

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ibandronic acid WH 150 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af íbandrónsýru (sem natríum einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Inniheldur 163 mg af mjólkursykri (sem mjólkursykurseinhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar eða beinhvítar, ílangar tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, 14 mm að lengd merktar “I9BE” á annarri hliðinni og “150” á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við beinþynningu hjá konum eftir tíðahvörf sem eru í aukinni hættu á beinbrotum (sjá kafla 5.1). Sýnt hefur verið fram á að hætta á samfallsbrotum í hrygg minnkar, virkni gegn brotum á lærleggshálsi hefur ekki verið staðfest.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er ein 150 mg filmuhúðuð tafla einu sinni í mánuði. Helst á að taka töfluna á sömu dagsetningu hvers mánaðar.

Taka á Ibandronic acid WH eftir næturföstu (að lágmarki 6 klst.) og 1 klukkustund fyrir fyrsta mat eða drykk (annað en vatn) dagsins (sjá kafla 4.5) eða önnur lyf til inntöku eða fæðubótarefni (að meðtöldu kalki).

Ef gleymist að taka skammt á að gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka eina Ibandronic acid WH 150 mg töflu næsta morgun eftir að munað er eftir töflunni, nema að næsti áætlaði skammtur sé eftir innan við 7 daga. Sjúklingar eiga síðan að halda áfram að taka skammtinn einu sinni í mánuði samkvæmt upphaflega áætlaðri dagsetningu. Ef næsti skammtur er innan 7 daga á sjúklingurinn að bíða eftir næsta skammti og halda síðan áfram að taka eina töflu í mánuði eins og upphaflega var gert ráð fyrir. Sjúklingar eiga ekki að taka tvær töflur í sömu vikunni.

Sjúklingar eiga að fá viðbótarkalk og/eða D-vítamín ef ekki er nóg af því í fæðu (sjá kafla 4.4 og kafla 4.5).

Ekki er þekkt hver ákjósanlegasta lengd meðferðar með bisfosfonötum við beinþynningu er. Reglulega skal endurmeta þörf á áframhaldandi meðferð að teknu tilliti til ávinnings og hugsanlegrar áhættu af meðferð hjá hverjum sjúklingi fyrir sig, sérstaklega eftir að meðferð með Ibandronic acid WH hefur staðið í 5 ár eða lengur.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ibandronic acid WH er ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með kreatínínhreinsun undir 30 ml/mín. Vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Ekki er þörf fyrir skammtaaðlögun hjá sjúklingum með lítið eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi þar sem kreatínínhreinsun er 30 ml/mín eða meira.

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Börn

Ábendingar fyrir notkun Ibandronic acid WH eiga ekki við um börn yngri en 18 ára og var íbandrónsýra ekki rannsökuð hjá þessum aldurshópi (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

Til inntöku.

- Gleypa á töflur í heilu lagi með glasi af vatni (180-240 ml) meðan sjúklingur situr eða stendur uppréttur. Ekki ætti að nota kalsíumríkt vatn. Ef mikið magn kalsíums í kranavatni er talið vera áhyggjuefni er ráðlagt að nota vatn á flöskum sem inniheldur lítið magn steinefna.
- Sjúklingar eiga ekki að leggjast næstu 1 klukkustund eftir töku Ibandronic acid WH.
- Vatn er eini drykkurinn sem taka á með Ibandronic acid WH.
- Sjúklingar eiga hvorki að tryggja né sjúga töfluna vegna möguleika á sáramyndun í munni og koki.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Blóðkalsíumlækkun
- Frábrigði í vélinda sem seinka vélindatæmingu, svo sem þrengsli eða vélindalokakrampi (achalasia)
- Vangeta til að standa eða sitja uppréttur í a.m.k. 60 mínútur

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blóðkalsíumlækkun

Meðhöndla verður blóðkalsíumlækkun sem fyrir er áður en Ibandronic acid WH meðferð hefst. Einnig þarf að ná árangri við meðhöndlun annarra truflana á umbroti beina og steinefna. Brýnt er að allir sjúklingar fái nóg af kalki og D-vítamíni.

Ertung í meltingarvegi

Bisfosfónöt sem gefin eru til inntöku geta valdið staðbundinni ertingu slímhúðar í efri hluta meltingarvegs. Vegna þessara hugsanlegu ertingaráhrifa og mögulegrar versunar á undirliggjandi sjúkdómi, á að gæta varúðar þegar Ibandronic acid WH er gefið sjúklingum með virka kvilla í efri hluta meltingarvegs (t.d. þekkt Barretts vélinda, kyngingartregða, aðrir sjúkdómar í vélinda, magabólga, skeifugarnarbólga eða sár).

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með bisfosfónötum til inntöku hefur verið tilkynnt um aukaverkanir svo sem vélindabólgu, vélindasár og vélindafleiður sem eru stundum alvarleg og krefjast sjúkrahússinnlagnar, í mjög sjaldgæfum tilvikum með blæðingu eða þar sem vélindaþrenging eða -rof fylgir í kjölfarið. Hættan á alvarlegum aukaverkunum í vélinda virðist vera meiri hjá sjúklingum sem fara ekki eftir skammtaleiðbeiningum og/eða halda áfram að taka bisfosfónöt eftir að fram eru komin

einkenni sem benda til vélindaertingar. Sjúklingar eiga að fara að öllu með gát og vera færir um að fylgja skammtaleiðbeiningum (sjá kafla 4.2).

Læknar eiga að vera vakandi fyrir öllum merkjum eða einkennum sem gefa til kynna hugsanleg viðbrögð frá vélinda og leiðbeina á sjúklingum um að hætta að nota Ibandronic acid WH og leita læknis ef þeir finna fyrir kyngingartregðu, sársauka við kyngingu, verk aftan brjóstbeins eða ef brjóstsvíði kemur fram eða versnar.

Ekki varð vart við aukna hættu í klínískum samanburðarrannsóknnum, en eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um maga- og skeifugarnarsár við notkun bisfosfónata til inntöku og eru þau stundum alvarleg og með fylgikvillum.

Þar sem bæði bólgueyðandi verkjalyf og bisfosfónöt tengjast ertingu í meltingarvegi, á að gæta varúðar við samtímis notkun.

Beindrep í kjálka

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið tilkynnt um beindrep í kjálka hjá sjúklingum sem fá ibandrónsýru við beinþynningu (sjá kafla 4.8).

Fresta á upphafi meðferðar eða nýrrar meðferðarlotu hjá sjúklingum með opin sár, sem ekki hafa náð að gróa, í mjúkvefjum í munni. Íhuga á tannskoðun með viðeigandi forvarnartannlækningum, ásamt einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu áður en meðferð með Ibandronic acid WH hefst hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti.

Hafa á eftirtalda áhættuþætti í huga þegar mat er lagt á hættu á að beindrep í kjálka komi fram hjá sjúklingi:

- virkni lyfja sem hindra niðurbrot beina (bone resorption) (áhætta er meiri við notkun mjög öflugra lyfja), íkomuleið (áhætta er meiri við gjöf í æð) og uppsafnaða skammta af lyfjum við niðurbroti beina
- krabbamein, samtímis kvilla (t.d. blóðleysi, storkukvilla, sýkingu), reykingar
- samtímis meðferð: barkstera, krabbameinslyfjameðferð, lyf sem hindra nýmyndun æða, geislameðferð á höfði og hálsi
- lélega tannhirðu, kvilla í tannholdi, gervitennur sem passa illa, sögu um tannkvilla, ífarandi tannaðgerðir, t.d. tanndrátt

Hvetja á alla sjúklinga til að stunda góða tannhirðu, fara reglulega í tanneftirlit og láta tafarlaust vita um einkenni frá munni, svo sem tannlos, verk eða þrota, sár sem gróa ekki eða útferð, meðan á meðferð með Ibandronic acid WH stendur. Meðan á meðferð stendur á ekki að gera ífarandi tannaðgerðir nema að vandlega íhuguðu máli og forðast á að gera þær skömmu fyrir eða eftir gjöf Ibandronic acid WH.

Ákveða á meðferð sjúklinga sem fá beindrep í kjálka í nánú samráði milli meðhöndlandi læknis og tannlæknis eða kjálkaskurðlæknis með sérþekkingu á beindrepi í kjálka. Íhuga á að gera hlé á meðferð með ibandrónsýru þar til einkennin batna og brugðist hefur verið við áhættuþáttum eins og kostur er.

Beindrep í hlust

Tilkynnt hefur verið um beindrep í hlust við notkun bisfosfónata, einkum í tengslum við langtímameðferð. Meðal hugsanlegra áhættuþátta fyrir beindrep í hlust eru steraanotkun og krabbameinslyf og/eða staðbundnir áhættuþættir svo sem sýking eða áverka. Íhuga á hvort um beindrep í hlust geti verið að ræða hjá sjúklingum sem fá bisfosfónöt og einkenni frá eyrum, þar með taldar langvinnar sýkingar í eyrum.

Afbrigðileg brot á lærlegg

Greint hefur verið frá afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum (subtrochanteric fractures) og brotum á lærleggsbol (diaphyseal fractures) í tengslum við meðferð með bisfosfónötum, einkum hjá sjúklingum á langtímameðferð við beinþynningu. Þessi þverbrot eða stuttu skábrot geta komið fram hvar sem er á lærleggnum frá því rétt fyrir neðan minni lærhnútu og að staðnum rétt fyrir ofan ofanhnúfúlínu (supracondylar flare). Þessi brot hafa komið fram eftir mjög lítinn áverka eða án áverka og sumir sjúklingar hafa fundið fyrir verk í læri eða nára, oft samhliða því sem líkst hefur álagsbrotum við myndgreiningu, vikum eða mánuðum áður en í ljós komu brot þvert í gegnum lærlegg. Brotin eru oft í

báðum lærleggjum og því skal rannsaka lærlegginn í hinum fótleggnum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með bisfosfonötum og hafa fengið brot á lærleggsbol. Einnig hefur verið greint frá því að þessi brot grói illa.

Íhuga skal að hætta meðferð með bisfosfonötum ef grunur leikur á að um afbrigðileg lærleggsbrot sé að ræða að teknu tilliti til mats á einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu hjá hverjum og einum sjúklingi.

Ráðleggja skal sjúklingum að greina frá öllum verkjum í læri, mjöðm eða nára meðan á meðferð með bisfosfonötum stendur og leggja skal mat á alla sjúklinga sem hafa slík einkenni með tilliti til hugsanlegra lærleggsbrota.

Skert nýrnastarfsemi

Vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu er ekki mælt með íbandrónsýru fyrir sjúklinga með kreatínínhreinsun undir 30 ml/mín (sjá kafla 5.2).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf – milliverkanir við fæðu

Aðgengi íbandrónsýru til inntöku er yfirleitt minna þegar fæða er til staðar. Einkum eru fæðutegundir sem innihalda kalk, þar með talin mjólk, og aðrar fjölgildar katjónir (svo sem ál, magnesíum, járn), líklegar til að trufla frásog íbandrónsýru, en það er í samræmi við niðurstöður úr dýrarannsóknunum. Því eiga sjúklingar að fasta á nóttunni (a.m.k. 6 klst.) áður en þeir taka Ibandronic acid WH og halda föstu áfram í klukkustund eftir töku Ibandronic acid WH (sjá kafla 4.2).

Milliverkanir við önnur lyf

Umbrotamilliverkanir eru taldar ólíklegar þar sem íbandrónsýra hamlar ekki helstu P450 ísóensímum í lifur manna og sýnt hefur verið fram á að hún örvar ekki cýtókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum (sjá kafla 5.2). Íbandrónsýra skilst eingöngu út um nýru og umbrotnar ekki.

Kalk, sýrubindandi efni og ákveðin lyf til inntöku sem innihalda fjölgildar katjónir

Líklegt er að fæðubótarefni með kalki, sýrubindandi efni og ákveðin lyf til inntöku sem innihalda fjölgildar katjónir (svo sem ál, magnesíum, járn) trufla frásog íbandrónsýru. Því eiga sjúklingar ekki að taka önnur lyf til inntöku í að minnsta kosti 6 klukkustundir áður en Ibandronic acid WH er tekin og í eina klukkustund eftir töku Ibandronic acid WH.

Asetýlsalisýlsýra og bólgueyðandi verkjalyf

Þar sem asetýlsalisýlsýra, bólgueyðandi verkjalyf sem inniheldur ekki stera (NSAID) og bisfosfónöt valda ertingu í meltingarvegi skal gæta varúðar þegar lyfin eru tekin inn samtímis (sjá kafla 4.4).

H₂ blokkar eða prótónpumpuhamlar

Af meira en 1500 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókn BM 16549 þar sem bornir voru saman mánaðarlegir og daglegir skammtar af íbandrónsýru, notuðu 14 % sjúklinganna histamín (H₂) blokka eða prótónpumpuhamla eftir eitt ár og 18% sjúklinganna eftir tvö ár. Á meðal þessara sjúklinga var tíðni aukaverkana frá efri hluta meltingarvegar hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru 150 mg einu sinni í mánuði svipuð og hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg einu sinni á dag.

Í heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum og konum eftir tíðahvörf olli ranitídín í æð aukningu á aðgengi íbandrónsýru sem nam um 20 %, sennilega vegna minnkaðrar magasýru. Þar sem þessi aukning er innan eðlilegs breytileika fyrir aðgengi íbandrónsýru, er þó ekki talið nauðsynlegt að aðlaga skammta

Þegar Ibandronic acid WH er gefin með H₂-hemlum eða öðrum virkum efnum sem auka sýrustig (pH) í maga.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ibandronic acid WH er aðeins ætlað til notkunar hjá konum eftir tíðahvörf, konur á barneignaraldri mega ekki taka lyfið.

Fullnægjandi upplýsingar um notkun íbandrónsýru hjá barnshafandi konum eru ekki fyrir hendi. Í rannsóknum á rottum hafa komið fram nokkur eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er óþekkt. Ibandronic acid WH á ekki að nota á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort íbandrónsýra skilst út í brjóstamjólk. Rannsóknir hjá mjólkandi rottum hafa sýnt að íbandrónsýra kemur fram í lágum styrk í mjólkinni eftir gjöf í æð. Ibandronic acid WH á ekki að nota á meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru til um áhrif íbandrónsýru á menn. Í rannsókn á áhrifum íbandrónsýru til inntöku á æxlun rotta minnkaði frjósemi. Í rannsóknum á rottum þar sem lyfið var gefið í bláæð minnkaði íbandrónsýra frjósemi í háum daglegum skömmtum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á grundvelli upplýsinga um lyfhrif og lyfjahvörf og tilkynnta aukaverkanna er talið að Ibandronic acid WH hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Alvarlegustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eru bráðaofnæmisviðbrögð/lost, afbrigðileg brot á lærlegg, beindrep í kjálka, erting í meltingarvegi og augnbólga (sjá kaflann "Lýsing valinna aukaverkana" og kafla 4.4).

Aukaverkanir sem oftast eru tilkynntar eru liðverkir og inflúensulík einkenni. Þessi einkenni koma yfirleitt fram í tengslum við fyrsta skammt, vara yfirleitt stutt, eru væg eða miðlungs alvarleg og hverfa yfirleitt þegar meðferð er haldið áfram án þess að þörf sé á læknismeðferð (sjá málsgrein „Inflúensulík einkenni“).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 er að finna tæmandi lista yfir þekktar aukaverkanir. Öryggi íbandrónsýru 2,5 mg daglega til inntöku var metið hjá 1251 meðhöndluðum sjúklingi í 4 klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem mikill meirihluti sjúklinga kom úr þriggja ára aðal beinbrotarannsókninni (MF4411).

Í tveggja ára rannsókn hjá konum eftir tíðahvörf með beinþynningu (BM 16549) var heildaröryggi íbandrónsýru 150 mg einu sinni í mánuði og íbandrónsýru 2,5 mg daglega svipað. Heildarhlutfall sjúklinga sem fundu fyrir aukaverkunum var 22,7 % eftir eitt ár og 25,0% eftir tvö ár fyrir íbandrónsýru 150 mg einu sinni í mánuði. Í flestum tilvikum þurfti ekki að stöðva meðferð.

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar (> 1/10), algengar (≥1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir sem komu fram hjá konum eftir tíðahvörf sem fengu íbandrónsýru 150 mg einu sinni í mánuði eða íbandrónsýru 2,5 mg daglega í III stigs rannsóknunum BM16549 og MF4411 og sem komu fram eftir markaðssetningu.

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Ónæmiskerfi		Versnun astma	Ofnæmisviðbrögð	Bráðaofnæmi/lost *†
Efnaskipti og næring		Blóðkalsíum-lækkun†		
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl		
Augu			Augnbólga*†	
Meltingarfæri*	Vélindabólga, magabólga, maga-vélindis-bakflæðis-sjúkdómur, meltingar-truflanir, niðurgangur, kviðverkur, ógleði	Vélindabólga að meðtöldum vélindasárum eða þrengingum og kyngingar-tregðu, uppköst, vindgangur	Skeifugarnar-bólga	
Húð og undirhúð	Útbrot		Ofsabjúgur, andlitsbjúgur, ofsakláði	Stevens-Johnson heilkenni†, Regnbogaroði†, Blöðruhúðbólga†
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkur, vöðvaþrautir, verkir í stoðkerfi, vöðvakrampar, stirðleiki í stoðkerfi	Bakverkur	Afbrigðileg neðanlærhnútu-brot og brot á lærleggsbol	Beindrep í kjálka*† Beindrep í hlust (aukaverkun af öllum lyfjum í flokki bisfosfónata)†
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Inflúensulík veikindi*	Preyta		

**Sjá frekari upplýsingar hér fyrir neðan.

† Kom fram við reynslu eftir markaðssetningu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir frá meltingarfærum

Sjúklingar sem hafa sögu um meltingarfærasjúkdóma þar á meðal sjúklingar með magasár án nýlegrar blæðingar eða sjúkrahúsinnlagnar og sjúklingar með meltingartruflanir eða bakflæði sem er meðhöndlað með lyfjum fengu að taka þátt í rannsókninni á skömmtun einu sinni í mánuði. Enginn munur var á tíðni aukaverkana frá efri hluta meltingarveggar á milli skömmtunarinnar 150 mg gefin einu sinni í mánuði og 2,5 mg gefin daglega fyrir þessa sjúklinga.

Inflúensulík veikindi

Inflúensulík veikindi nær yfir aukaverkanir sem greint er frá sem bráðri bólguðsvörun eða einkenni eins og vöðvaverkir, liðverkir, sótthiti, hrollur, þreyta, ógleði, lystarleysi og beinverkir.

Beindrep í kjálka

Tilkynnt hefur verið um beindrep í kjálka, einkum hjá krabbameinssjúklingum sem hafa fengið lyf sem hindra niðurbrot beina, svo sem íbandrónsýru (sjá kafla 4.4.). Tilkynnt hefur verið um tilvik beindreps í kjálka við notkun íbandrónsýru eftir markaðssetningu lyfsins.

Augnbólga

Tilkynnt hefur verið um bólgu í auga, svo sem æðahjúpsbólgu, grunna hvítubólgu eða hvítubólgu í tengslum við notkun íbandrónsýru. Í sumum tilvikum gekk bólgan ekki til baka fyrr en notkun íbandrónsýru var hætt.

Bráðaofnæmi/lost

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð/lost, þar með talin dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í bláæð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Ekki eru fyrirbyggjandi neinar sértækar upplýsingar varðandi meðferð við ofskömmtnun Ibandronic acid WH. Á grundvelli þekkingar á þessum flokki efnasambanda getur ofskömmtnun í inntöku þó valdið aukaverkunum í efri hluta meltingarveggar (svo sem ólgu í maga, meltingartruflunum, vélindabólgu, magabólgu eða sári) eða blóðkalsíumlækkun. Gefa á mjólk eða sýrubindandi lyf til að binda Ibandronic acid WH og meðhöndla hverja aukaverkun eftir einkennum. Vegna hættu á ertingu í vélinda á ekki að framkalla uppköst og sjúklingurinn á að vera í uppréttri stöðu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sjúkdómum í beinum, bisfosfónöt, ATC flokkur: M05BA06.

Verkunarháttur

Íbandrónsýra er mjög öflugt bisfosfónat sem tilheyrir þeim flokki bisfosfónata sem innihalda köfnunarefni, sem verka valbundið á beinvef og hamla sértækt beinætuvirkni án þess að hafa bein áhrif á beinmyndun. Það truflar ekki fjölgun beinæta. Íbandrónsýra leiðir til stigvaxandi, hreinnar aukningar í beinmassa og minni tíðni beinbrota með því að draga úr aukinni umsetningu beina þannig að það nálgast gildi fyrir tíðahvörf hjá konum eftir tíðahvörf.

Lyfhrif

Lyfhrif íbandrónsýru felast í hömlun á niðurbroti beina. *In vivo* kemur íbandrónsýra í veg fyrir beineyðingu framkallaða í tilraunum vegna stöðvunar á starfsemi kynkirtla, retínóíða, æxla eða efna sem æxli gefa frá sér. Í ungum (hraðvaxtar) rottum eru einnig hömlur á innra niðurbroti beina sem veldur aukningu á eðlilegum beinmassa miðað við ómeðhöndluð dýr. Í dýratilraunum hefur verið staðfest að íbandrónsýra er mjög öflugur hemill á beinætuvirkni. Í rottum í vexti voru engar vísbendingar um skerta steinefnaútfellingu, jafnvel við skammta sem voru meira en 5.000 sinnum stærri en skammturinn sem þarf til meðferðar við beinþynningu.

Bæði dagleg og lotubundin (með langvarandi skammtalausum tímabilum) langtímagjöf hjá rottum, hundum og öpum var tengd nýmyndun eðlilegra beina sem voru jafnstærk eða sterkari, jafnvel í skömmtnum á því skammtabili sem eituráhrif koma fram. Hjá mönnum var virkni bæði daglegrar og lotubundinnar lyfjagjafar með 9-10 vikna skammtalausum tímabili íbandrónsýru staðfest í klínískri rannsókn (MF 4411), þar sem íbandrónsýra sýndi fyrirbyggjandi áhrif á beinbrot.

Í dýralíkönum olli íbandrónsýra lífefnafræðilegum breytingum sem gáfu til kynna skammtaháða hömlun á niðurbroti beina, að meðtalinni bælingu á lífefnafræðilegum auðkennum um niðurbrot á

kollageni beina í þvagi (svo sem deoxýpýrídínólíni og krosstengdum N-telopeptíðum af I. gerð kollagens (NTX)).

Í I. stigs jafngildisrannsókn sem gerð var hjá 72 konum eftir tíðahvörf sem fengu 150 mg til inntöku á 28 daga fresti, í allt fjóra skammta, kom hömlun á CTX í sermi eftir fyrsta skammtinn fram strax 24 klukkustundum eftir skammtinn (miðgildi hömlunar 28%), með miðgildi hámarkshömlunar (69%) 6 dögum síðar. Eftir þriðja og fjórða skammt var miðgildi hámarkshömlunar 6 dögum eftir skammt 74% sem minnkaði í miðgildi hömlunar sem nam 56% 28 dögum eftir fjórða skammt. Séu ekki gefnir fleiri skammtar dregur úr hömlun á lífefnafræðilegum auðkennum um niðurbrot beina.

Klínísk virkni og öryggi

Óháða áhættuþætti, til dæmis lága steinefnabéttni í beinum, aldur, sögu um fyrri brot, fjölskyldusögu um brot, hraða umsetningu beina og lágan líkamsþyngdarstuðull á að hafa í huga til þess að skilgreina konur sem eru í aukinni hættu á beinbrotum vegna beinþynningar.

Íbandrónsýra 150 mg einu sinni í mánuði

Steinefnabéttni í beinum (BMD)

Sýnt var fram á að íbandrónsýra 150 mg einu sinni í mánuði var að minnsta kosti jafn virkt og íbandrónsýra 2,5 mg daglega við aukningu á steinefnabéttni í beinum í tveggja ára, tvíblindri, fjölsetra rannsókn (BM 16549) hjá konum eftir tíðahvörf með beinþynningu (BMD T-stig í lendarhrygg undir - 2,5 staðalfrávik við grunnlínu). Sýnt var fram á þetta í bæði frumgreiningu eftir eitt ár og í staðfestandi greiningu við tveggja ára lokaviðmið (Tafla 2).

Tafla 2 Meðaltal hlutfallslegra breytinga frá grunnlínu á beinþéttni lendarhryggs, mjaðmar í heild, lærleggsháls og lærleggshnútu eftir eins árs (frumgreining) og tveggja ára meðferð (samkvæmt rannsóknaráætlun þýðis) í rannsókn BM 16549.

	Upplýsingar frá einu ári úr BM 16549		Upplýsingar frá tveimur árum úr BM 16549	
Meðaltal hlutfallslegra breytinga frá grunnlínu % [95% CI]	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=318)	Íbandrónsýra 150 mg einu sinni í mánuði (N=320)	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=294)	Íbandrónsýra 150 mg einu sinni í mánuði (N=291)
Lendarhryggur 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]
Mjöðm í heild BMD	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
Lærleggsháls BMD	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
Lærleggshnúta 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]

Ennfremur var sýnt fram á að íbandrónsýra 150 mg einu sinni í mánuði var betra en íbandrónsýra 2,5 mg daglega hvað varðar aukningu í beinþéttni í lendarhrygg í fyrirfram áætlaðri greiningu eftir eitt ár, $p=0,002$ og eftir tvö ár, $p<0,001$.

Eftir eitt ár (frumgreiningu) varð hjá 91,3% ($p=0,005$) sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 150 mg einu sinni í mánuði aukning á beinþéttni í lendarhrygg sem var meiri eða jöfn grunnlínu (sýndu svörun í steinefnabéttni í beinum), borið saman við 84,0% sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg daglega. Eftir tvö ár sýndu 93,5% ($p=0,004$) sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 150 mg einu sinni í mánuði og 86,4% sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg daglega svörun.

Fyrir beinþéttni mjaðmar í heild varð hjá 90,0% ($p<0,001$) sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 150 mg einu sinni í mánuði og 76,7% sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg daglega aukning í beinþéttni mjaðmar í heild sem var meiri eða jöfn grunnlínu eftir eitt ár. Eftir tvö ár varð hjá 93,4% ($p<0,001$) sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 150 mg einu sinni í mánuði og 78,4% sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg daglega aukning í beinþéttni mjaðmar í heild meiri eða jöfn grunnlínu.

Þegar þrengri viðmiðun er skoðuð, sem sameinar bæði beinþéttni í lendarhrygg og mjöðm í heild, sýndu 83,9% ($p<0,001$) sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 150 mg einu sinni í mánuði og 65,7% sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg daglega svörun eftir eitt ár. Eftir tvö ár voru 87,1% ($p<0,001$) sjúklinga í 150 mg einu sinni í mánuði hlutanum og 70,5% sjúklinga í 2,5 mg daglega hlutanum sem féllu undir þessa viðmiðun.

Lífefnafræðileg auðkenni umsetningar beina

Klínískt mikilvæg minnkun á þéttni CTX í sermi kom fram við alla mælda tímapunkta, þ.e. eftir 3, 6, 12 og 24 mánuði. Eftir 1 ár (frumgreiningu) var miðgildi viðkomandi breytinga frá grunnlínu -76% fyrir íbandrónsýru 150 mg einu sinni í mánuði og -67% fyrir íbandrónsýru 2,5 mg daglega skömmtun. Eftir tvö ár var miðgildi viðkomandi breytinga -68% fyrir 150 mg einu sinni í mánuði og -62% fyrir 2,5 mg daglega.

Eftir eitt ár var staðfest að 83,5% ($p=0,006$) sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 150 mg einu sinni í mánuði og 73,9% sjúklinga sem fengu íbandrónsýru 2,5 mg daglega ($p=0,006$) sýndu svörun (skilgreint sem minnkun $\geq 50\%$ frá grunnlínu). Eftir tvö ár var staðfest að 78,7% ($p=0,002$) sjúklinga sem fengu 150 mg einu sinni í mánuði og 65,6% sjúklinga sem fengu 2,5 mg daglega sýndu svörun.

Byggt á niðurstöðum rannsóknar BM 16549 er vænst að íbandrónsýra 150 mg einu sinni í mánuði sé að minnsta kosti jafn áhrifaríkt og íbandrónsýra 2,5 mg daglega við að fyrirbyggja beinbrot.

Íbandrónsýra 2,5 mg daglega

Í upphaflegu þriggja ára, slembiröðuðu, tvíblindu, samanburðarrannsókninni við lyfleysu á beinbrotum (MF 4411) var sýnt fram á tölfræðilega marktæka lækkun í tíðni nýrra röntgenmyndastaðfesta, formmældra og klínískra samfallsbrota í hrygg sem skipti lækisfræðilegu máli (tafla 3). Í þessari rannsókn var íbandrónsýra metin við skammta til inntöku sem námu 2,5 mg á dag og 20 mg lotubundið sem rannsóknarskammt. Íbandrónsýra var tekin 60 mínútum áður en fyrsta matar eða drykkjar dagsins var neytt (fasta eftir skammt). Í rannsókninni tóku þátt konur á aldrinum 55 til 80 ára a.m.k. 5 árum eftir tíðahvörf þeirra, sem höfðu steinefnaþéttni í beinum (BMD, bone mineral density) í lendarhrygg sem var 2 til 5 staðalfrávikum undir meðaltali fyrir konur fyrir tíðahvörf (T-stig) í a.m.k. einum hryggjarlið [L1-L4] og sem höfðu orðið fyrir einu til fjórum samfallsbrotum í hrygg. Allir sjúklingarnir fengu 500 mg af kalki og 400 a.e. af D-vítamíni á dag. Virkni var metin hjá 2.928 sjúklingum. Með íbandrónsýru 2,5 mg gefin daglega var sýnt fram á tölfræðilega marktæka og lækisfræðilega mikilvæga lækkun á tíðni nýrra samfallsbrota í hrygg. Meðferðin dró úr tíðni nýrra, röntgenmyndastaðfesta samfallsbrota í hrygg um sem svaraði 62 % ($p=0,0001$) á þeim þremur árum sem rannsóknin stóð. Vart varð við hlutfallslega minnkun á hættu sem svaraði 61 % eftir 2 ár ($p=0,0006$). Enginn tölfræðilega marktækur munur kom fram eftir 1 ár meðferðar ($p=0,056$). Brotahindrandi áhrif héldust stöðug á rannsóknartímanum. Ekkert benti til að áhrifin minnkuðu eftir því sem á tímann leið.

Einnig dró marktækt úr tíðni klínískra samfallsbrota í hrygg um 49 % ($p=0,011$). Öflug áhrif á samfallsbrot endurspeglast enn fremur í að tölfræðilega marktækt dró úr lækkun líkamshæðar hjá sjúklingum samanborið við lyfleysu ($p<0,0001$).

Tafla 3: Niðurstöður úr 3 ára beinbrotarannsókninni MF 4411 (% , 95 % CI)

	Lyfleysa (N=974)	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=977)
Hlutfallsleg minnkun áhættu Ný, formmæld samfallsbrot		62% (40,9, 75,1)

Tíðni nýrra formmældra samfallsbrota	9,56% (7,5, 11,7)	4,68% (3,2, 6,2)
Hlutfallsleg minnkun áhættu klínískra samfallsbrota		49% (14,03, 69,49)
Tíðni klínískra samfallsbrota	5,33% (3,73, 6,92)	2,75% (1,61, 3,89)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við	1,26% (0,8, 1,7)	6,54% (6,1, 7,0)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við	-0,69% (-1,0, -0,4)	3,36% (3,0, 3,7)

Meðferðaráhrif íbandrónsýru voru metin frekar í greiningu á undirhópi sjúklinga sem höfðu við grunnlínu T-gildi steinefnaþéttni lendarhryggjarliða undir -2,5. Minnkun í hættu á samfallsbrotum var í samræmi við það sem kemur fram hjá heildarhópnum.

Tafla 4: Niðurstöður úr 3 ára beinbrotarannsókninni MF 4411 (% , 95 % CI) fyrir sjúklinga með T-gildi steinefnaþéttni lendarhryggjarliða undir -2,5 við grunnlínu.

	Lyfleysa (N=587)	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=575)
Hlutfallsleg minnkun áhættu Ný, formmæld samfallsbrot		59% (34,5, 74,3)
Tíðni nýrra formmældra samfallsbrota	12,54% (9,53, 15,55)	5,36% (3,31, 7,41)
Hlutfallsleg minnkun áhættu klínískra samfallsbrota		50% (9,49, 71,91)
Tíðni klínískra samfallsbrota	6,97% (4,67, 9,27)	3,57% (1,89, 5,24)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu lendarhryggjarliða á 3. ári	1,13% (0,6, 1,7)	7,01% (6,5, 7,6)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu mjaðmar í heild á 3. ári	-0,70% (-1,1, -0,2)	3,59% (3,1, 4,1)

Í heildarþýði sjúklinga í rannsókninni MF4411 kom ekki fram fækkun á fjölda brota utan hryggs, hins vegar virtist dagleg gjöf íbandrónsýru vera áhrifarík hjá undirhópi í mikilli áhættu (BMD T-stig í lærleggshálsi <-3,0), þar sem fram kom að hætta á broti utan hryggjar minnkaði um 69%.

Dagleg meðferð með 2,5 mg olli stigvaxandi aukningu á beinasteinefnaþéttni hryggjarliða og annarra beina.

Aukning á steinefnaþéttni í lendarhrygg á þriggja ára tímabili samanborið við lyfleysu var 5,3% og 6,5% samanborið við grunnlínu. Aukning á mjaðmarsvæði samanborið við grunnlínu var 2,8% í lærleggshálsi, 3,4% í mjöðm og 5,5% í lærhnútu.

Eins og gert var ráð fyrir varð bæling á lífefnafræðilegum auðkennum um umsetningu beina (svo sem CTX í þvagi og osteókal sín í sermi) niður í þau gildi sem voru fyrir tíðahvörf og náði bælingin hámarki innan 3-6 mánaða tímabils.

Klínískt mikilvæg lækun á lífefnafræðilegum auðkennum um niðurbrot beina sem nam 50% kom fram strax einum mánuði eftir að meðferð með íbandrónsýru 2,5 mg hófst.

Þegar meðferð er hætt verður afturhvarf til sjúklegra gilda eins og þau voru fyrir meðferð hvað varðar aukið niðurbrot beina í tengslum við beinþynningu eftir tíðahvörf. Í vefjagreiningu á beinasýnum eftir tvö og þrjú ár í meðferð kvenna eftir tíðahvörf var sýnt fram á eðlileg bein án nokkurrar vísbendingar um galla á steinefnaútfellingu.

Börn (sjá kafla 4.2 og 5.2)

Engar rannsóknir voru gerðar á íbandrónsýru hjá börnum, því eru engar upplýsingar til varðandi verkun eða öryggi hjá þessum sjúklingahópi.

5.2 Lyfjahvörf

Helstu lyfjafræðilegu áhrif íbandrónsýru á bein eru ekki í beinum tengslum við raunverulega plasmabéttni, eins og sýnt hefur verið fram á í ýmsum rannsóknum á dýrum og mönnum.

Frásog

Frásog íbandrónsýru í efri hluta meltingarvegar er hratt eftir gjöf til inntöku og plasmabéttni eykst skammtaháð upp að 50 mg gjöf til inntöku, en við stærri skammta er aukning meiri en í réttu hlutfalli við skammta. Hámarks plasmabéttni sem vart varð við náðist innan 0,5 til 2 klukkustunda (miðgildi 1 klst.) á fastandi maga og heildaraðgengi var um 0,6%. Umfang frásogs er skert þegar lyfið er tekið með mat eða drykk (að undanskildu vatni). Aðgengi minnkar um u.þ.b. 90% þegar íbandrónsýra er gefin með hefðbundnum morgunmat samanborið við það aðgengi sem sést hefur hjá fastandi einstaklingum. Ekki er um að ræða minnkun á aðgengi sem máli skiptir, svo framarlega sem íbandrónsýra er tekin 60 mínútum fyrir fyrstu fæðuneyslu dagsins. Það dregur bæði úr aðgengi og aukningu á steinefnabéttni beina ef matar eða drykkjar er neytt innan 60 mínútna frá því að íbandrónsýra er tekin.

Dreifing

Eftir almenna útsetningu í upphafi binst íbandrónsýra hratt við bein eða er skilin út í þvagi. Í mönnum er sýnilegt endanlegt dreifingarrúmmál a.m.k. 90 l og það magn skammts sem kemst í bein er áætlað 40-50% af skammti í blóðrás. Próteinbinding í plasma manna er um 85%-87% (ákvarðað *in vitro* við þéttni meðferðarskammta) og því eru ekki miklir möguleikar á milliverkunum við önnur lyf af völdum tilfærslu.

Umbrot

Engar vísbendingar eru um að íbandrónsýra umbroti í dýrum eða mönnum.

Útskilnaður

Frásogaður hluti íbandrónsýru færast úr blóðrásinni með beinafrásogi (áætlað um 40-50% hjá konum eftir tíðahvörf) og afgangurinn útskilst óbreyttur um nýru. Sá hluti íbandrónsýru sem frásogast ekki skilst óbreyttur út í saur.

Þeir helmingunartímar sem vart hefur orðið við spanna vítt bil, sýnilegur helmingunartími er yfirleitt á bilinu 10-72 klukkustundir. Þar sem reiknuð gildi eru að stórum hluta afleiðing af lengd rannsóknar, skammti sem er notaður og næmi greiningaraðferða er líklegt að raunverulegur helmingunartími sé verulega lengri, í samræmi við önnur bisfosfónöt. Fyrstu plasmagildi falla fljótt og ná 10% af hámarksgildum á 3 og 8 klukkustundum, eftir því hvort lyfið er gefið í æð eða til inntöku. Heildarúthreinsun íbandrónsýru er lág og eru meðalgildi á bilinu 84-160 ml/mín. Nýrnaúthreinsun (um 60 ml/mín. hjá heilbrigðum konum eftir tíðahvörf) nemur 50-60 % af heildarúthreinsun og er tengd kreatínínhreinsun. Munurinn á sýnilegri heildarúthreinsun og nýrnaúthreinsun er talinn endurspegla upptöku í bein.

Seytingarferlið virðist ekki fela í sér þekkt flutningskerfi fyrir sýrur eða basa sem taka þátt í útskilnaði annarra virkra efna. Að auki hindrar íbandrónsýra ekki helstu P450 ísóensím í lifur manna og hún örvar ekki cýtókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum.

Lyfjahvörf við sérstakar klínískar aðstæður

Kyn

Aðgengi og lyfjahvörf íbandrónsýru eru svipuð hjá körlum og konum.

Kynþættir

Engin vísbending er um mun milli kynþátta sem skiptir klínísku máli milli einstaklinga af asískum uppruna og af hvítum kynþætti hvað varðar íbandrónsýru. Lítið er fyrirbyggjandi af upplýsingum um sjúklinga af afrískum uppruna.

Skert nýrnastarfsemi

Nýrnaúthreinsun íbandrónsýru hjá sjúklingum með mismunandi mikla skerðingu í nýrnastarfsemi er línulega tengd kreatínínhreinsun (Clcr).

Ekki er nauðsynlegt að stilla skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi (Clcr ≥ 30 ml/mín.), eins og sýnt í rannsókn BM 16549 þar sem meirihluti sjúklinga hafði væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi.

Einstaklingar með alvarlega nýrnabilun (Clcr minna en 30 ml/mín.) sem fengu daglega 10 mg af íbandrónsýru til inntöku í 21 dag voru með tvisvar til þrisvar sinnum hærri plasmabéttni en einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi og heildarúthreinsun íbandrónsýru var 44 ml/mín. Eftir að 0,5 mg höfðu verið gefin í æð, lækkaði heildarúthreinsun, nýrnaúthreinsun og úthreinsun utan nýrna um 67%, 77% og 50%, hver um sig, hjá sjúklingum með alvarlega nýrnabilun, en lyfið þóldist ekki verr þótt aukning væri á útsetningu. Vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu er ekki mælt með Ibandronic acid WH fyrir einstaklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og kafla 4.4). Lyfjahlvörf íbandrónsýru voru ekki metin hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem meðhöndlaður var með öðrum hætti en blóðskilun. Lyfjahlvörf íbandrónsýru hjá þessum sjúklingum eru óþekkt og á ekki að nota íbandrónsýru við þessar aðstæður.

Skert lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2)

Engar upplýsingar um lyfjahlvörf liggja fyrir varðandi íbandrónsýru hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Lifrín gegnir ekki marktæku hlutverki við úthreinsun íbandrónsýru sem umbrotnar ekki, heldur hreinsast út með útskilnaði um nýru og upptöku í bein. Því er ekki nauðsynlegt að stilla skammta hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Aldraðir (sjá kafla 4.2)

Í greiningu með margar breytistærðir reyndist aldur ekki vera sjálfstæður þáttur þeirra lyfjahvarfagilda sem rannsökuð voru. Þar sem nýrnastarfsemi minnkar með aldri er hún eini þátturinn sem taka þarf tillit til (sjá kaflann um skerta nýrnastarfsemi).

Börn (sjá kafla 4.2 og kafla 5.1)

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun íbandrónsýru hjá þessum aldurshópi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eituráhrif, t.d. merki um nýrnaskemmdir, sáust aðeins hjá hundum við skammta sem er taldir eru vera það miklu stærri en en hámarksskammtar fyrir menn, að litlu skipti fyrir klíníska notkun.

Stökkbreytingarvaldar/Krabbameinsvaldar

Ekki varð vart við vísbendingu um hugsanlega krabbameinsvalda. Prófanir á eituráhrifum á erfðaeefni leiddu ekki í ljós neinar vísbendingar um verkun íbandrónsýru á erfðaeefni.

Eituráhrif á æxlun

Engin vísbending var um bein eituráhrif á fóstur eða vansköpunaráhrif hjá rottum og kaninum sem fengu íbandrónsýru til inntöku og engar aukaverkanir komu fram á þroska F1 afkvæma rotta við áætlaða útsetningu sem var a.m.k. 35 sinnum meiri en sú sem verður hjá mönnum. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf um munn voru áhrif á frjósemi þau að fengmissir fyrir hreiðrun jókst við skammta 1 mg/kg/dag og hærri. Í rannsóknum á æxlun rotta með lyfjagjöf í bláæð, minnkaði íbandrónsýra sæðistölu við skammtana 0,3 og 1 mg/kg/dag og minnkaði frjósemi hjá karlkyns rottum við 1 mg/kg/dag og hjá kvenkyns rottum við 1,2 mg/kg/dag. Aukaverkanir íbandrónsýru í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun í rottum voru þær sömu og eiga við bisfosfónöt almennt. Þær taka til færri bólfestustaða, truflana á eðlilegum burði (erfið fæðing) og aukinna breytinga á innnyflum (nýrna grindarholts þvagpípu heilkenni/renal pelvis ureter syndrome).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Laktósi, einhýdrat
Krospóvídón (E1202)
Örkristallaður sellulósi (E460)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Natríum stearýl fúmarat

Töfluhúð:

Pólývínýlalkóhól
Makrógól/PEG 3350
Talkúm (E553b)
Títan tvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár (OPA/Al/PVC-Al þynnur)
3 ár (PVC/PVDC-Al þynnur)

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

OPA/Al/PVC:Al þynnur í pakka sem inniheldur
1, 3, 7, 10 eða 14 töflur

PVC/PVDC:Al þynnur í pakka sem inniheldur
1, 3, 7, 10 eða 14 töflur

Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðsettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Halda skal losun lyfjaefna í umhverfið í lágmarki.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Williams & Halls ehf
Reykjavíkurvegi 62
220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/17/051/02

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. júní 2017.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

26. janúar 2023.