjukdom	Reaktioner vid injektionsstället, asteni		

*Se ytterligare information nedan

†Identifierad efter godkännandet för försäljning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Influensaliknande sjukdom

Influensaliknande sjukdom innefattar händelser som akutfasreaktioner eller symtom som myalgi, artralgi, feber, frossa, trötthet, illamående, aptitlöshet och skelettsmärta.

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken har rapporterats hos patienter som behandlats med bisfosfonater. Majoriteten av fallen gäller cancerpatienter, men sådana fall har även rapporterats hos patienter som behandlats för osteoporos.

Osteonekros i käken förknippas i allmänhet med tandextraktion och/eller lokal infektion (inklusive osteomyelit). Cancerdiagnos, kemoterapi, strålbehandling, kortikosteroider och dålig munhygien bedöms också vara riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

Okulär inflammation

Okulära inflammationer som t.ex. 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Ingen specifik information gällande överdosering med ibandronatsyra finns tillgänglig.

Baserat på tillgänglig kunskap om denna grupp av substanser kan intravenös överdosering leda till hypokalcemi, hypofosfateri och hypomagnesemi. Kliniskt relevanta minskningar i serumnivåerna av kalcium, fosfor och magnesium ska korrigeras med intravenös administrering av kalciumglukonat, kalium- eller natriumfosfat respektive magnesiumsulfat.

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 specifikt hämmar osteoklasternas aktivitet utan att direkt påverka benbildningen. Nybildning av osteoklaster 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 hämning av benresorptionen. *In vivo* förhindrar ibandronatsyra experimentellt inducerad nedbrytning av benvävnad som orsakats av upphörd gonadfunktion, 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 daglig och intermittent (med långvariga doseringsfria intervall) långtidsbehandling av råttor, hundar och apor visade bildning av nytt ben av normal kvalitet och en bevarad eller ökad mekanisk styrka även med doser i det toxiska intervallet. Hos människa bekräftades effekten av både daglig och intermittent administrering av ibandronatsyra med ett doseringsfritt intervall på 9-10 veckor i en klinisk prövning (MF4411) 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 (t.ex. deoxipyridinolin och tvärbundna N-telopeptider av typ I-kollagen (NTX)) i urinen.

Både dagliga, intermittenta (med ett doseringsfritt intervall på 9-10 veckor per kvartal) orala doser liksom intravenösa doser av ibandronatsyra hos postmenopausala kvinnor medförde biokemiska förändringar som tyder på en dosberoende hämning av benresorptionen.

Intravenös injektion av ibandronatsyra minskade serumnivåerna av C-telopeptid i alfakedjan av typ I-kollagen (CTX) inom 3-7 dagar efter behandlingsstart och minskade osteokalcinnivåerna inom 3 månader.

Efter avslutad behandling sker det en återgång till de patologiska värden av förhöjd benresorption som associeras till postmenopausal osteoporos före behandling.

Den histologiska analysen av benbiopsier efter två och tre års behandling av postmenopausala kvinnor med orala doser av ibandronatsyra 2,5 mg dagligen och intermittenta intravenösa doser på upp till 1 mg var 3:e månad visade normal benkvalitet och inga tecken på defekt mineralisering. En förväntad minskning i benomsättningen, en normal benkvalitet och frånvaro av defekt mineralisering sågs även efter 2 års behandling med injektion av 3 mg ibandronatsyra.

Klinisk effekt och säkerhet

Oberoende riskfaktorer som till exempel lågt BMD, ålder, tidigare frakturer, familjeanamnes på frakturer, hög benomsättning och lågt kroppsmasseindex (BMI) ska övervägas för att identifiera kvinnor med en förhöjd risk för osteoporosiska frakturer.

Injektion av ibandronatsyra 3 mg var 3:e månad

Benmineraltäthet (BMD)

Ibandronatsyra 3 mg givet som intravenös injektion var 3:e månad visades vara minst lika effektivt som oralt administrerad ibandronatsyra 2,5 mg dagligen i en tvåårig, randomiserad, dubbelblind, multicenter-, non-inferiority-studie (BM16550) på postmenopausala kvinnor (1 386 kvinnor i åldern 55-80 år) med osteoporos (BMD T-score under -2,5 standardavvikelser vid behandlingsstart. Detta visades både i den primära analysen efter ett år och i den bekräftande analysen av resultatet efter två års behandling (tabell 2).

Den primära analysen av data från studien BM16550 efter ett år och den bekräftande analysen efter två år visade att injektion med 3 mg var 3:e månad var jämförbar med 2,5 mg daglig oral dosering vad gäller den genomsnittliga ökningen i bentäthet i ländkotpelare, total höft, lårbenshals och trokanter (tabell 2).

Tabell 2: Genomsnittlig relativ ändring av BMD i ländkotpelare, total höft, lårbenshals och trokanter jämfört med behandlingsstart efter ett års (primär analys) och två års behandling (per protokollpopulation) i studien BM16550.

	Ettårsdata från studien BM16550		Tvåårsdata från studien BM16550	
Genomsnittlig relativ förändring från behandlingsstart % [95 % KI]	Ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (N=377)	Ibandronatsyra 3 mg injektion var 3:e månad (N=365)	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (N=334)	Ibandronatsyra 3 mg injektion var 3:e månad (N=334)
BMD i ländkotpelaren L2-L4	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
BMD i total höft	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]

BMD i lårbenshalsen	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
BMD i trokanter	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

I en prospektivt planerad analys har dessutom ibandronatsyra 3 mg som injektion var 3:e månad visats vara överlägset oralt administrerad ibandronatsyra 2,5 mg dagligen avseende ökad bentäthet i ländkotpelaren efter ett år, $p < 0,001$, samt efter två år, $p < 0,001$.

Efter ett års behandling hade 92,1 % av patienterna som fick 3 mg var 3:e månad som injektion ökad eller bibehållen bentäthet i ländkotpelaren (dvs. svarade på behandlingen) jämfört med 84,9 % av patienterna som fick 2,5 mg dagligen oralt ($p = 0,002$). Efter två års behandling hade 92,8 % av patienterna som 3 mg som injektion och 84,7 % av patienterna som fick 2,5 mg som oral behandling en ökad eller bibehållen bentäthet i ländkotpelaren ($p = 0,001$).

Beträffande bentätheten i total höft svarade 82,3 % av patienterna som fick 3 mg injektion var 3:e månad på behandlingen efter ett år, jämfört med 75,1 % av patienterna som fick 2,5 mg dagligen oralt ($p = 0,02$). Efter två års behandling hade 85,6 % av patienterna som 3 mg som injektion och 77,0 % av patienterna som fick 2,5 mg som oral behandling en ökad eller oförändrad BMD i total höft ($p = 0,004$).

Andelen patienter som hade en ökad eller oförändrad bentäthet efter ett år både i ländkotpelaren och i total höft var 76,2 % i gruppen som fick 3 mg injektioner var 3:e månad och 67,2 % i gruppen som fick 2,5 mg dagligen oralt ($p = 0,007$). Efter 2 års behandling uppfyllde 80,1 % av patienterna dessa kriterier i gruppen som fick 3 mg injektioner var 3:e månad och 68,8 % av patienterna i gruppen som fick 2,5 mg dagligen oralt ($p = 0,001$).

Biokemiska markörer för benomsättning

Kliniskt betydelsefulla minskningar av CTX-nivåerna i serum observerades vid alla analystillfällen. Vid 12 månader var median relativ förändring från behandlingsstart -58,6 % för behandling med 3 mg som intravenös injektion var 3:e månad och -62,6 % för behandling med 2,5 mg oralt dagligen. Dessutom konstaterades att 64,8 % av patienterna som fick 3 mg som injektion var 3:e månad svarade på behandling (definierat som en minskning ≥ 50 % från behandlingsstart), jämfört med 64,9 % av patienterna som fick 2,5 mg dagligen oralt. Minskningen av CTX i serum bibehölls under de två åren och mer än hälften av patienterna svarade på behandlingen i båda behandlingsgrupperna.

Baserat på resultaten i studien BM16550 förväntas ibandronatsyra 3 mg givet som intravenös injektion var 3:e månad vara minst lika effektivt för att förebygga frakturer som oral behandling med ibandronatsyra 2,5 mg dagligen.

Ibandronatsyra, tabletter 2,5 mg dagligen

I den initiala treåriga, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade frakturstudien (MF4411), visades en statistiskt signifikant och medicinskt relevant minskning i incidensen av nya radiografiska morfometriska och kliniska kotfrakturer (tabell 3). I denna studie utvärderades oralt administrerad ibandronatsyra om 2,5 mg dagligen och 20 mg i intermittenta doser som en explorativ behandlingsregim. 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 BMD i ländkotpelaren på -2 till -5 standardavvikelser under det postmenopausala medelvärde (T-score) i åtminstone en ryggkota [L1–L4], samt hade haft en till fyra prevalenta kotfrakturer. Samtliga patienter 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 kotfrakturer. Denna behandlingsregim minskade förekomsten av nya radiografiska kotfrakturer 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 kotfrakturer reducerades signifikant med 49 % efter 3 år ($p = 0,011$). Den starka effekten på kotfrakturer reflekterades dessutom av en statistiskt signifikant minskning av längdförlust jämfört med placebo ($p < 0,0001$).

Tabell 3: Resultat från den treåriga frakturstudien MF4411 (% , 95 % KI)

	Placebo (N=974)	ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (N=977)
Relative riskreduktion Nya morfometriska kotfrakturer		62 % (40,9, 75,1)
Incidens av nya morfometriska kotfrakturer	9,56 % (7,5, 11,7)	4,68 % (3,2, 6,2)
Relativ riskreduktion av kliniska kotfrakturer		49% (14,03, 69,49)
Incidens av kliniska kotfrakturer	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
BMD – genomsnittlig förändring i ländkotpelarna efter 3 år jämfört med behandlingsstart	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)
BMD - genomsnittlig förändring i total höft 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 (tabell 4). Den minskade risken för kotfrakturer stämde väl överens med den som erhöles i den totala populationen.

Tabell 4: Resultat från den treåriga frakturstudien MF4411 (% , 95 % KI) för patienter med BMD T-score under -2,5 i ländkotpelaren vid behandlingsstart.

	Placebo (N=587)	Ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (N=575)
Relative riskreduktion Nya morfometriska kotfrakturer		59 % (34,5, 74,3)
Incidens av nya morfometriska kotfrakturer	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)
Relativ riskreduktion av kliniska kotfrakturer		50 % (9,49, 71,91)
Incidens av kliniska kotfrakturer	6,97 % (4,67, 9,27)	3,57 % (1,89, 5,24)
BMD – genomsnittlig förändring i ländkotpelarna efter 3 år jämfört med behandlingsstart	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)
BMD - genomsnittlig förändring i total höft 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 med högriskpatienter (BMD T-score < -3,0 i lårbenshalsen) där man observerade en riskreduktion på 69 % för icke-vertebrala frakturer.

Daglig oral behandling med ibandronatsyra 2,5 mg tabletter 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 vid behandlingsstart. Ökningarna i höft jämfört med vid behandlingsstart var 2,8 % i lårbenshals, 3,4 % i total höft och 3,4 % och 5,5 % i trokanter.

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 vid användning av 2,5 mg ibandronatsyra dagligen.

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.

Pediatrisk population (se avsnitt 4.2 och 5.2)

Ibandronatsyra har inte 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 faktiska plasmakoncentrationerna, vilket har visats i flera studier på djur och människa.

Plasmakoncentrationer av ibandronatsyra ökar dosproportionellt efter intravenös administrering av 0,5 mg till 6 mg.

Absorption

Ej tillämpligt

Distribution

Efter initial systemisk exponering 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. Proteinbindningsgraden är cirka 85-87 % (fastställt *in vitro* vid terapeutiska koncentrationer) vilket innebär att risken för interaktioner med andra läkemedel på grund av bortträngning är låg.

Metabolism

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

Eliminering

Ibandronatsyra avlägsnas från cirkulationen genom benabsorption (uppskattas till 40-50 % hos postmenopausala kvinnor) och återstoden elimineras oförändrat via njurarna.

Längden på de observerade halveringstiderna varierar, generellt är den skenbara terminala halveringstiden mellan 10–72 timmar. Eftersom de beräknade värdena till stor del är en funktion av studietidens längd, använd dos och analysmetodens känslighet är den sanna terminala halveringstiden sannolikt väsentligt längre, liksom för andra bisfosfonater. Tidiga plasmanivåer faller snabbt och når 10 % av toppnivå 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 (runt 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 njurclearance anses reflektera benupptaget.

Utsöndringsvägarna verkar heller inte inkludera några kända syra- eller bastransportsystem som involverar utsöndringen av andra aktiva substanser (se avsnitt 4.5). Dessutom inhiberar inte ibandronatsyra de viktigaste humana P450-isoenzymerna och inducerar inte det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor.

Farmakokinetik i särskilda kliniska situationer

Kön

Ibandronatsyras farmakokinetik är likartad hos män och kvinnor.

Ras

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Renalt clearance av ibandronatsyra hos patienter med olika grader av njurfunktionsnedsättning har ett linjärt samband med kreatininclearance (CrCl).

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrig till måttlig njurfunktionsnedsättning (CrCl lika med eller över 30 ml/min).

Personer med allvarlig njursvikt (CrCl mindre än 30 ml/min) som fick 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 ibandronatsyra 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 njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4). Ibandronatsyras farmakokinetik hos patienter med terminal njursvikt ("end-stage renal disease") har endast utvärderats hos ett fåtal patienter vilka behandlades med hemodialys, och därför är ibandronatsyras farmakokinetik hos patienter som inte står på hemodialys okänd. På grund av begränsade tillgängliga data bör inte ibandronatsyra användas hos patienter med terminal njursvikt.

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 patienter (se avsnitt 4.2)

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

Pediatrisk population (se avsnitt 4.2)

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 klinisk exponering.

Mutagenitet/Karcinogenitet:

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

Reproduktionstoxicitet:

Inga specifika studier för dosering var 3:e månad har utförts. I studier med daglig intravenös behandling sågs inga tecken på direkta fostertoxiska eller teratogena effekter av ibandronatsyra på råttor och kanin. Ökning av kroppsvikten hos F₁-avkomman hos råttor minskade. I reproduktionsstudier med på råttor 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. Övriga biverkningar av ibandronatsyra i reproduktionstoxikologiska studier på råttor var de som förväntades med denna läkemedelsgrupp (bisfonder). De omfattar ett minskat antal implantationsställen, försvårad naturlig förlossning (dystoki) och en ökning i visceral variationer (uretärt njurbäckensyndrom).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Ättiksyra
Natriumacetat-trihydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

Detta läkemedel ska användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta (5 ml) av färglöst typ I-glas med ett grått hårt spetslock av plast (styrengummi), en kolvstång av polypropen och en kolvpropp av klorbutylgummi innehållande 3 ml injektionsvätska, lösning.

Förpackningar med 1 förfylld spruta och 1 injektionsnål eller 4 förfyllda sprutor och 4 injektionsnålar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

När läkemedlet administreras i en befintlig intravenös kateter ska endast isoton koksaltlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning användas som infusionsvätska. Detta gäller även lösningar som används för att skölja ur ”butterfly”-nålar och andra sorters katetrar.

Ej använd injektionsvätska, lösning, spruta och injektionsnål ska kasseras enligt gällande anvisningar. Utsläpp av läkemedel i miljön ska minimeras.

Följande punkter avseende användning och kassering av sprutor och andra stickande medicinska föremål ska följas noggrant:

- Nålar och sprutor ska aldrig återanvändas.
- Placera alla nålar och sprutor i en behållare för stickande/skärande avfall (sticksäker behållare).
- Förvara behållaren utom räckhåll för barn.
- Undvik att kasta använda behållare bland hushållsavfall.
- Kassera full behållare i enlighet med gällande föreskrifter eller vårdgivarens anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan Hospital AS
Sørkedalsveien 10 B
NO-0369 Oslo
Norge

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

46884

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2013-04-11

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2016-04-07