

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ibandronsyre Medical Valley 150 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg ibandronsyre (som ibandronnatriumhydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 88,60 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvite filmdrasjerte tabletter i avlang form, med "LC" preget på én side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner med økt risiko for frakturer (se pkt. 5.1). Reduksjon av risiko for vertebrale frakturer er dokumentert; effekt på lårhalsfrakturer er ikke fastslått.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er én 150 mg filmdrasjert tablett en gang i måneden. Tabletten bør helst tas på samme dato hver måned.

Ibandronsyre Medical Valley skal tas fastende (minst 6 timer etter siste måltid kvelden før) og 1 time før dagens første inntak av mat eller drikke (annet enn vann) (se pkt. 4.5), eller andre orale legemidler eller tilskudd (inkludert kalsium).

Dersom pasienten glemmer å ta en dose, skal pasienten instrueres om å ta én Ibandronsyre Medical Valley 150 mg tablett morgenen etter man har husket det, om ikke tidspunkt for neste planlagte dose er innen 7 dager. Pasienten skal deretter fortsette å ta sin månedlige dose på den tidligere bestemte datoen.

Hvis den neste planlagte dosen er innen 7 dager, skal pasienten vente med å ta tabletten til denne datoen, og deretter fortsette å ta én tablett en gang i måneden som tidligere bestemt.

Pasienten skal ikke ta to tabletter i løpet av samme uke.

Pasienten bør få tilskudd av kalsium og/eller vitamin D, hvis inntaket via kosten er utilstrekkelig (se pkt. 4.4 og 4.5).

Den optimale varigheten av bisfosfonatbehandling ved osteoporose er ikke fastslått. Behovet for fortsatt behandling bør revurderes jevnlig, basert på individuell nytte-/risikovurdering for Ibandronsyre Medical Valley, spesielt etter bruk i 5 år eller mer.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ibandronsyre Medical Valley anbefales ikke til pasienter med kreatininclearance under 30 ml/min, på grunn av begrenset klinisk erfaring (se pkt. 4.4 og 5.2).

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon, der kreatininclearance er lik 30 ml/min eller høyere.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er påkrevet (se pkt. 5.2).

Eldre (>65 år)

Ingen dosejustering er påkrevet (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ingen relevant bruk av Ibandronsyre Medical Valley hos barn under 18 år, og Ibandronsyre Medical Valley er ikke undersøkt hos denne populasjonen (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

- Tablettene bør svelges hele sammen med et glass vann (180 til 240 ml), mens pasienten sitter eller står oppreist. Vann med høy konsentrasjon av kalsium bør ikke brukes. Hvis det er en bekymring for mulig høye kalsiumnivåer i kranvannet (hardt vann), anbefales det å bruke flaskevann med lavt innhold av mineraler.
- Pasienten bør ikke legge seg ned før tidligst 1 time etter inntak av Ibandronsyre Medical Valley.
- Kun vann skal tas sammen med Ibandronsyre Medical Valley
- Pasienten skal ikke tygge eller suge tablettene, på grunn av fare for sårdannelse i munnhule og svelg.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor ibandronsyre eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Hypokalsemi
- Abnormaliteter i øsofagus som medfører forsinket tømming fra øsofagus, slik som striktur eller akalasi
- Manglende evne til å stå eller sitte oppreist i minst 60 minutter

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypokalsemi

Eksisterende hypokalsemi må korrigeres før behandlingsstart med Ibandronsyre Medical Valley. Andre forstyrrelser av ben- og mineralmetabolismen bør også være under effektiv behandling. Tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D er viktig for alle pasienter.

Gastrointestinal irritasjon

Oralt administrerte bisfosfonater kan forårsake lokal irritasjon av slimhinnene i øvre gastrointestinaltraktus. På grunn av mulighet for irritasjon og forverring av den underliggende sykdommen, bør forsiktighet utvises når Ibandronsyre Medical Valley gis til pasienter med aktive problemer i øvre gastrointestinaltraktus (f.eks. Barretts øsofagus, dysfagi eller andre sykdommer i øsofagus, gastritt, duodenitt eller magesår).

Hos pasienter som får behandling med orale bisfosfonater, har det blitt rapportert bivirkninger som øsofagitt, sår og erosjoner i øsofagus, som av og til er alvorlige og krever sykehusinnleggelse, og i sjeldne tilfeller med blødning eller etterfulgt av øsofagusstriktur eller -perforasjon. Risikoen for alvorlige bivirkninger i øsofagus ser ut til å være større hos pasienter som ikke overholder

doseringsinstruksjonene og/eller som fortsetter å ta orale bisfosfonater etter at de har fått symptomer som gir mistanke om øsofagusirritasjon. Pasientene skal utvise særlig forsiktighet og være i stand til å overholde doseringsinstruksjonene (se pkt. 4.2).

Legene bør være oppmerksomme på tegn og symptomer på en mulig øsofagusreaksjon, og pasientene skal få beskjed om å seponere Ibandronsyre Medical Valley og oppsøke legehjelp dersom de utvikler dysfagi, odynofagi, retrosternal smerte eller nyoppstått eller forverret halsbrann. Selv om økt risiko ikke ble observert i kontrollerte, kliniske studier er det rapportert om mage- og duodenalsår ved bruk av orale bisfosfonater etter markedsføring, i noen tilfeller alvorlige og med komplikasjoner.

Da både ikke-steroide anti-inflammatoriske midler (NSAIDs) og bisfosfonater kan gi gastrointestinal irritasjon, bør man vise forsiktighet ved samtidig bruk.

Osteonekrose i kjeven

Osteonekrose i kjeven (ONJ) har svært sjelden blitt rapportert i etter-markedsføringssettingen hos pasienter som får Ibandronsyre Medical Valley 150 mg Tablett, filmdrasjert for osteoporose (se pkt. 4.8).

Behandlingsstart eller en ny kur med behandling må utsettes hos pasienter med åpne bløtvevlesjoner i munnen som ikke har leget.

En tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risikovurdering anbefales før behandling med Ibandronsyre Medical Valley 150 mg Tablett, filmdrasjert hos pasienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer må vurderes ved evaluering av pasientens risiko for å utvikle ONJ:

- Styrken av legemidlet som hemmer benresorpsjon (høyere risiko for høypotente forbindelser), administrasjonsruten (høyere risiko for parenteral administrasjon) og kumulativ dose av benresorpsjonsterapi
- Kreft, komorbide tilstander (f.eks. anemi, koagulopati, infeksjon), røyking
- Samtidige terapier: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogenesehemmere, strålebehandling for hode og nakke
- Dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, dårlig tilpassede tannproteser, tidligere tannsykdom, invasiv tannbehandling som f.eks. tanntrekking

Alle pasienter skal oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessig tannkontroll, og umiddelbart rapportere eventuelle orale symptomer som dental mobilitet, smerte eller hevelse, eller manglende tilheling av sår eller utflod under behandling med Ibandronsyre Medical Valley 150 mg Tablett, filmdrasjert. Under behandling skal invasiv tannbehandling utføres kun etter nøye vurdering og unngås i umiddelbar nærhet av Ibandronsyre Medical Valley 150 mg Tablett, filmdrasjert-administrasjon.

Behandlingsplanen for de pasientene som utvikler osteonekrose i kjeven må settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse i ONJ. Midlertidig avbrudd av Ibandronsyre Medical Valley 150 mg Tablett, filmdrasjert-behandling skal vurderes til tilstanden forsvinner og medvirkende risikofaktorer reduseres der det er mulig.

Osteonekrose i ytre øregang

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

Atypiske frakturer i lårbeinet

Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturere kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturere inntraff etter lite eller ingen forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i lår eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbeinsbrudd. Frakturere er ofte bilaterale; derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbeinsskafte. Det er blitt rapportert at disse frakturere heles dårlig. Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbeinet er tilrådelig i påvente av vurdering av pasienten, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

Ved behandling med bisfosfonater bør pasientene oppfordres til å si ifra hvis de opplever smerter i lår, hofte eller lyske, og enhver pasient med slike symptomer bør undersøkes med tanke på et ufullstendig lårbeinsbrudd.

Nedsatt nyrefunksjon

Ibandronsyre Medical Valley anbefales ikke til pasienter med kreatininclearance under 30 ml/min, på grunn av begrenset klinisk erfaring (se pkt. 5.2).

Hjelpestoffer

Laktose:

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium:

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner mellom legemiddel og mat

Biotilgjengelighet av oral ibandronsyre er generelt redusert ved samtidig inntak av mat. Spesielt kan produkter som inneholder kalsium, inkludert melk, og andre multivalente kationer (som aluminium, magnesium, jern) påvirke absorpsjonen av Ibandronsyre Medical Valley; dette er vist i dyrestudier. Pasientene skal derfor faste over natten (minst 6 timer) før inntak av Ibandronsyre Medical Valley, og fortsette fasten i 1 time etter inntaket (se pkt. 4.2).

Interaksjoner med andre legemidler

Metabolske interaksjoner anses ikke sannsynlig, da ibandronsyre ikke hemmer de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og heller ikke er vist å indukere det hepatisk cytokrom P450-systemet hos rotter (se pkt. 5.2). Ibandronsyre elimineres kun via renal utskillelse og gjennomgår ingen biotransformasjon.

Kalsiumtilskudd, antacida og enkelte orale legemidler som inneholder multivalente kationer

Kalsiumtilskudd, antacida og enkelte orale legemidler som inneholder multivalente kationer (som aluminium, magnesium, jern) kan påvirke absorpsjonen av Ibandronsyre Medical Valley. Pasientene skal derfor ikke ta andre orale legemidler de siste 6 timer før inntak av Ibandronsyre Medical Valley og første time etter inntak av Ibandronsyre Medical Valley.

Acetylsalisylsyre og NSAIDs

Siden acetylsalisylsyre, ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og bisfosfonater er forbundet med gastrointestinal irritasjon, må det utvises forsiktighet når de brukes sammen (se

pkt. 4.4).

H₂-blokkere eller protonpumpehemmere

Av over 1500 pasienter som var med i studie BM 16549, der månedlig og daglig doseringsregime av ibandronsyre ble sammenlignet, brukte 14 % og 18 % av pasientene histamin(H₂)-blokkere eller protonpumpehemmere, etter henholdsvis ett og to år. Blant disse pasientene var insidensen av øvre gastrointestinale bivirkninger lik for pasienter behandlet med Ibandronsyre Medical Valley 150 mg én gang månedlig og pasienter behandlet med ibandronsyre 2,5 mg daglig.

Hos friske frivillige menn og postmenopausale kvinner, ga intravenøs ranitidin en økning av biotilgjengeligheten for ibandronsyre på ca 20 %, trolig som et resultat av redusert surhetsgrad i magesekken. Siden denne økningen likevel ligger innenfor normalområdet for biotilgjengelighet for ibandronsyre, er det ikke nødvendig å justere dosen når Ibandronsyre Medical Valley administreres med H₂-antagonister eller andre virkestoff som øker pH i magesekken.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ibandronsyre Medical Valley er kun til bruk hos postmenopausale kvinner og skal ikke brukes av fertile kvinner.

Det finnes ingen adekvate data angående bruk av ibandronsyre hos gravide kvinner. Dyrestudier på rotte har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Ibandronsyre Medical Valley skal ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om ibandronsyre utskilles i morsmelk. Studier på lakterende rotter har vist lave nivåer av ibandronsyre i melken etter intravenøs administrasjon.

Ibandronsyre Medical Valley skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effektene av ibandronsyre fra mennesker. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, reduserte ibandronsyre fertilitet. I studier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre fertiliteten ved høye daglige doser (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på den farmakodynamiske og farmakokinetiske profilen og rapporterte bivirkninger, er det forventet at Ibandronsyre Medical Valley har ingen eller ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De alvorligste bivirkningene som er rapportert er anafylaktisk reaksjon/sjokk, atypiske frakturer i lårbeinet, osteonekrose i kjeven, gastrointestinal irritasjon, øyebetennelse (se avsnittet

«Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» og pkt. 4.4).

De hyppigst rapporterte bivirkningene er artralgi og influensalignende symptomer. Disse symptomene var typisk forbundet med den første dosen, generelt kortvarig, mild eller moderat intensitet, og forsvant vanligvis ved fortsatt behandling uten behov for hjelpetiltak (se avsnittet «Influensalignende sykdom»).

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser en komplett liste over kjente bivirkninger. Sikkerheten for oral behandling med

ibandronsyre 2,5 mg daglig ble undersøkt hos 1251 pasienter behandlet i 4 placebo-kontrollerte kliniske studier, der et stort flertall av pasientene kom fra den pivotale tre-årige frakturstudien (MF4411).

I en to-årig studie med postmenopausale kvinner med osteoporose (BM 16549), var den generelle sikkerheten tilsvarende for Ibandronsyre Medical Valley 150 mg én gang månedlig og ibandronsyre 2,5 mg daglig. Andelen pasienter som opplevde bivirkninger var 22,7 % og 25,0 % for Ibandronsyre Medical Valley 150 mg én gang månedlig etter henholdsvis ett og to år. De fleste tilfellene førte ikke til seponering av behandlingen.

Bivirkningene er oppgitt i henhold til MedDRA organklasser og frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe, er bivirkningene oppgitt etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger hos postmenopausale kvinner som får Ibandronsyre Medical Valley 150 mg en gang månedlig eller ibandronsyre 2,5 mg daglig i fase III studiene BM16549 og MF4411 og erfaring etter markedsføring.

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet		Astma eksaserbasjon	Hypersensitivitetsreaksjoner	Anafylaktisk reaksjon/sjokk*†
Metabolisme og ernæringsforstyrrelser		hypokalsemi †		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet		
Øyesykdommer			Øyebetennelse*†	
Gastrointestinale sykdommer *	Øsofagitt, gastritt, gastro-øsofagal reflukssykdom, dyspepsi, diaré, abdominal smerte, kvalme	Øsofagitt inkludert øsofageale ulcerasjoner eller strikturer og dysfagi, oppkast, flatulens	Duodenitt	
Hud- og underhudssykdommer	Utslett		Angioødem, ansiktssødem, urtikaria	Stevens-Johnson Syndrom†, Erythema Multiforme†, Bulløs dermatitt†

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi, myalgi, muskel- og skjelettsmerter, muskelkramper, muskel- og skjelettstivhet	Ryggsmerter	Atypiske subtrokan tære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet†	Osteonekrose i kjeven*† Osteonekrose i ytre øregang (klasse-effekt for bisfosfonater).
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Influensalignende sykdom*	Fatigue		

*Se mer informasjon under

†Identifisert ved erfaring etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger

Pasienter med gastrointestinal sykdom i anamnesen, inkludert pasienter med peptisk sår uten nylig blødning eller sykehusinnleggelse, og pasienter med dyspepsi eller legemiddelkontrollert reflukssykdom, var inkludert i studien for behandling én gang månedlig. Hos disse pasientene var det ingen forskjell i insidensen av øvre gastrointestinale bivirkninger med regimet 150 mg én gang månedlig, sammenlignet med regimet på 2,5 mg daglig.

Influensalignende sykdom

Influensalignende sykdom inkluderer hendelser rapportert som akutfase-reaksjoner, eller symptomer som myalgi, artralgi, feber, kuldegysninger, fatigue, kvalme, appetittløshet eller muskelsmerter.

Osteonekrose i kjeven

Tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert, hovedsakelig hos kreftpasienter som behandles med legemidler som hemmer benresorpsjon, slik som ibandronsyre (se pkt. 4.4). Tilfeller av ONJ er rapportert i etter-markedsføringssettingen for ibandronsyre.

Betennelse i øyet

Tilfeller av betennelse i øyet som betennelse i regnbuehinnen, episkleritt og skleritt er rapportert med ibandronsyre. I noen tilfeller, ble ikke disse bivirkningene borte før behandlingen med ibandronsyre ble avsluttet.

Anafylaktisk reaksjon/sjokk

Tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk, inkludert fatale hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å

overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk informasjon om behandling ved overdosering av Ibandronsyre Medical Valley. Erfaring med lignende preparater, har vist at oral overdosering kan føre til bivirkninger i øvre gastrointestinaltraktus (som urolig mage, dyspepsi, øsofagitt, gastritt eller ulcus) eller hypokalsemi. Melk eller antacida bør gis for å binde Ibandronsyre Medical Valley, og enhver bivirkning bør behandles symptomatisk. På grunn av risiko for øsofagal irritasjon, bør ikke brekninger fremkalles og pasienten bør forbli stående oppreist.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av bensykdommer, bisfosfonater, ATC-kode: M05B A06

Virkningsmekanisme

Ibandronsyre er et høypotent nitrogenholdig bisfosfonat, med selektiv effekt på benvev. Aktiviteten av osteoklastene hemmes spesifikt, uten direkte å påvirke bendannelsen. Dannelsen av osteoklaster påvirkes ikke. Ibandronsyre gir en progressiv nettoforøkning av benmassen og en redusert forekomst av frakturer ved å redusere det postmenopausalt økende bentapet tilbake til premenopausalt nivå.

Farmakodynamiske effekter

Den farmakodynamiske effekten av ibandronsyre er hemming av benresorpsjonen. Det er vist *in vivo* at ibandronsyre hindrer eksperimentelt induisert nedbrytning av benvev, igangsatt ved opphør av gonadefunksjonen, av retinoider, tumorer eller tumorekstrakter. Hemming av endogen benresorpsjon er påvist hos unge (hurtigvoksende) rotter, noe som fører til en økning i normal benmasse sammenlignet med ubehandlede dyr.

Dyrestudier bekrefter at ibandronsyre er en høypotent hemmer av osteoklastaktiviteten. Hos rotter i vekst, fantes ikke bevis for redusert mineralisering, selv ikke med doser 5000 ganger høyere enn dosen som brukes ved osteoporosebehandling.

Både daglig og intermitterende (med forlengede dosefrie intervaller) administrasjon til rotter, hunder og aper over lang tid var assosiert med ny bendannelse av normal kvalitet og opprettholdt eller økt mekanisk styrke, selv ved dosering på toksisk nivå. I en klinisk studie (MF4411) der ibandronsyre viste anti-fraktur effekt, ble effekt hos mennesker bekreftet ved både daglig og intermitterende administrasjon med et dosefritt intervall på 9-10 uker.

Ibandronsyre i dyremodeller induserte biokjemiske endringer som indikerer doseavhengig hemming av benresorpsjon; inkludert suppresjon av biokjemiske markører i urin for degradering av kollagen i ben (som deoksyipyridinolin og kryss-linket N-telopeptider av type I-kollagen (NTX)).

I en fase I bioekvivalensstudie med 72 postmenopausale kvinner som fikk 150 mg oralt hver 28. dag totalt fire ganger, ble det observert hemming av serum CTX etter første dose; så tidlig som 24 timer etter dosering (median hemming 28 %), med median maksimal hemming (69 %) sett 6 dager senere. Etter den tredje og fjerde dosen var median maksimum hemming 74 % 6 dager etter dosering, med en reduksjon til median hemming på 56 % observert 28 dager etter den fjerde dosen. Uten flere doseringer ser man at suppresjonen av biokjemiske markører for benresorpsjon tapes.

Klinisk effekt

Uavhengige risikofaktorer, for eksempel lav BMD, alder, tidligere frakturer, frakturer i familien, høy benomsetning og lav kroppsmasseindeks, bør tas i betraktning for å kunne identifisere kvinner med økt risiko for osteoporotiske frakturer.

Ibandronsyre Medical Valley 150 mg én gang månedlig

Benmasse tetthet (BMD - "Bone mineral density")

Ibandronsyre Medical Valley 150 mg én gang månedlig ble vist å være minst like effektiv som ibandronsyre 2,5 mg daglig, med hensyn til økt benmasse tetthet, i en to-årig dobbelblind multisenterstudie (BM 16549) hos postmenopausale kvinner med osteoporose (lumbal ryggsgøyle BMD T-score under – 2,5 SD ved oppstart av behandlingen).

Dette ble vist i både den primære analysen etter ett år og i den bekreftende analysen med to-årige endepunktsdata (tabell 2).

Tabell 2: Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, i BMD for lumbal ryggsgøyle, hele hoften, lårhalsen og trokanter, etter ett år (primær analyse) og etter to års behandling (per protokoll populasjon) i studie BM 16549.

	Ett-årige data i studie BM 16549		To-årige data i studie BM 16549	
Gjennomsnittlig endring i forhold til utgangspunktet % [95 % KI]	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N = 318)	Ibandronsyre Medical Valley 150 mg én gang månedlig (N = 320)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N = 294)	Ibandronsyre Medical Valley 150 mg én gang månedlig
Lumbal ryggsgøyle L2-L4 BMD	3,9 [3.4, 4.3]	4,9 [4.4, 5.3]	5,0 [4.4, 5.5]	6,6 [6.0, 7.1]
BMD for hele hoften	2,0 [1.7, 2.3]	3,1 [2.8, 3.4]	2,5 [2.1, 2.9]	4,2 [3.8, 4.5]
BMD for lårhalsen	1,7 [1.3, 2.1]	2,2 [1.9, 2.6]	1,9 [1.4, 2.4]	3,1 [2.7, 3.6]
Trokanter BMD	3,2 [2.8, 3.7]	4,6 [4.2, 5.1]	4,0 [3.5, 4.5]	6,2 [5.7, 6.7]

Videre ble Ibandronsyre Medical Valley 150 mg én gang månedlig vist å være mer effektiv enn ibandronsyre 2,5 mg daglig med hensyn på økning i lumbal ryggsgøyle BMD i en prospektiv planlagt analyse etter ett år, $p = 0,002$, og etter to år, $p < 0,001$.

Etter ett år (primær analyse), hadde 91,3 % ($p = 0,005$) av pasientene som fikk Ibandronsyre Medical Valley 150 mg én gang månedlig en økning i lumbal ryggsgøyle BMD eller tilsvarende BMD som i utgangspunktet (BMD respondere), sammenlignet med 84,0 % av pasientene som fikk ibandronsyre 2,5 mg daglig. Etter to år var 93,5 % ($p = 0,004$) og 86,4 % av pasientene som fikk henholdsvis Ibandronsyre Medical Valley 150 mg én gang månedlig eller ibandronsyre 2,5 mg daglig, respondere.

Med hensyn til BMD for hoften generelt, hadde 90,0 % ($p < 0,001$) av pasientene som fikk Ibandronsyre Medical Valley 150 mg én gang månedlig og 76,7 % av pasientene som fikk ibandronsyre 2,5 mg daglig en økning av BMD for hoften generelt eller tilsvarende BMD som i utgangspunktet etter ett år. Etter to år hadde 93,4 % ($p < 0,001$) av pasientene som fikk Ibandronsyre Medical Valley 150 mg én gang månedlig og 78,4 % av pasientenesom fikk ibandronsyre 2,5 mg daglig en økning i BMD for hoften generelt eller tilsvarende BMD som i utgangspunktet.

Når et strengere kriterium vurderes, som kombinerer både lumbal ryggstøyle BMD og BMD for hoften generelt, var 83,9 % ($p < 0,001$) og 65,7 % av pasientene som fikk henholdsvis Ibandronsyre Medical Valley 150 mg én gang månedlig eller ibandronsyre 2,5 mg daglig, respondere etter ett år. Etter to år ble dette kriterium nådd av 87,1 % ($p < 0,001$) og 70,5 % av pasientene, som fikk henholdsvis 150 mg månedlig og 2,5 mg daglig.

Biokjemiske markører av benomsættningen ("bone turn-over")

Klinisk relevant reduksjon av serum CTX nivå ble observert ved alle målepunkter, dvs. ved 3., 6. 12. og 24. måned. Etter ett år (primær analyse) var median relativ endring fra utgangspunkt – 76 % for Ibandronsyre Medical Valley 150 mg én gang månedlig og – 67 % for ibandronsyre 2,5 mg daglig. Etter to år var median relativ endring – 68 % og – 62 % i gruppene som fikk henholdsvis 150 mg månedlig og 2,5 mg daglig.

Etter ett år var 83,5 % ($p = 0,006$) av pasientene som fikk Ibandronsyre Medical Valley 150 mg én gang månedlig og 73,9 % av pasientene som fikk ibandronsyre 2,5 mg daglig, definert som respondere (definert som en reduksjon på ≥ 50 % fra utgangspunktet). Etter to år var 78,7 % ($p = 0,002$) og 65,6 % av pasientene, henholdsvis fra gruppene som fikk 150 mg månedlig og 2,5 mg daglig, definert som respondere.

Basert på resultatene av studie BM 16549 er Ibandronsyre Medical Valley 150 mg én gang månedlig ventet å være minst like effektiv til forebygging av frakturer som ibandronsyre 2,5 mg daglig.

Ibandronsyre 2,5 mg daglig

En statistisk signifikant og klinisk relevant reduksjon i forekomst av nye morfometrisk vertebrale frakturer sett ved radiografi og kliniske vertebrale frakturer er vist (tabell 3) i den initiale tre-årige randomiserte, dobbelblinde, placebokontrollerte frakturstudien (MF 4411). I denne studien ble ibandronsyre undersøkt med orale doser på 2,5 mg daglig og 20 mg intermitterende som et forsøksregime. Ibandronsyre ble tatt 60 minutter før dagens første inntak av mat eller drikke ("post-dose fasting period"). Studien omfattet kvinner i alderen 55 til 80 år, som hadde vært postmenopausale i minst 5 år, som hadde lumbal ryggstøyle BMD 2 til 5 SD under premenopausalt nivå ("T-score") i minst en lumbal virvel [L1-L4], og som hadde en til fire eksisterende vertebrale frakturer. Alle pasientene fikk 500 mg kalsium og 400 IE vitamin D daglig. Effekten ble evaluert hos 2928 pasienter. Ibandronsyre 2,5 mg administrert daglig viste en statistisk signifikant og medisinsk relevant reduksjon i insidensen av nye vertebrale frakturer. Dette regimet reduserte forekomsten av nye radiografiske vertebrale frakturer med 62 % ($p = 0,0001$) over de tre årene studien varte. En relativ risikoreduksjon på 61 % ble observert etter 2 år ($p = 0,0006$). Ingen statistisk signifikant forskjell ble oppnådd etter 1 års behandling ($p = 0,056$). Anti-fraktureffekten var konstant i løpet av studien. Det var ingen indikasjon på avtagende effekt over tid. Insidens av kliniske vertebrale frakturer var også signifikant redusert med 49 % ($p = 0,011$). Den kraftige effekten på vertebrale frakturer ble videre vist som en statistisk signifikant reduksjon av høydetap sammenlignet med placebo ($p < 0,0001$).

Tabell 3: Resultater fra 3-årig frakturstudie MF 4411 (% , 95 % KI)

	Placebo (N = 974)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N = 977)
Reduksjon i relativ risiko for nye morfometriske vertebrale frakturer		62 % (40.9, 75.1)
Insidens av nye morfometriske vertebrale frakturer	9,56 % (7.5, 11.7)	4,68 % (3.2, 6.2)

Reduksjon i relativ risiko for kliniske vertebrale frakturer		49 % (14.03, 69.49)
Insidens av kliniske vertebrale frakturer	5,33 % (3.73, 6.92)	2,75 % (1.61, 3.89)
Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, av lumbal ryggstøylebenmassetetthet (BMD) etter 3 år	1,26 % (0.8, 1.7)	6,54 % (6.1, 7.0)
Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, av BMD for hele hoften ("total hip") etter 3 år	-0,69 % (-1.0, -0.4)	3,36 % (3.0, 3.7)

Effekten av behandling med ibandronsyre ble videre undersøkt i en analyse av en undergruppe pasienter som ved utgangspunktet hadde en lumbal ryggstøyle BMD T-score under – 2,5. Reduksjon av risiko for vertebrale frakturer var svært bra sammenfallende med hva som var observert i den generelle populasjonen.

Tabell 4: Resultater fra 3-årig frakturstudie MF 4411 (% , 95 % KI) for pasienter med lumbal ryggstøyle BMD T-score under – 2,5 ved start

	Placebo (N = 587)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N = 575)
Reduksjon i relativ risiko for nye morfometriske vertebrale frakturer		59 % (34.5, 74.3)
Insidens av nye morfometriske vertebrale frakturer	12,54 % (9.53, 15.55)	5,36 % (3.31, 7.41)
Reduksjon i relativ risiko for kliniske vertebrale frakturer		50 % (9.49, 71.91)
Insidens av kliniske vertebrale frakturer	6,97 % (4.67, 9.27)	3,57 % (1.89, 5.24)
Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, av lumbal ryggstøylebenmassetetthet (BMD) etter 3 år	1,13 % (0.6, 1.7)	7,01 % (6.5, 7.6)
Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, av BMD for hele hoften ("total hip") etter 3 år	-0,70 % (-1.1, -0.2)	3,59 % (3.1, 4.1)

I studie MF4411 ble det for pasientpopulasjonen generelt ikke observert reduksjon i non-vertebrale frakturer. Imidlertid syntes daglig inntak av ibandronsyre å være effektivt hos en undergruppe pasienter med høy risiko (lårhals BMD T-score < -3.0), der reduksjon av risiko for non-vertebrale frakturer var 69 %.

Daglig behandling med 2,5 mg resulterte i en progressiv økning i BMD ved vertebrale og non-vertebrale steder i skjelettet.

Økning i lumbal ryggstøyle BMD over 3 år, sammenlignet med placebo, var 5,3 % og 6,5 % sammenlignet med utgangspunktet. Økning for hofte, sammenlignet med utgangspunktet, var 2,8 % for lårhalsen, 3,4 % for hele hoften og 5,5 % for trokanter.

Biokjemiske markører for "bone turnover" (som CTX i urin og serumosteocalcin) viste en forventet suppresjon til premenopausale nivåer, hvor maksimal suppresjon ble nådd i løpet av en periode på 3-6 måneder.

En klinisk relevant reduksjon på 50 % for biokjemiske markører for benresorpsjon ble påvist så tidlig som en måned etter behandlingsstart med ibandronsyre 2,5 mg.

Ved seponering av behandlingen, ses en reversering tilbake til patologisk nivå før behandling, assosiert med postmenopausal osteoporose. Histologisk analyse av benbiopsier etter to og tre års behandling av postmenopausale kvinner, viste normal benkvalitet og ingen indikasjon på mineraliseringsdefekt.

Pediatrisk populasjon (se pkt. 4.2 og 5.2)

Ibandronsyre Medical Valley er ikke undersøkt hos barn og derfor finnes det ikke effekt- og sikkerhetsdata for denne pasientgruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den primære farmakologiske effekt av ibandronsyre i benvev er, som vist i ulike studier hos dyr og mennesker, ikke direkte relatert til plasmakonsentrasjon.

Absorpsjon

Absorpsjon av ibandronsyre skjer raskt fra øvre gastrointestinaltraktus etter oral administrasjon og plasmakonsentrasjonen øker proporsjonalt med dose opp til 50 mg oralt; over denne dosen ses enda større økninger. Maksimal plasmakonsentrasjon ble nådd innen 0,5 til 2 timer (median 1 time) på fastende mage, og absolutt biotilgjengelighet var ca. 0,6 %. Absorbert mengde reduseres ved samtidig inntak av mat eller drikkevarer (annet enn vann). Biotilgjengeligheten reduseres med ca. 90 % når ibandronsyre tas sammen med en standard frokost, sammenlignet med biotilgjengeligheten når ibandronsyre tas fastende. Når ibandronsyre tas 60 minutter før dagens første inntak av mat, er det ingen reduksjon i biotilgjengelighet av betydning. Både biotilgjengelighet og økning i BMD reduseres når mat eller drikkevarer tas mindre enn 60 minutter etter inntak av ibandronsyre.

Distribusjon

Etter initial systemisk eksponering bindes ibandronsyre raskt til benvev, eller utskilles via urin. Tilsynelatende distribusjonsvolum hos mennesker er minst 90 l og mengden av dosen som når benmassen er beregnet til å være 40-50 % av dosen som når systemisk sirkulasjon. Proteinbinding i humant plasma er ca. 85 - 87 % (fastsatt *in vitro* ved terapeutiske legemiddelkonsentrasjoner), og derfor er det et lavt potensiale for interaksjoner med andre legemidler ved fortrengning.

Biotransformasjon

Det er ingen ting som tyder på at ibandronsyre metaboliseres i dyr eller mennesker.

Eliminasjon

Absorbert mengde av ibandronsyre fjernes fra sirkulasjonen via opptak i benvev (beregnet til å være 40-50 % hos postmenopausale kvinner), og resten utskilles uendret via nyrene. Uabsorbert fraksjon av ibandronsyre utskilles uendret via avføring.

Variasjonen i observerte halveringstider er stor, terminal halveringstid ligger vanligvis i området 10-72 timer. Da de kalkulte verdier hovedsakelig er en funksjon av studievarighet, anvendt dose og målemetodens sensitivitet, er den reelle terminale halveringstiden sannsynligvis betydelig lenger, i likhet med andre bisfosfonater. Tidlige plasmanivåer faller raskt og når 10 % av toppverdiene innen 3 og 8 timer etter henholdsvis intravenøs eller oral administrasjon. Total clearance for ibandronsyre er lav med gjennomsnittsverdier i området 84-160 ml/min. Den renale clearance (ca 60 ml/min hos friske postmenopausale kvinner) står for 50-60 % av total clearance, og er relatert til kreatininclearance. Forskjellen mellom total og renal clearance anses å reflektere opptak i benvev.

Utskillelsen synes ikke å omfatte kjente transportsystemer for syrer og baser som er involvert i utskillelse av andre aktive substanser. I tillegg, hemmer ikke ibandronsyre de viktigste humane P450- isoenzymene i leveren og induserer ikke det hepatiske cytokrom P450-systemet hos rotter.

Farmakokinetikk i spesielle kliniske situasjoner

Kjønn

Biotilgjengelighet og farmakokinetikk for ibandronsyre er lik for menn og kvinner.

Rase

Det er ikke påvist klinisk relevante forskjeller mellom asiater og kaukasiere i farmakokinetikken for ibandronsyre. Det finnes få data for pasienter med afrikansk opprinnelse.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Renal clearance for ibandronsyre hos pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, er liniært relatert til kreatininclearance.

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} lik eller høyere enn 30 ml/min), som vist i studie BM 16549, der flertallet av pasientene hadde mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Pasienter med alvorlig nyresvikt (CL_{cr} under 30 ml/min) som daglig fikk 10 mg ibandronsyre oralt i 21 dager, hadde 2-3 ganger høyere plasmakonsentrasjoner i forhold til pasienter med normal nyrefunksjon, og total clearance av ibandronsyre var 44 ml/min. Etter intravenøs administrasjon av 0,5 mg, var henholdsvis total, renal, og non-renal clearance nedsatt med 67 %, 77 % og 50 % hos pasienter med alvorlig nyresvikt, men det var ingen reduksjon i toleransen i forbindelse med økt eksponering. På grunn av begrenset klinisk erfaring, anbefales ikke Ibandronsyre Medical Valley til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Farmakokinetikken for ibandronsyre er ikke undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom, behandlet på andre måter enn med hemodialyse. Farmakokinetikken for ibandronsyre for disse pasientene er ikke kjent, og ibandronsyre skal ikke brukes under slike omstendigheter.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)

Det finnes ingen farmakokinetiske data for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Leveren har ingen signifikant betydning for clearance av ibandronsyre, som ikke metaboliseres men elimineres ved renal utskillelse og opptak i benvev. Det er derfor ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Eldre (se pkt. 4.2)

I en multivariasjonsanalyse ble ikke alder påvist å være en faktor av betydning for noen av de farmakokinetiske parametre som ble studert. Da nyrefunksjonen reduseres med alderen, er dette den eneste faktor som bør vurderes (se avsnitt for nedsatt nyrefunksjon).

Pediatrisk populasjon (se pkt 4.2 og 5.1) Det finnes ingen data for bruk av Ibandronsyre Medical Valley i disse aldersgruppene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksiske effekter, f.eks. tegn på nyreskade, er kun sett hos hunder ved eksponering så mye høyere enn maksimal eksponering hos mennesker at det indikerer liten relevans ved klinisk bruk.

Mutagenitet/Karsinogenitet:

Det er ikke observert noen indikasjoner på karsinogent potensiale. Genotoksisitetstester viste ingen tegn på genetisk aktivitet av ibandronsyre.

Reproduksjonstoksisitet:

Det var ingen tegn til direkte fosterskadelig eller teratogen effekt av ibandronsyre hos rotter og kaniner behandlet oralt, og det var ingen bivirkninger i utvikling hos første generasjon avkom av rotter ved ekstrapolert eksponering minst 35 ganger over human eksponering. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, besto fertilitetspåvirkningen av økt

preimplantasjonstap ved doser på 1 mg/kg/dag og høyere. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre spermtelling ved doser på 0,3 og 1 mg/kg/dag, og reduserte fertiliteten hos hanndyr ved 1 mg/kg/dag og hos hunndyr ved 1,2 mg/kg/dag. Bivirkninger av ibandronsyre i reproduksjonstoksisitetsstudier hos rotte, var som observert for bisfosfonater som gruppe. Disse inkluderer redusert antall implantasjoner, interferens med naturlig fødsel (dystocia), og en økning av viscerale variasjoner (renal pelvis ureter- syndrom).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri

Tablettdrasjering

Hydroksypropylcellulose
Titaniumdioksid (E171)
Makrogol 6000

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ibandronsyre Medical Valley 150 mg tablett, filmdrasjert er tilgjengelig i blisterpakninger (aluminium/aluminium), som inneholder 1 eller 3 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Utslipp av legemidler i miljøet bør begrenses.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-6512

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.07.2011

Dato for siste fornyelse: 05.09.2015

10. OPPDATERINGSDATO

15.12.2022