

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ibandronic Acid Accord 2 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Ibandronic Acid Accord 6 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med 2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
innehåller 2 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat)

En injektionsflaska med 6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
innehåller 6 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, färglös lösning

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ibandronatsyra är indicerat till vuxna för:

- Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, skelettkomplikationer som kräver strålning eller kirurgi) hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser
- Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi med eller utan metastaser.

4.2 Dosering och administreringssätt

Patienter behandlade med ibandronatsyra ska ges bipacksedeln och patientkortet.

Behandling med ibandronatsyra ska endast initieras av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser ("metastasorsakade skelettskador")

Den rekommenderade dosen vid metastasorsakade skelettskador hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser är 6 mg givet intravenöst var 3:e till 4:e vecka. Dosen ska ges som en infusion under åtminstone 15 minuter.

En kortare infusionstid (dvs. 15 minuter) ska bara användas till patienter med normal njurfunktion eller milt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data för användning av en kortare infusionstid hos patienter med kreatininclearance mindre än 50 ml/min. Förskrivare bör ta hänsyn till avsnittet *Patienter med nedsatt njurfunktion* nedan för att få doserings- och administreringsrekommendationer för denna patientgrupp.

Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi

Före behandling med ibandronatsyra ska patienten rehydreras adekvat med 9 mg/ml

(0,9 %) natriumkloridlösning. Hyperkalcemins svårighetsgrad såväl som tumörtyp ska tas i beaktande. Patienter med osteolytiska benmetastaser kräver i allmänhet lägre doser än patienter med humoral hyperkalcemi. Hos de flesta patienter med allvarlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium* ≥ 3 mmol/l eller ≥ 12 mg/dl) är en engångsdos på 4 mg tillräcklig. Hos patienter med måttlig hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium < 3 mmol/l eller < 12 mg/dl) är 2 mg en effektiv dos. Den högsta dosen som användes i kliniska prövningar var 6 mg men denna dos ger inga ytterligare fördelar vad gäller effekt.

*Notera att koncentrationerna av albuminkorrigerat serumkalcium beräknas enligt följande:

Albuminkorrigerat serumkalcium (mmol/l)	=	serumkalcium (mmol/l) - [0,02 x albumin (g/l)] + 0,8
Eller		
Albuminkorrigerat serumkalcium (mg/dl)	=	serumkalcium (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumin (g/dl)]
För att konvertera albuminkorrigerat serumkalcium i mmol/l till mg/dl multiplicera med 4.		

Vanligtvis kan en förhöjd serumkalciumnivå sänkas till normal nivå inom 7 dagar. Mediantiden till återfall (förnyad ökning av serumalbuminkorrigerat serumkalcium mer än 3 mmol/l) var 18-19 dagar med doser på 2 mg och 4 mg. Mediantiden till återfall var 26 dagar med en dos på 6 mg.

Ett begränsat antal patienter (50 patienter) har fått en andra infusion för hyperkalcemi. Upprepad behandling kan övervägas vid recidiverande hyperkalcemi eller vid otillräcklig effekt. Ibandronatsyra koncentrat till infusionsvätska, lösning ska administreras som en intravenös infusion under 2 timmar.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt 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) bör följande doseringsrekommendationer följas vid förebyggande behandling av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser (se avsnitt 5.2):

Kreatininclearance (ml/min)	Dos	Infusionsvolym ¹ och tid ²
≥ 50 $Cl_{kr} < 80$	6 mg (6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	100 ml på 15 minuter
≥ 30 $Cl_{kr} < 50$	4 mg (4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning)	500 ml på 1 timme
< 30		500 ml på 1 timme

	2 mg (2 ml koncentrat till infusio nsvätska, lösning)	
--	---	--

¹ 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning

² Administrering var 3:e till 4:e vecka

En infusionstid på 15 minuter har inte studerats hos cancerpatienter med $CL_{kr} < 50$ ml/min.

Äldre personer (> 65 år)

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av ibandronatsyra hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1 och avsnitt 5.2).

Administreringssätt

För intravenös administrering.

Innehållet i injektionsflaskan ska användas enligt följande:

- Förebyggande av skelettrelaterade händelser – löses i 100 ml isoton natriumkloridlösning eller 100 ml 5 % glukoslösning och infunderas under minst 15 minuter. Se även doseringsavsnittet ovan för patienter med nedsatt njurfunktion.
- Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi – löses i 500 ml isoton natriumkloridlösning eller 500 ml 5 % glukoslösning och infunderas under 2 timmar.

Endast för engångsbruk. Endast klar lösning utan partiklar ska användas.

Ibandronatsyrakoncentrat till infusionsvätska, lösning ska ges som intravenös infusion. Försiktighet måste iakttas så att ibandronatsyra koncentrat till infusionsvätska, lösning inte administreras intravenöst, via intraarteriell eller extravasal administrering av beredningar eftersom detta kan leda till vävnadsskador.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- 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 av metastasorsakade skelettskador med ibandronatsyra påbörjas.

Det är viktigt att alla patienter har ett tillräckligt intag av kalcium och vitamin D. Patienter bör få tillägg av kalcium och/eller D-vitamin om kostintaget är otillräckligt.

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

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken har i mycket sällsynta fall rapporterats efter godkännande försäljning hos patienter som behandlats med ibandronatsyra för onkologiska indikationer (se avsnitt 4.8).

Start av en ny behandlingskur ska skjutas upp hos patienter med oläkta öppna mjukvävnadslesioner i munnen.

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

Följande riskfaktorer ska beaktas vid utvärdering av en patients risk att utveckla osteonekros i käken:

- Potens hos det läkemedel som hämmar benresorption (större risk vid mycket potenta läkemedel), administreringssätt (större risk vid parenteral administrering) och kumulativ dos av benresorptionsbehandling
- Cancer, samtidiga sjukdomar (t ex anemi, koagulopati, infektion), rökning

- Samtidiga behandlingar: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling mot huvud och hals
- Dålig munhygien, parodontal sjukdom, dåligt sittande proteser, anamnes på tandsjukdom, invasiva tandingrepp, t ex tandextraktioner.

Alla patienter ska uppmanas att hålla en god munhygien, regelbundet gå på tandläkarkontroller och omedelbart rapportera alla orala symtom som t ex tandrörlighet, smärta eller svullnad, eller icke-läkande sår eller utsöndringar under behandling med ibandronatsyra. Under behandling ska invasiva tandingrepp utföras först efter noggrant övervägande och undvikas i nära anslutning till administrering av ibandronatsyra.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar osteonekros i käken ska tas fram i nära samarbete mellan behandlande läkare och tandläkare eller oralkirurg med expertkunskap om osteonekros i käken. Tillfälligt avbrott av behandlingen med ibandronatsyra bör övervägas tills tillståndet försvinner och bidragande riskfaktorer om möjligt är begränsade.

Osteonekros i yttre hörselgången

Osteonekros i yttre hörselgången har rapporterats med bisfosfonater, i huvudsak i samband med långtidsbehandling. Eventuella riskfaktorer för osteonekros i yttre hörselgången inkluderar steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer som infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången ska övervägas hos patienter som får behandling med bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom inklusive kroniska öroninfektioner.

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som 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.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Kliniska studier har inte gett några belägg för att långtidsbehandling med ibandronatsyra försämrar njurfunktionen. Dock rekommenderas att njurfunktion, serumkalций, fosfat och magnesiumnivåer kontrolleras hos patienter som behandlas med ibandronatsyra (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Då kliniska data saknas kan dosrekommendationer ej ges för patienter med allvarlig leverinsufficiens (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt hjärtfunktion

Övervätskning bör undvikas hos patienter med risk för hjärtsvikt.

Patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater

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

Hjälpämnen med känd effekt

Denna medicinska produkt innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska. dvs. 'i stort sett natriumfri'.

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 inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor (se avsnitt 5.2). Ibandronatsyra elimineras enbart genom renal utsöndring och genomgår ingen biotransformering.

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 råtta har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. Ibandronatsyra ska därför inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om ibandronatsyra passerar över i bröstmjolk. Studier på lakterande råttor har visat på låga nivåer av ibandronatsyra i mjölken efter intravenös administrering. Ibandronatsyra ska inte användas vid amning.

Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av ibandronatsyra på människa. I reproduktionsstudier på råtta med oral administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten. I studier på råtta 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).

Behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi är oftast associerad med en förhöjning av kroppstemperaturen. En sänkning av serumkalciumnivån under normal nivå (hyperkalcemi) rapporteras mer sällan. I de flesta fall krävs ingen specifik behandling och symtomen avtar efter några timmar/dagar.

Vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och benmetastaser associerades behandlingen oftast med asteni följt av förhöjd kroppstemperatur och huvudvärk.

Biverkningar i tabellform

I tabell 1 visas biverkningar från den pivotala fas III-prövningen (behandling av tumörinducerad hyperkalcemi: 311 patienter behandlade med ibandronatsyra 2 mg eller 4 mg;

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och benmetastaser: 152 patienter behandlade med ibandronatsyra 6 mg), 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), 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 intravenös administrering av ibandronatsyra

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Infektion	Cystit, vaginit, oral candida-infektion			
Neoplasier; benigna, maligna			Benign hudneoplasma			

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
och ospecificerade						
Blodet och lymfsystemet			Anemi, blodtrycksstörning			
Immunsystemet					Överkänslighet [†] , bronkospasm [†] , angioödem [†] , anafylaktisk reaktion/chock ^{†**}	Astmaexacerbation
Endokrina systemet		Parathormon-störning				
Metabolism och nutrition		Hypokalcemi ^{**}	Hypofosfatemi			
Psykiska störningar			Sömnrubbningar, oro,			

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			känslomässig instabilitet			
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel, dysgeusi (smakrubbning)	Cerebrovaskulär sjukdom, nervrotsskada, amnesi, migrän, neuralgi, hypertoni, hyperestesi, parestesi runt munnen, onormal luktförnimmelse			
Ögon		Katarakt		Okulära inflammationer ^{†**}		
Öron och balansorgan			Dövhet			
Hjärtat						

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		Grenblock	Myokardieell ischemi, kardiovaskulär sjukdom, palpitationer			
Andningsvägar, bröstkorget och mediastinum		Faryngit	Lungödem, väsande andningsljud (stridor)			
Magtarmkanalen		Diarré, kräkningar, dyspepsi, gastrit, ointestinal smärta, tandpåverkan	Gastroenterit, gastrit, munsår, dysfagi, kejlit			
Lever och gallvägar			Gallsten (kolelittiasis)			
			Utslag, alopeci		Stevens-Johnsons	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad		Hudpåverkan, ekkymos			syndrom [†] , erythema multiforme [†] , bullös dermatit [†]	
Muskuloskeletalsystemet och bindväv		Artros, myalgia, artralgi, ledbesvär, skelettsmärta		Atypiska subtrochantära och diafysära femurfrakturer [†]	Osteonekros i käken ^{†**} , Osteonekros i yttre hörselgången (bisfosfonatbiverkning) [†]	
Njurar och urinvägar			Urinretention, renal cysta			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Smärta i bäckenet			

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Pyrexia, influensa liknande sjukdom [*] , perifert ödem, asteni, överdriven törst	Hypotermi			
Undersökningar		Förhöjt gamma-GT, förhöjt kreatinin	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, viktnedgång			
Skador och förgiftnings- och behandlingskomplikationer			Skada, smärta vid injektionsstället			

^{**} 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.

Influensaliknande sjukdom

Ett influensaliknande syndrom med feber, frossbrytningar, skelett-och/eller muskelvärksliknande smärta har inträffat. Vanligtvis krävdes ingen särskild behandling och symtomen avtog efter några timmar/dagar.

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken har främst rapporterats hos cancerpatienter behandlade med läkemedel som hämmar benresorption, t ex ibandronatsyra (se avsnitt 4.4). Fall av osteonekros i käken har rapporterats efter godkännande för försäljning av ibandronatsyra.

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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

För närvarande finns ingen erfarenhet av akut förgiftning med ibandronatsyra koncentrat till infusionsvätska, lösning. Eftersom både njurar och lever befanns vara målorgan i prekliniska toxicitetsstudier med höga doser, bör njur- och leverfunktion övervakas. Kliniskt relevant hypokalcemi bör korrigeras genom intravenös administrering av kalciumglukonat.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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 ^{45}Ca och genom frisättning av radioaktivt märkt tetracyklin 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 vid behandling av tumör-inducerad hyperkalcemi

Kliniska studier på hyperkalcemi vid malignitet har visat att ibandronatsyras inhibitoriska effekt på tumörinducerad osteolys, och i synnerhet på tumörinducerad hyperkalcemi, karakteriseras av en minskning av serumkalcium och kalciumutsöndring i urinen.

I det dosområde som rekommenderas vid behandling har följande svarsfrekvenser, med respektive konfidensintervall, visats i kliniska provningar i patienter med initialt albuminkorrigerat serumkalcium ≥ 3 mmol/l efter adekvat rehydrering.

Dos av ibandronatsyra	% av patienter som svarar	90 % konfidensintervall
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Mediantiden för att uppnå normokalcemi hos dessa patienter med dessa doser var 4 till 7 dagar. Mediantiden till recidiv (förnyad höjning av albuminkorrigerat serumkalcium över 3 mmol/l) var 18 till 26 dagar.

Kliniska studier vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser ("metastasorsakade skelettskador")

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 6 mg givet intravenöst undersöktes i en randomiserad, placebokontrollerad fas III-studie som pågick under 96 veckor. Kvinnliga patienter med bröstcancer och radiologiskt konfirmerade skelettmetastaser randomiserades till behandling med placebo (158 patienter) eller 6 mg ibandronatsyra (154 patienter). Resultaten från studien sammanfattas nedan.

Primära effektmått

Det primära effektmåttet (endpoint) i studien 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 bara en gång. Resultaten från studien påvisade en signifikant fördel för intravenöst ibandronatsyra 6 mg jämfört med placebo med avseende på minskningen av antal SRE mätt med tidsjusterad SMPR ($p=0,004$). Antalet SRE reducerades också signifikant med ibandronatsyra 6 mg och risken för en SRE reducerades med 40 % jämfört med placebo (relativ risk 0,6, $p=0,003$). Effekresultaten summeras i Tabell 2.

Tabell 2 Effekresultat (bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)

	Alla skelettrelaterade händelser (SREs)		
	Placebo n=158	Ibandronatsyra 6 mg n=154	p-värde
SMPR (per patientår)	1,48	1,19	$p=0,004$
	3,64	2,65	$p=0,025$

Antal händelser (per patient)			
Relativ risk för SRE	-	0,60	p=0,003

Sekundära effektmått

Jämfört med placebo gav intravenöst ibandronatsyra 6 mg en statistiskt signifikant förbättring avseende skelettsmärtor. Smärtreduktionen låg konstant under baslinjen genom hela studien och åtföljdes av en signifikant minskad analgetikaanvändning. Jämfört med patienter som fått placebo hade ibandronatsyrabehandlade patienter en signifikant mindre försämring av livskvaliteten. En sammanfattning av resultaten av de sekundära effektmåten presenteras i tabell 3.

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

	Placebo n=158	Ibandronatsyra 6 mg n=154	p-värde
Skelettsmärtor *	0,21	-0,28	p<0,001
Analgetikaanvändning *	0,90	0,51	p=0,083
Livskvalitet *	-45,4	-10,3	p=0,004

* Förändring i genomsnitt från baslinjen till sista utvärdering.

Hos patienter behandlade med ibandronatsyra sågs en markant sänkning av urinmarkörer för benresorption (pyridinolin och deoxypyridinolin) och sänkningen var statistiskt signifikant jämfört med placebo.

I en studie med 130 patienter med metastaserad bröstcancer jämfördes säkerheten för ibandronatsyra infunderat under 1 timme eller 15 minuter. Ingen skillnad observerades för indikatorerna på njurfunktion. Den totala biverkningsprofilen för ibandronatsyra efter infusion på 15 minuter var överensstämmande med den kända säkerhetsprofilen för längre infusionstider och inga nya säkerhetsproblem identifierades som kunde relateras till användning av en infusionstid på 15 minuter.

En infusionstid på 15 minuter har inte studerats hos cancerpatienter med ett kreatininclearance < 50 ml/min.

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter en 2 timmar lång infusion av 2, 4 och 6 mg ibandronatsyra är de farmakokinetiska parametrarna proportionella mot dosen.

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

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. När ibandronatsyra administrerades intravenöst en gång var 4:e vecka under 48 veckor till patienter med metastasorsakade skelettskador observerades ingen systemisk ackumulering.

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 för 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

Exponering av ibandronatsyra hos patienter med varierande grader av nedsatt njurfunktion är relaterat till kreatininclearance (CL_{kr}).

Hos personer med grav njurfunktionsnedsättning (medelvärde för uppskattat $CL_{kr} = 21,2$ ml/min) ökade medelvärde för dosjusterat $AUC_{0-24 \text{ tim}}$ med 110 % jämfört med friska försökspersoner. Efter en intravenöst administrerad dos på 6 mg (15 minuters infusion) i den kliniska farmakologistudien WP18551, ökade medelvärde för AUC_{0-24} med 14 % respektive 86 % hos försökspersoner med mild (uppskattat medelvärde för $CL_{kr} = 68,1$ ml/min) respektive måttligt (uppskattat medelvärde för $CL_{kr} = 41,2$ ml/min) nedsatt njurfunktion jämfört med friska frivilliga (uppskattat medelvärde för $CL_{kr} = 120$ ml/min).

Medelvärde för C_{max} ökade inte hos patienter med mild nedsatt njurfunktion och ökade med 12 % hos patienter med måttligt nedsatt 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 vid förebyggande behandling av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser (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 ökningar av fri plasmakoncentration.

Äldre personer (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).

Pediatriska populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.1)

Det finns inga tillgängliga uppgifter avseende användningen av ibandronatsyra på patienter under 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i prekliniska studier sågs endast vid exponeringar avsevärt högre än maximal klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför 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 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 med denna läkemedelsgrupp (bisfosfonater). Dessa inkluderar ett minskat antal implantationsställen, försvårad naturlig förlossning (dystoki), en ökning i visceral variationer (uretärt njurbäckensyndrom) och tandmissbildningar på F1-avkomman hos råttor.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumacetattrihydrat

Isättiksyra

Vatten för injektion

6.2 Inkompatibiliteter

För att undvika eventuella oförenligheter ska lbandronatsyra koncentrat till infusionsvätska, lösning endast spädas med isoton natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning.

lbandronatsyra koncentrat till infusionsvätska, lösning ska inte blandas med kalciuminnehållande lösningar.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats efter spädning med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoslösning (5 %) i 36 timmar vid 25 °C och 2–8 °C.

Av mikrobiologiska skäl bör infusionsvätskan användas omedelbart. Om så inte sker är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8°C, om inte spädningen skett under ett kontrollerat och validerat aseptiskt förhållande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Den här medicinska produkten kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar efter spädning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

6 ml, injektionsflaska av glas (typ I) försluten med gummipropp av etylentetrafluoretylen och aluminiumsigill med ljuslila lättöppnat lock. Tillhandahålls som förpackning innehållande 1 injektionsflaska med 2 ml koncentrat.

6 ml, injektionsflaska av glas (typ I) försluten med gummipropp av etylentetrafluoretylen och aluminiumsigill med rosa lättöppnat lock. Tillhandahålls som förpackning innehållande 1, 5 eller 10 injektionsflaskor med 6 ml koncentrat.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spanien

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/798/001

EU/1/12/798/002

EU/1/12/798/003

EU/1/12/798/004

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 19 november 2012

Förnyat godkännande: 18 september 2017

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

04/2022