

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clastec 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).

Apuaineet joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 54 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen, 9 mm pitkä tabletti, jossa toisella puolella merkintä "I9BE" ja toisella puolella "50".

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Clastec on tarkoitettu aikuisille luustoon liittyvien tapahtumien (patologiset murtumat tai luustoon liittyvät komplikaatiot, jotka vaativat sädehoitoa tai leikkausta) estoon potilaille, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoitavan lääkärin tulee olla perehtynyt syövän hoitoon.

Annostus

Suosittelun annos on yksi 50 mg kalvopäällysteinen tabletti vuorokaudessa.

*Erityisryhmät*

*Maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

*Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä ( $CL_{Cr} \geq 50$  ja  $< 80$  ml/min) munuaisten vajaatoiminta.

Potilaille, joilla on keskivaikea ( $CL_{Cr} \geq 30$  ja  $< 50$  ml/min) munuaisten vajaatoiminta annossuositus on yksi 50 mg:n kalvopäällysteinen tabletti joka toinen päivä (ks. kohta 5.2).

Potilaille, joilla on vaikea ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min) munuaisten vajaatoiminta suositeltu annos on yksi 50 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kerran viikossa. Ks. annosohjeet edeltävästä tekstistä.

*Iäkkäät potilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Ibandronihapon turvallisuutta ja tehoa lasten sekä alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

### Antotapa

Suun kautta

Clastec-tabletit otetaan yön yli (vähintään 6 tuntia) kestäneen paaston jälkeen ennen päivän ensimmäistä ruoka- tai juoma-annosta. Myöskään muita lääkkeitä tai lisäravinteita (mukaan lukien kalsiumia) ei pidä nauttia ennen kuin Clastec-tabletit on otettu. Paastoa on jatkettava vähintään 30 minuutin ajan tabletin ottamisen jälkeen. Pelkkää vettä saa juoda milloin tahansa Clastec-hoidon aikana (ks. kohta 4.5). Korkean kalsiumpitoisuuden omaavia vesiä ei pidä käyttää. Vähämineraalista pulloitettua vettä suositellaan käytettäväksi, jos juomaveden kalsiumpitoisuuden epäillään olevan korkea (kova vesi).

- Tabletit on nieltävä kokonaisina ja niiden kanssa on juotava kokonainen lasillinen (180–240 ml) pelkkää vettä seisten tai selkä suorassa istuen.
- Potilas ei saa käydä makuulle 60 minuuttiin Clastecin ottamisen jälkeen.
- Tablettia ei saa pureskella, imeskellä tai murskata, sillä se saattaa aiheuttaa suun ja nielun haavaumia.
- Clastecin kanssa saa juoda ainoastaan pelkkää vettä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys ibandronihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Hypokalsemia
- Ruokatorven tyhjentymistä hidastavat häiriöt esim. kurouma ja akalasia.
- Kyvyttömyys seistä tai istua pystyasennossa vähintään 60 minuuttia.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Luu- ja mineraaliaineenvaihdunhäiriöt

Hypokalsemia ja muut luu- ja mineraaliaineenvaihdunnan häiriöt on hoidettava tehokkaasti ennen Clastec-hoidon aloittamista. Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on tärkeää kaikille potilaille. Potilaille on annettava kalsium- ja/tai D-vitamiinivalmisteita, elleivät ravinnosta saatavat määrät ole riittäviä.

#### Gastrointestinaalinen ärsytys

Suun kautta annosteltavat bisfosfonaatit voivat aiheuttaa paikallista ärsytystä mahalaukun ja suoliston yläosan limakalvossa. Mahdollisen ärsytysvaikutuksen sekä taustalla olevan sairauden mahdollisen pahenemisen takia varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Clastecia potilaille, joilla on aktiivinen ruuansulatuskanavan yläosan sairaus (esim. Barrettin oireyhtymä, nielemisvaikeus tai muu ruokatorven sairaus, gastriitti, duodeniitti tai haavaumat).

Oraalisia bisfosfonaatteja saaneilla potilailla on raportoitu haittavaikutuksia, kuten ruokatorven tulehdusta, haavaumia ja eroosioita. Jotkut tapauksista ovat olleet vakavia ja vaatineet sairaalahoitoa. Verenvuotoa ja sen seurauksena ruokatorven ahtaumaa tai perforaatiota on havaittu harvoin. Vakavien ruokatorven haittavaikutusten todennäköisyys on suurempi potilailla, jotka eivät noudata annosohjeita ja/tai jatkavat oraalisia bisfosfonaatin käyttöä ruokatorven ärsytykseen viittaavista oireista huolimatta. Potilaiden on kiinnitettävä erityistä huomiota annosohjeisiin ja noudatettava niitä (ks. kohta 4.2).

Lääkäreiden on tarkkailtava mahdollisia ruokatorven reaktioihin viittaavia oireita tai löydöksiä, ja potilaita on ohjattava lopettamaan Clastecin käyttö ja hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy nielemisvaikeuksia, nielemiskipuja, kipua rintalastan takana tai närästystä tai sen pahenemista. Markkinoilletulon jälkeen on oraalisien bisfosfonaattien käytön aikana raportoitu maha- ja pohjukaissuolihaavoja, joista jotkut ovat olleet vakavia ja aiheuttaneet komplikaatioita. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa näitä ei ole todettu.

### Asetyyliisalisyylihapo ja NSAID:t

Koska asetyyliisalisyylihapon, ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) ja bisfosfonaattien käyttöön voi liittyä ruoansulatuskanavan ärsytystä, varovaisuutta on noudatettava samanaikaisessa käytössä.

### Leukaluun osteonekroosi

Ibandronihappon valmistetta syöpätautiin hoitoon saavilla potilailla on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen hyvin harvoin leukaluun osteonekroosia (ks. kohta 4.8).

Jos potilaan suussa on parantumattomia avoimia pehmytkudosvaurioita, hoidon tai uuden hoitojakson aloittamista pitää siirtää myöhemmäksi.

Jos potilaalla on samanaikaisia riskitekijöitä, ennen Clastec-hoidon aloittamista suositellaan hammastarkastusta ja ehkäisevää hammashoitoa sekä yksilöllistä hyöty–riski-arviota.

Leukaluun osteonekroosin kehittymisen riskin arvioinnissa pitää ottaa huomioon seuraavat riskitekijät:

- luun resorptiota estävän lääkevalmisteen teho (riski on suurempi erittäin tehokkaiden yhdisteiden käytössä), antoreitti (riski on suurempi parenteraalisen annon yhteydessä) ja luun resorptioon vaikuttavan hoidon kumulatiivinen annos
- syöpä, muut samanaikaiset sairaudet (esim. anemia, veren hyytymishäiriöt, infektiot), tupakointi
- muu samanaikainen hoito: kortikosteroidit, solunsalpaajahoido, angiogeneesin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito
- huono suuhygienia, periodontaaliset sairaudet, huonosti sopivat hammasproteesit, aiemmat hammassairaudet, invasiiviset hammastoimenpiteet, esim. hampaanpoisto.

Potilaita pitää kehottaa huolehtimaan hyvästä suuhygieniasta, käymään hammastarkastuksissa säännöllisesti ja ilmoittamaan heti Clastec-hoidon aikana suussa havaitsemistaan oireista, kuten hampaan liikkumisesta, kivusta tai turpoamisesta, eritevuodosta tai haavaumista, jotka eivät parane. Invasiivisia hammastoimenpiteitä tulee tehdä hoidon aikana vain tarkan harkinnan jälkeen ja niiden tekemistä juuri ennen Clastec-valmisteen antamista tai pian sen jälkeen pitää välttää.

Jos potilaalle kehittyy leukaluun osteonekroosi, potilaan hoitosuunnitelma pitää tehdä hoitavan lääkärin ja leukaluun osteonekroosin hoitoon perehtyneen hammaslääkärin tai suukirurgin tiiviissä yhteistyössä. Ibandronihappon hoidon keskeyttämistä tilapäisesti pitää harkita, kunnes leukaluun osteonekroosi paranee ja jos mahdollista, kunnes siihen liittyviä riskitekijöitä on saatu vähennettyä.

### Korvakäytävän osteonekroosi

Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu bisfosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos bisfosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

### Epätyypilliset reisiluun murtumat

Epätyypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoidoa osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa ja, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisuurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluun on tutkittava, jos bisfosfonaattihoidoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämissäätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arviointiin. Potilaita on ohjeistettava

ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätäydellisen murtuman varalta.

#### Munuaisten toiminta

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä munuaisten toiminnan heikkenemisestä pitkäaikaisen ibandronihappo-hoidon aikana. Kuitenkin potilaiden munuaisten toiminnan ja seerumin kalsium-, fosfaatti- ja magnesiumarvojen seuranta suositellaan ibandronihappo-hoidon aikana ottaen huomioon yksittäisen potilaan kliininen tila.

#### Tunnettu yliherkkyys muille bisfosfonaateille

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan tiedetään olevan yliherkkä muille bisfosfonaateille.

#### Apuaineet

Tämä lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällystetty tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Lääkevalmiste-ruoka yhteisvaikutus

Kalsiumia ja muita monenarvoisia kationeja (kuten alumiinia, magnesiumia, rautaa) sisältävät valmisteet, kuten maito ja ruoka, vaikuttavat todennäköisesti Clastec-tablettien imeytymiseen. Siksi tällaisia valmisteita, myös ruokaa, on vältettävä 30 minuutin ajan lääkkeen ottamisen jälkeen.

Biologinen hyötyosuus pieneni noin 75 %, kun ibandronihappo-tabletit otettiin 2 tuntia normaalin aterian jälkeen. Siksi suositellaan, että tabletit otetaan yön yli (vähintään 6 tuntia) kestäneen paaston jälkeen, ja paastoa on jatkettava vielä vähintään 30 minuuttia annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.2)

#### Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Metabolisia yhteisvaikutuksia ei pidetä todennäköisenä, koska ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450 -isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450 - järjestelmää rotilla (ks. kohta 5.2). Ibandronihappo eliminoituu erittymällä munuaisten kautta, eikä se metaboloitu elimistössä.

#### H2-salpaajat tai muut mahalaukun pH:ta nostavat lääkevalmisteet

Terveillä, vapaaehtoisilla miespuolisilla koehenkilöillä ja postmenopausaalisilla naisilla laskimonsisäisesti annettu ranitidiini aiheutti ibandronihapon biologisen hyötyosuuden lisääntymisen noin 20 %, luultavasti mahan happamuuden vähenemisen vuoksi. Tämä lisäys on kuitenkin ibandronihapon normaalin biologisen hyötyosuuden vaihtelurajoissa, joten annoksen muutosta ei pidetä tarpeellisenä, kun Clastecia annetaan yhdessä H2-salpaajan tai muiden mahan pH:ta nostavien lääkevalmisteiden kanssa.

#### Asetyyლისისყილიჰაპო ja NSAID:t

Koska asetyyლისისყილიჰაპო, ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) ja bisfosfonaattien käyttöön liittyy ruoansulatuskanavan ärsytystä, varovaisuutta on noudatettava samanaikaisessa käytössä (ks. kohta 4.4).

#### Aminoglykosidit

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti bisfosfonaatteja ja aminoglykosideja, koska molemmat aineet voivat alentaa seerumin kalsiumtasoa pitkäksi aikaa. Huomiota on kiinnitettävä myös mahdolliseen samanaikaisesti esiintyvään hypomagnesemiaan.

### **4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ibandronihapon käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa on

havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmisille aiheutuvaa riskiä ei tunneta. Siksi Clastecia ei pidä käyttää raskauden aikana.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö ibandronihappo äidinmaitoon. Imettävien rottien maidossa esiintyi ibandronihappoa pieninä pitoisuuksina laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Clastecia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

#### Hedelmällisyys

Ibandronihapon vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Ibandronihappo heikensi rottien hedelmällisyyttä oraalisisä lisäntymistutkimuksissa. Kun käytettiin suuria päiväannoksia, se heikensi rottien hedelmällisyyttä laskimonsisäisissä lisääntymistutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin sekä raportoitujen haittavaikutusten perusteella ibandronihapolla ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vakavimmat raportoidut haittavaikutukset ovat anafylaktinen reaktio/sokki, epätyypilliset reisiluun murtumat, leukaluun osteonekroosi, ruoansulatuskanavan ärsytys ja silmätulehdus (ks. kohdat ”Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus” ja 4.4). Yleisimmin hoitoon liittyi seerumin kalsiumpitoisuuden laskua alle normaalitason (hypokalsemia) sekä dyspepsia.

#### Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Taulukossa 1 on esitetty haittavaikutukset kahdesta faasin 3 pivoaalitutkimuksesta (Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja: 286 potilasta, joita hoidettiin oraalisisä ibandronihapolla annoksella 50 mg) sekä markkinoilletulon jälkeen.

Alla luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### **Taulukko 1: Haittavaikutukset, joita raportoitiin annettaessa ibandronihappoa suun kautta**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Veri ja imukudos</b>		Anemia			
<b>Immuunijärjestelmä</b>				Yliherkkyys†, bronkospasmi, angioedeema†, anafylaktinen reaktio/sokki*†	Astman paheneminen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hypokalsemia**				
<b>Hermosto</b>		Parestesia, dysgeusia (makuainin häiriö)			

<b>Silmät</b>			Silmä- tulehdus †**		
<b>Ruoansulatus- elimistö</b>	Ruokatorven tulehdus, vatsakipu, dyspepsia, pahoinvointi	Verenvuoto, pohjukaissuoli- haava, gastriitti, nielemishäiriöt, suun kuivuminen			
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Kutina		<u>Stevens-Johnsonin oireyhtymä</u> †, <u>erythema multiforme</u> †, <u>rakkulainen dermatiitti</u> †	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Epätyypil- iset subtrokan- teeriset ja diafysea- aliset reisiluun murtumat †	Leukaluun osteonekroosi, †** korvakäytävän osteonekroosi (bis- fosfonaattien luokka- haittavaikutus) †	
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Atsotemia (uremia)			
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Astenia	Rintakipu, influenssan kaltainen sairaus, huonovointisuus, kipu			
<b>Tutkimukset</b>		Veren lisäkilpirauhas- hormonien kohoaminen			

\*\* Katso lisätietoa alla

† Havaittu markkinoilletulon jälkeen.

### Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

#### Hypokalsemia

Munuaisten kalsiumerityksen vähenemiseen liittyy seerumin fosfaattiarvojen laskua, joka ei vaadi hoitotoimenpiteitä. Seerumin kalsiumpitoisuus saattaa laskea hypokalsemisiin arvoihin.

#### Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroositapauksia on raportoitu lähinnä syöpäpotilailla, jotka käyttävät luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten ibandronihappoa (ks. kohta 4.4.). Leukaluun osteonekroositapaukset on raportoitu ibandronihapon markkinoille tulon jälkeen.

#### Silmätulehdus

Ibandronihapon käyttäjillä on raportoitu silmätulehduksia esim. uveiittia, episkleriittiä ja skleriittiä. Joissakin tapauksissa oireet eivät hävinneet ennen ibandronihapon käytön lopettamista.

#### Anafylaktinen reaktio/sokki

Anafylaktisia reaktioita/sokkeja, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu ibandronihappoa laskimoon saaneilla potilailla.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus

Fimea Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Käytettävissä ei ole spesifisiä tietoja Clastecin yliannostuksen hoidosta. Yliannostus suun kautta saattaa kuitenkin aiheuttaa ruoansulatuskanavan yläosan oireita, kuten vatsavaivoja, närästystä, ruokatorven tulehdusta, gastriittia tai mahahaavan. Clastecin sitomiseksi olisi annettava maitoa tai antasidemia. Mahdollisen ruokatorven ärsytyksen vuoksi potilasta ei pidä oksennuttaa ja hänen on oltava täysin pystyasennossa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, bisfosfonaatit, ATC-koodi: M05BA06

#### Vaikutusmekanismi

Ibandronihappo kuuluu bisfosfonaattiryhmän yhdisteisiin, jotka vaikuttavat spesifisesti luuhun. Niiden selektiivinen vaikutus luukudokseen johtuu bisfosfonaattien voimakkaasta affiniteetista luun mineraaleihin. Bisfosfonaatit estävät osteoklastien toimintaa, joskaan tarkkaa vaikutusmekanismia ei vielä tunneta.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Ibandronihappo estää sukurauhastoiminnan lakkauttamisen, retinoidien käytön sekä kasvainten tai kasvainuutteiden käytön kautta kokeellisesti aiheutetun luun tuhoutumisen *in vivo*. Luun endogeenisen resorption estyminen on osoitettu myös kineettisissä <sup>45</sup>Ca-tutkimuksissa ja tutkimuksissa, joissa on seurattu aikaisemmin luustoon kiinnittyneen radioaktiivisen tetrasykliinin vapautumista.

Ibandronihappo ei vaikuttanut luun mineralisaatioon annoksina, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin farmakologisesti tehokkaat annokset.

Pahanlaatuisen sairauden aiheuttamalle luun tuhoutumiselle on tyypillistä liiallinen luun resorptio, jota riittävä luunmuodostus ei tasapainota. Ibandronihappo estää selektiivisesti osteoklastien toimintaa ja vähentää siten luun resorptiota ja sen myötä pahanlaatuisen sairauden luustokomplikaatioita.

Kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, ovat osoittaneet, että valmisteella on annoksesta riippuva luun osteolyysistä estävä vaikutus, mikä käy ilmi luun resorption merkkiaineista, sekä annoksesta riippuva vaikutus luustotapahtumiin.

Ibandronihappoa 50 mg sisältävien tablettien tehoa luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, arvioitiin kahdessa satunnaistetussa plasebokontrolloidussa faasin 3 tutkimuksessa, joiden kesto oli 96 viikkoa. Naispotilaat, joilla oli rintasyöpä ja radiologisesti varmistettuja luustometastaaseja, jaettiin satunnaistetusti kahteen ryhmään, joista toinen sai plaseboa (277 potilasta) ja toinen 50 mg ibandronihappoa (287 potilasta). Seuraavassa on esitetty tiivistelmänä näiden tutkimusten tulokset.

#### *Primaariset vastemuuttajat tehon arvioinnissa*

Tutkimusten primaarinen vastemuuttaja oli luuston sairastavuusjaksojen määrä (skeletal morbidity period

rate, SMPR). Tämä oli yhdistetty tulosmuuttuja, jonka osatekijöitä olivat seuraavat luustoon liittyvät tapahtumat:

- luun sädehoito murtumien/uhkaavien murtumien vuoksi
- luukirurgia murtumien hoitamiseksi
- nikamamurtumat
- muut murtumat

SMPR:n analyysi oli aikaan suhteutettu, ja siinä otettiin huomioon, että saman 12 viikon jakson aikana esiintyneet tapahtumat saattoivat olla yhteydessä toisiinsa. Useat samanlaiset tapahtumat laskettiin sen vuoksi analyysiin vain yhtenä tapahtumana kunkin 12 viikon jakson aikana. Näiden tutkimusten yhdistetyt tiedot osoittivat, että suun kautta annettu 50 mg ibandronihappo-annos vähensi SMPR-luvulla mitattuja luustoon liittyviä tapahtumia merkittävästi tehokkaammin kuin plasebo ( $p = 0,041$ ). Luustoon liittyvien tapahtumien vaara oli myös 38 % pienempi ibandronihappo-hoitoa kuin plaseboa saaneilla potilailla (suhteellinen riski 0,62;  $p = 0,003$ ). Taulukossa 2 on tiivistelmä tehoa kuvaavista tuloksista.

**Taulukko 2 Tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpöpotilaat, joilla luustometastasointia)**

	Kaikki luustoon liittyvät tapahtumat		
	Plasebo n = 277	ibandronihappo 50 mg n = 287	p-arvo
SMPR (potilasvuotta kohti)	1,15	0,99	p = 0,041
Luustoon liittyvien tapahtumien suhteellinen riski	-	0,62	p = 0,003

*Sekundaariset vastemuuttujat tehon arvioinnissa*

Luukipua mittaava pisteluku parani 50 mg:n ibandronihappo-annoksella tilastollisesti merkittävästi plaseboon verrattuna. Kipu pysyi johdonmukaisesti lähtötason alapuolella koko tutkimuksen ajan, ja siihen liittyi merkittävästi vähäisempi kipulääkkeiden käyttö plaseboryhmään verrattuna. Elämänlaatu ja WHO:n suorituskykyluokituksen tulokset heikkenivät merkittävästi vähemmän ibandronihappo-hoitoa kuin plaseboa saaneiden potilaiden ryhmässä. Luun resorption merkkiaineen, CTx:n (tyypin I kollageeninista vapautuva C-terminaalinen telopeptidi), pitoisuus virtsassa oli ibandronihappo-ryhmässä merkittävästi pienempi kuin plaseboryhmässä. Tämä virtsan CTx-pitoisuuden pieneneminen korreloi merkittävästi primaariseen vastemuuttujaan, SMPR-lukuun (Kendall-tau-b;  $p < 0,001$ ). Taulukossa 3 on tiivistelmä sekundaarisista tehoa kuvaavista tuloksista.

**Taulukko 3 Sekundaariset tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpöpotilaat, joilla luustometastasointia)**

	Plasebo n = 277	ibandronihappo n = 287	p-arvo
Luukipu*	0,20	-0,10	p = 0,001
Kipulääkkeiden käyttö*	0,85	0,60	p = 0,019
Elämänlaatu*	-26,8	-8,3	p = 0,032
WHO:n suorituskykyluokitus*	0,54	0,33	p = 0,008
Virtsan CTx**	10,95	-77,32	p = 0,001

\* Muutos (keskiarvo) lähtötilanteen ja viimeisen arviointikerran välillä. \*\* Muutos (mediaani) lähtötilanteen ja viimeisen arviointikerran välillä.



### Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

Ibandronihapon turvallisuutta ja tehoa lasten sekä alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Suun kautta otettu ibandronihappo imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavan yläosasta. Mitatut enimmäispitoisuudet plasmassa saavutettiin 0,5–2 tunnissa (mediaani 1 tunti), kun valmiste otettiin tyhjiin mahaan, ja absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli noin 0,6 %. Imeytyminen heikkenee, kun valmiste otetaan yhdessä ruoan tai juomien (muun kuin pelkän veden) kanssa. Jos ibandronihappo otetaan normaalin aamiaisen yhteydessä, hyötyosuus on noin 90 % pienempi kuin tyhjiin mahaan otetun annoksen jälkeen. Jos annos otetaan 30 minuuttia ennen ateriala, hyötyosuus pienenee noin 30 %. Hyötyosuus ei sen sijaan pienene merkittävästi, kun ibandronihappo otetaan 60 minuuttia ennen ateriala.

Hyötyosuus pieneni noin 75 %, kun ibandronihappo-tabletit otettiin 2 tuntia normaalin aterian jälkeen. Siksi suositellaan, että tabletit otetaan yön yli (vähintään 6 tuntia) kestäneen paaston jälkeen, ja paastoa tulisi jatkaa vielä vähintään 30 minuuttia annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.2)

### Jakautuminen

Alkuvaiheen systeemisen altistuksen jälkeen ibandronihappo sitoutuu nopeasti luuhun tai erittyy virtsaan. Laskettu loppuvaiheen jakautumistilavuus ihmisillä on vähintään 90 l, ja luuhun päätyy arviolta 40–50 % verenkierrossa olevasta annoksesta. Ihmisellä plasman proteiineihin sitoutuu noin 87 % annoksesta pitoisuuden ollessa terapeuttisella tasolla, joten syrjäyttämistä johtuvat lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

### Biotransformaatio

Ibandronihapon ei ole havaittu metaboloituvan eläinten eikä ihmisen elimistössä.

### Eliminoituminen

Ibandronihapon imeytynyt osuus poistuu verenkierrosta imeytymällä luustoon (arviolta 40–50 %) ja loppu poistuu muuttumattomana munuaisten kautta. Ibandronihapon imeytymätön osuus erittyy muuttumattomana ulosteeseen.

Laskettujen puoliintumisaikojen vaihteluväli on suuri ja riippuu annoksesta ja määritysmenetelmän herkkydestä, mutta laskettu loppuvaiheen puoliintumisaika on yleensä 10–60 tuntia. Kuitenkin alussa havaitut plasmapitoisuudet pienenevät nopeasti ja laskevat 10 %:iin huippuarvosta 3 tunnin kuluessa laskimoon annetusta annoksesta ja 8 tunnin kuluessa suun kautta annetusta annoksesta.

Ibandronihapon kokonaispuhdistuma on alhainen, keskiarvo on 84–160 ml/min (eli 1,4–2,67 ml/s). Munuaispuhdistuma (noin 60 ml/min eli 1 ml/s terveillä postmenopausaalisilla naisilla) vastaa 50–60 % kokonaispuhdistumasta ja on yhteydessä kreatiniinipuhdistumaan. Lasketun kokonaispuhdistuman ja munuaispuhdistuman välisen eron katsotaan heijastavan luuhun imeytyvää osuutta.

Eritymisreittiin ei näyttäisi kuuluvan tunnettuja happamia tai emäksisiä kuljetus-systeemejä, jotka ovat mukana muiden lääkeaineiden eritymisessä. Ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450-isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450-järjestelmää rotilla.

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### *Sukupuoli*

Ibandronihapon biologinen hyötyosuus ja farmakokinetiikka ovat samanlaisia miehillä ja naisilla.

#### *Rotu*

Ibandronihapon jakautumisessa ja eliminoitumisessa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä eroja eri etnistä alkuperää (aasialaiset ja valkoihoiset) olevien henkilöiden välillä. Afrikkalaista syntyperää olevista potilaista tutkimustuloksia on saatavilla rajoitetusti.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Eriasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa ibandronihapolle altistuminen on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan (CLcr). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min eli < 0,5 ml/s) sairastavilla henkilöillä, jotka saivat ibandronihappoa 10 mg vuorokaudessa suun kautta 21 vuorokauden ajan, lääkeaineen pitoisuus plasmassa oli 2–3 kertaa suurempi kuin henkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali (CLcr ≥ 80 ml/min). Ibandronihapon kokonais-puhdistuma oli vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä vain 44 ml/min (eli 0,73 ml/s) verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (129 ml/min). Lievää (CLcr ≥ 50 ja < 80 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Keskivaikeaa (CLcr ≥ 30 ja < 50 ml/min) tai vaikeaa (CLcr < 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan annoksen muuttamista (ks. kohta 4.2).

### *Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)*

Ibandronihapon farmakokinetiikkaa ei ole selvitetty maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Maksalla ei ole merkittävää osuutta ibandronihapon eliminaatiossa, koska ibandronihappo ei metaboloidu vaan poistuu erittymällä munuaisten kautta ja sitoutumalla luuhun. Siksi annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnassa. Koska noin 87 % ibandronihaposta sitoutuu plasman proteiineihin pitoisuuden ollessa terapeuttisella tasolla, vaikeaan maksan vajaatoimintaan liittyvä hypoproteinemia ei todennäköisesti suurennakaan vapaan lääkeaineen pitoisuutta plasmassa kliinisesti merkittävässä määrin.

### *Läikkäät potilaat (ks. kohta 4.2)*

Monimuuttuja-analyysissä ikä ei ollut riippumaton tekijä missään tutkituista farmakokineettisistä parametreista. Munuaisten toiminta kuitenkin heikkenee iän myötä, mikä on ainoa huomioon otettava tekijä (ks. munuaisten vajaatoimintaa koskeva kohta).

### *Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.1)*

Ibandronihapon käytöstä ei ole tietoja alle 18-vuotiailla potilailla.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ei-kliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia havaittiin vasta lääkeaineen altistuksilla, joita pidetään huomattavasti ihmisen enimmäisaltistusta suurempana. Näin ollen näillä tuloksilla ei katsota olevan merkitystä kliinisen käytön kannalta. Munuaiset olivat systeemisen toksisen vaikutuksen tärkein kohde-elin eläinkokeissa, mikä vastasi muiden bisfosfonaattien vaikutusta.

### *Mutageenisuus/karsinogeenisuus*

Karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia ei havaittu. Genotoksisuuskokeissa ei havaittu viitteitä ibandronihapon geneettisestä vaikutuksesta.

### *Lisääntymistoksisuus*

Välittömiin sikiötoksisiin tai teratogeenisiin vaikutuksiin viittaavia merkkejä ei havaittu, kun ibandronihappoa annettiin rotille ja kaniineille laskimoon tai suun kautta. Rotilla tehdyissä oraalisisä lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksissa vaikutukset hedelmällisyyteen koostuivat implantaatiota edeltävien menetysten (preimplantation loss) lisääntymisistä, kun käytetty päiväannos oli 1 mg/kg tai suurempi. Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuuskokeissa ibandronihapon haittavaikutukset olivat tämän lääkeaineryhmän (bisfosfonaattien) odotettuja vaikutuksia. Näitä ovat hedelmöittyneen munasolun kiinnittymispaikkojen väheneminen kohdun limakalvolla, luonnollisen synnytyksen häiriöt (dystokia), sisäelinmuutosten lisääntyminen (munuaisallas-virtsan johdin-syndrooma) sekä hampaisiin liittyvät poikkeavuudet rottien F1-sukupolven jälkeläisillä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti  
Krospovidoni  
Mikrokiteinen selluloosa  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Natriumstearyylifumaraatti

#### Tabletin päällyste:

Polyvinyylialkoholi  
Makrogoli 3350  
Talkki  
Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta (OPA-Al-PVC/Al-läpipainopakkaus)  
3 vuotta (PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus)

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Pahvikotelot, joissa OPA-Al-PVC/Al-läpipainopakkaus. Pakkauskoot: 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 ja 210 tablettia.

Pahvikotelot, joissa PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus. Pakkauskoot: 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 ja 210 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Lääkevalmisteiden joutumista luontoon on vältettävä.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Avansor Pharma Oy  
Tekniikantie 14  
02150 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

27934

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 20.01.2011

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.1.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clastec 50 mg tablett, filmdragerad.

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 54 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

Vit till benvit, 9 mm lång, bikonvex, filmdragerad, avlång tablett märkt med "I9BE" på ena sidan och "50" på den andra sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Clastec bör endast initieras av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

##### Dosering

Rekommenderad dos är en 50 mg filmdragerad tablett per dag.

##### *Särskilda populationer*

##### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

##### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

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

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

För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (CLkr  $< 30$  ml/min) är rekommenderad dos en 50 mg filmdragerad tablett en gång i veckan. Se doseringsinstruktioner ovan.

### *Äldre personer*

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2)

### *Pediatriska populationen*

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

### Administreringssätt

För oral användning.

Clastec skall tas efter en natts fasta (på minst 6 timmar) och före dagens första måltid eller dryck. Läkemedel och kosttillskott (inklusive kalcium) ska likaledes undvikas före intag av Clastec. Fastan ska fortsätta åtminstone 30 minuter efter tablettintaget. Vatten får intas när som helst under behandlingen med Clastec (se avsnitt 4.5). Vatten med en hög kalciumkoncentration ska inte användas. Om det finns misstanke om eventuella höga kalciumhalter i kranvattnet (hårt vatten), rekommenderas att buteljerat vatten med lågt mineralinnehåll används.

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

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot ibandronatsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hypokalcemi
- Abnormaliteter i esofagus som kan försena esofagustömning som striktur eller akalasi
- Oförmåga att stå eller sitta upprätt i minst 60 minuter

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Patienter med störningar av skelett- och mineralmetabolismen

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

#### Gastrointestinal irritation

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

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

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

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

#### Acetylsalisylsyra och NSAID-preparat

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

#### Osteonekros i käken

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

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

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

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

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

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

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

#### Osteonekros i den yttre hörselgången

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

#### Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i

lår eller lumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning. Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller lumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

#### Njurfunktion

Kliniska studier har inte gett några belegg för att långtidsbehandling med ibandronatsyra försämrar njurfunktionen. Dock rekommenderas att njurfunktion, serumkalcium, fosfat och magnesiumnivåer kontrolleras hos patienter som behandlas med ibandronatsyra.

#### Patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater

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

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Läkemedel-födoämnesinteraktion

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

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

#### Interaktion med andra läkemedel

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

#### H<sub>2</sub>-antagonister eller andra läkemedel som ökar magsyrans pH

Hos friska frivilliga män och postmenopausala kvinnor orsakade intravenöst givet ranitidin en ökad biotillgänglighet av ibandronatsyra på ca 20% (vilket är inom normalgränsen för ibandronatsyrans varierande biotillgänglighet), vilket förmodligen berodde på en minskad mängd magsyra. Dock är ingen dosjustering nödvändig vid samtidig administrering med H<sub>2</sub>-antagonister eller andra läkemedel som ökar magsyrans pH.

#### Acetylsalisylsyra och NSAID-preparat

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

#### Aminoglykosider



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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

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

##### Amning

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

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Mot bakgrund av den farmakodynamiska och farmakokinetiska profilen och rapporterade biverkningar, förväntas att ibandronatsyra har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste rapporterade biverkningarna är anafylaktisk reaktion/chock, atypiska femurfrakturer, osteonekros i käken, gastrointestinal irritation och okulär inflammation (se under ”Beskrivning av utvalda biverkningar” och avsnitt 4.4). Behandlingen associerades oftast med en sänkning av kalciumhalten i blodet till under normal nivå (hypokalcemi), följt av dyspepsi.

##### Biverkningar i tabellform

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

Biverkningarna visas enligt MedDRAs klassificering av organsystem och frekvenskategori.

Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga (>1/10), vanliga ( $\geq 1/100$  till < 1/10), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000) ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

#### **Tabell 1 Biverkningsar rapporterade vid oral administrering av ibandronatsyra**

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Anemi			
<b>Immun- systemet</b>				Överkänslighet†, bronkospasm†, angioödem† anafylaktisk reaktion/ chock†*	Astma exacerba- tion
<b>Metabolism och nutrition</b>	Hypokalcemi**				
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Parestesi, dysgeusi (smak- rubbnig)			
<b>Ögon</b>			Okulära inflamma- tioner†**		
<b>Magtarm- kanalen</b>	Esofagit, buksmärta, dyspepsi, illamående	Blödning, duodenalsår, gastrit, dysfagi, muntorrhet			
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Klåda		<u>StevensJohnsons syndrom†</u> , <u>erythema multiforme†</u> , <u>bullös dermatit†</u>	
<b>Muskulo- skeletala systemet och bindväv</b>			Atypiska subtrokantära och diafysära femur- frakturer	Osteonekros i käken†** Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning) †	
<b>Njurar och urinvägar</b>		Azotemi (uremi)			
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid aministrerings- stället</b>	Asteni	Bröstsmärta, influenzaliknande sjukdom, sjukdomskänsla, smärta			
<b>Undersökningar</b>		Förhöjt parathormon			

\*\*Se ytterligare information nedan.

†Identifierad efter godkännandet för försäljning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

### Hypokalcemi

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

### Osteonekros i käken

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

### Okulära inflammationer

Okulära inflammationer såsom 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 direkt till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

## **4.9 Överdoser**

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

### 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.

### Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

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

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

#### *Primära effektmått*

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

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

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

**Tabell 2 Effektnsultat (bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)**

	Alla skelettrelaterade händelser (SREs)		
	Placebo n=277	ibandronatsyra 50 mg n=287	p-värde

SMPR (per patientår)	1,15	0,99	p=0,041
Relativ risk för SRE	-	0,62	p=0,003

### Sekundära effektmått

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

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

	Placebo n=277	ibandronatsyra 50 mg n=287	p-värde
Skelettsmärta *	0,20	-0,10	p=0,001
Analgetikaanvändning *	0,85	0,60	p=0,019
Livskvalitet *	-26,8	-8,3	p=0,032
Performance status enligt WHO *	0,54	0,33	P=0,008
CTx i urinen **	10,95	-77,32	P=0,001

\* Förändring i genomsnitt från baslinjen till sista utvärdering. \*\* Medianförändring från baslinjen till sista utvärdering

### Pediatriska populationen (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2)

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

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

minuter före en måltid är reduktionen av biotillgängligheten ungefär 30%. Om ibandronatsyra tas 60 minuter före en måltid är reduktionen av biotillgängligheten marginell.

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

### Distribution

Efter initial systemexponering binder ibandronatsyra snabbt till benvävnad eller utsöndras via urinen. Hos människa är den skenbara terminala distributionsvolumen 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.

### Biotransformering

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

### Elimination

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

De observerade halveringstiderna varierar beroende på dos och analysens känslighet, men generellt verkar den skenbara terminala halveringstiden vara mellan 10 och 60 timmar. Plasmanivåerna minskar dock snabbt och når 10% av den maximala nivån inom 3 och 8 timmar efter intravenös respektive oral administrering.

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

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

### Farmakokinetik i speciella patientgrupper

#### *Kön*

Ibandronatsyrans biotillgänglighet och farmakokinetik är likartad hos män och kvinnor.

#### *Ras*

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

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Exponeringen av ibandronatsyran hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion är

relaterad till kreatininclearance (CLkr). Personer med gravt nedsatt njurfunktion (CLkr <30 ml/min) som erhöll oralt administrerad ibandronatsyra 10 mg per dag i 21 dagar, uppvisade 2-3 gånger högre plasmakoncentrationer än personer med normal njurfunktion (CLkr ≥ 80 ml/min). Ibandronatsyrans totala clearance reducerades till 44 ml/min för personer med gravt nedsatt njurfunktion jämfört med 129 ml/min hos personer med normal njurfunktion. För patienter med mild njurfunktionsnedsättning (CLkr ≥50 och <80 ml/min) behövs ingen dosanpassning. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (CLkr ≥30 och <50 ml/min) eller grav njurfunktionsnedsättning (CLkr <30 ml/min) rekommenderas dosanpassning (se avsnitt 4.2).

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)*

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

#### *Äldre patienter (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).

#### *Pediatrika 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 eller oralt behandlade råttor och kaniner. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering bestod effekterna på fertiliteten av ökade preimplantationsförluster vid dosnivåer på 1 mg/kg/dag och högre. I reproduktionsstudier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra antalet spermier vid doser på 0,3 och 1 mg/kg/dag och minskade fertiliteten hos hannar vid 1 mg/kg/dag och hos honor vid 1,2 mg/kg/dag. De biverkningar som sågs i reproduktionstoxikologiska studier på råttor var de som förväntades för denna läkemedelsgrupp (bisfosfonater). Dessa inkluderar ett minskat antal implantationsställen, försvårad naturlig förlossning (dystoki), en ökning i visceral variationer (uretärt njurbäckensyndrom) och tandmissbildningar på F1-avkomman hos råttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Laktosmonohydrat  
Krospovidon  
Cellulosa, mikrokristallin  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Natriumstearylfumarat

#### Tabletthölje:

Polyvinylalkohol  
Makrogol 3350  
Talk  
Titandioxid (E 171)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år (OPA-Al-PVC/Al-genomtrycksförpackning)  
3 år (PVC-PVDC/Al-genomtrycksförpackning)

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Kartong med OPA-Al-PVC/Al-genomtrycksförpackning. Förpackningsstorlekar: 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 och 210 tabletter.

Kartong med PVC-PVDC/Al-genomtrycksförpackning. Förpackningsstorlekar: 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 och 210 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktions**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.  
Utsläpp av läkemedel i miljön ska minimeras.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Avansor Pharma Oy  
Teknikvägen 14  
02150 Esbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

27934

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**



Datum för det första godkännandet: 20.01.2011

Datum för den senaste förnyelsen:

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

28.1.2021