

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Ibandronic acid WH 50 mg filmuhúðaðar töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af íbandrónsýru (sem natríum einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Inniheldur 54 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, 9 mm að lengd, merktar “I9BE” á annarri hliðinni og “50” á hinn hliðinni.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Ibandronic acid WH er ætlað til varnar beinkvillum hjá fullorðnum (brotum sem stafa af sjúkdómum, fylgikvillum í beinum þegar þörf er á geislameðferð eða skurðaðgerð) sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis læknað með reynslu af meðferð við krabbameini ættu að hefja meðferð með Ibandronic acid WH.

##### Skammtar

Ráðlagður skammtur er ein 50 mg filmuhúðuð tafla á dag.

##### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf fyrir skammtaaðlögun hjá sjúklingum með lítið skerta nýrnastarfsemi (CLcr  $\geq$ 50 og  $<$ 80 ml/mín.).

Hjá sjúklingum með miðlungi skerta nýrnastarfsemi (CLcr  $\geq$ 30 og  $<$ 50 ml/mín.) er mælt með skammtaaðlögun í eina 50 mg filmuhúðaða töflu annan hvorn dag (sjá kafla 5.2).

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CLcr  $<$ 30 ml/mín.) er ráðlagður skammtur ein 50 mg filmuhúðuð tafla einu sinni í viku. Sjá skammtaleiðbeiningar frammar.

##### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

## Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Ibandronic acid WH hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1 og 5.2).

## Lyfjagjöf

Til inntöku.

Taka á Ibandronic acid WH töflur eftir næturföstu (a.m.k. 6 klst.) og áður en fyrsta matar eða drykkjar dagsins er neytt. Á sama hátt á að forðast lyf og fæðubótarefni (þar með talið kalk) áður en Ibandronic acid WH töflur eru teknar. Halda á föstu áfram í að minnsta kosti 30 mínútur eftir að taflan er tekin. Drekkja má vatn hvenær sem er meðan á meðferð með íbandrónsýru stendur (sjá kafla 4.5). Ekki má 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.

- Töflurnar á að gleypa heilar með fullu glasi af vatni (180 til 240 ml) meðan sjúklingurinn stendur eða situr uppréttur.
- Sjúklingar skulu ekki leggjast í 60 mínútur eftir töku Ibandronic acid WH.
- Sjúklingar skulu ekki tryggja, sjúga eða mylja töfluna vegna möguleika á sáramyndun í munni og koki.
- Vatn er eini drykkurinn sem neyta má með Ibandronic acid WH.

## 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

### *Sjúklingar með truflanir á efnaskiptum beina eða steinefna*

Meðhöndla verður blóðkalsíumlækkun og aðrar truflanir á umbroti beina og steinefna áður en meðferð með Ibandronic acid WH hefst. Brýnt er að allir sjúklingar fái nóg af kalki og D-vítamíni. Sjúklingar eiga að fá uppbot af kalki og/eða D-vítamíni ef ekki er nóg af því í fæðunni.

### Erting í meltingarfærum

Bisfosfónöt sem gefin eru til inntöku geta valdið staðbundinni ertingu slímhúðar í efri hluta meltingarfæra. 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 meltingarfæra (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 vélindafléiður sem eru stundum alvarleg og krefjast sjúkrahússinnlagningar, 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 brjóstsviði 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.

#### Acetylsalicylsýra og bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID)

Þar sem acetylsalicylsýra, bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID) og bisfosfónöt tengjast ertingu í meltingarvegi, á að gæta varúðar við samhliða gjöf þessara lyfja.

#### Beindrep í kjálka

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur örsjaldan verið tilkynnt um beindrep í kjálka hjá krabbameinssjúklingum sem fá íbandrónsýru (sjá kafla 4.8).

Fresta á upphafi meðferðar eða nýrrar meðferðarlotu hjá sjúklingum með opin sár, sem ekki hafa náð að gróa, í mjúkvæfjum 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 Ibandronic acid WH 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 steranotkun og krabbameinslyfjameðferð og/eða staðbundnir áhættuþættir svo sem sýking eða áverki. 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 bisfosfonötum, 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 ofanhnúfulínu (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.

#### Nýrnastarfsemi

Klínískar rannsóknir hafa ekki gefið til kynna vísbendingar um skerðingu á nýrnastarfsemi við langtíma meðferð með íbandrónsýru. Samkvæmt klínísku mati á hverjum sjúklingi fyrir sig er þó ráðlagt að fylgjast með nýrnastarfsemi, kalsíum, fosfati og magnesíum í sermi, hjá sjúklingum sem fá meðferð Ibandronic acid WH.

Sjúklingar með þekkt ofnæmi fyrir öðrum bisfosfónötum  
Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir öðrum bisfosfónötum.

#### 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

Afurðir sem innihalda kalk og aðrar fjölgildar katjónir (svo sem ál, magnesíum, járn), að meðtalinni mjólk og fæðu, eru líklegar til að trufla frásog íbandrónsýru taflna. Því verður að seinka neyslu slíkra afurða, að meðtaldri fæðu, um a.m.k. 30 mínútur eftir inntöku lyfsins.

Aðgengi minnkaði um u.þ.b. 75% þegar íbandrónsýru töflur voru gefnar 2 klukkustundum eftir venjulega máltíð. Því er mælt með því að töflurnar séu teknar eftir næturföstu (6 klst. hið minnsta) og að fasta haldi áfram í a.m.k. 30 mínútur eftir að skammtur hefur verið tekinn (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.

#### H<sub>2</sub>-hindrar eða önnur lyf sem auka sýrustig (pH) í maga

Í heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum og konum eftir tíðahvörf olli ranítíðin í bláæð aukningu á aðgengi íbandrónsýru sem nam um 20% (sem er innan eðlilegs breytileika fyrir aðgengi íbandrónsýru), sennilega vegna minnkaðrar sýru í maga. Þó er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta þegar Ibandronic acid WH er gefið með H<sub>2</sub>-hemlum eða lyfjum sem auka pH-gildi í maga.

#### Acetylsalicylsýra og bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID)

Þar sem acetylsalicylsýra, bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (NSAID) og bisfosfónöt tengjast ertingu í meltingarvegi, á að gæta varúðar við samhliða gjöf þessara lyfja (sjá kafla 4.4).

#### Amínóglýkósíðar

Varúðar skal gætt þegar bisfosfónöt eru gefin með amínóglýkósíðum, þar sem bæði lyfin geta lækkað kalsíumpéttni í sermi í langan tíma. Veita skal athygli mögulegri samhliða lækun á magnesíum í blóði.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Meðganga

Fullnægjandi upplýsingar um notkun íbandrónsýru hjá barnshafandi konum eru ekki fyrir hendi. Rannsóknir á rottum hafa sýnt eitúráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Möguleg áhætta fyrir menn er óþekkt. Því á ekki að nota Ibandronic acid WH á meðgöngu.

### Brjóstgjöf

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 brjóstgjöf 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 lyfjahlvörð og tilkynnta aukaverkana 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). Í tengslum við meðferðina kom oftast fram lækkað blóðkalsíum magn undir eðlileg mörk (blóðkalsíumlækkun) og meltingartruflanir fylgdu í kjölfarið.

### Listi yfir aukaverkanir

Í töflu 1 koma fram aukaverkanir úr 2 fasa III lykilrannsóknum (fyrirbyggjandi við beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum: 286 sjúklingar meðhöndlaðir með íbandrónsýru 50 mg, til inntöku), og frá reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar (>1/10), algengar ( $\geq 1/100$  til < 1/10), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til < 1/100), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  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 tilkynnt hefur verið um eftir inntöku íbandrónsýru**

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar		Blóðleysi			
Ónæmiskerfi				Ofnæmi†, berkjukrampar†, ofsabjúgur†, Bráðaofnæmi/lost †**	Versnun astma
Efnaskipti og næring	Blóðkalsíum-lækkun**				

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
<b>Taugakerfi</b>		Náladofi, bragðtruflanir			
<b>Augu</b>			Augnbólga†**		
<b>Meltingarfæri</b>	Vélindabólga, kviðverkur, meltingartruflanir, ógleði	Blæðingar, Skeifugarnarsár, maga- og garnabólga, kyngingartregða, munnþurrkur			
<b>Húð og undirhúð</b>		Kláði		Stevens-Johnson heilkenni†, regnbogaroði†, blöðruhúðbólga†	
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>			Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol†	Beindrep í kjálka†** Beindrep í hlust (aukaverkun af öllum lyfjum í flokki bisfosfónata)†	
<b>Nýru og þvaggfæri</b>		Þvagteppa			
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	Þróttleysi	Brjóstverkur, influensulík veikindi, þreyta, sársauki			
<b>Rannsóknarniðurstöður</b>		Hækkuð Kalkkirtlahormón í blóði			

\*\*Sjá frekari upplýsingar hér fyrir neðan.

† Kom fram við reyningu eftir markaðssetningu.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Blóðkalsíumlækkun

Minnkaður útskilnaður kalsíums í nýrum getur fylgt lækkun á fosfatgildum í sermi sem ekki þarfnast meðferðar. Gildi kalsíums í sermi getur fallið niður í gildi blóðkalsíumlækkunar.

#### 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 fyrir 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 til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

### **4.9 Ofskömmun**

Ekki eru fyrirbyggjandi nákvæmar upplýsingar varðandi meðferð við ofskömmun Ibandronic acid WH. Ofskömmun við inntöku getur þó valdið aukaverkunum í efri hluta meltingarvegar, svo sem ólgu í maga, brjóstsviða, vélindabólgu, magabólgu eða sári. Gefa á mjólk eða sýrubindandi lyf til að binda Ibandronic acid WH. 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 tilheyrir bisfosfónatflokknum sem hefur sérvirkni á bein. Þessi sérhæfða verkun á beinvef byggir á mikilli sækni bisfosfónata í steinefni beina. Bisfosfónöt verka með því að draga úr beinætuvirkni, þó að nákvæmur verkunarháttur sé enn ekki ljós.

#### Lyfhrif

*In vivo* kemur íbandrónsýra í veg fyrir beineyðingu framkallaða í tilraunum, vegna hlés á starfsemi kynkirtla, retínóíða, æxla eða efna sem æxli gefa frá sér. Einnig hefur verið sýnt fram á bælingu á innra niðurbroti beina í <sup>45</sup>Ca lyfjahvarfa rannsóknum og með losun á geislavirku tetrasýklíni sem áður var fellt inn í beinagrindina.

Við skammta sem voru töluvert hærri en lyfjafraðilega virkir skammtar hafði íbandrónsýra engin áhrif á steinefnaútfellingu í beinum.

Niðurbrot beina vegna illkynja sjúkdóms einkennist af of miklu niðurbroti beina sem helst ekki í hendur við eðlilega beinmyndun. Íbandrónsýra hamlar valbundið beinætuvirkni sem dregur úr niðurbroti beina og dregur þannig úr fylgikvillum illkynja sjúkdómsins í beinagrind.

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum hefur verið sýnt fram á skammtaháð, hamlandi áhrif á beineyðingu, sem koma fram í auðkennum niðurbrots á beinum, og skammtaháð áhrif á beinkvilla.

Meðferð til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum með íbandrónsýru 50 mg töflum var metin í tveimur slembiröðuðum III. stigs samanburðarrannsóknum við lyfleysu sem stóðu yfir í 96 vikur. Konur með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum sem höfðu verið staðfest með geislagreiningu fengu af handahófi lyfleysu (277 sjúklingar) eða 50 mg af íbandrónsýru (287 sjúklingar). Niðurstöður úr þessum rannsóknum eru teknar saman hér fyrir neðan.

#### *Aðalendapunktur virkni*

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var tíðni tímabila þar sem sjúkdómseinkenni frá beinum komu fram (Skeletal morbidity period rate, SMPR). Þetta var samsettur endapunktur sem hafði eftirfarandi einkenni frá beinum sem undirþætti (SRE):

- geislameðferð beina til þess að meðhöndla beinbrot/yfirvofandi beinbrot
- skurðaðgerð á beinum til meðferðar á beinbrotum
- hryggbrot
- beinbrot utan hryggjar

Greining á SMPR var aðlöguð tíma og talið að eitt eða fleiri einkenni sem komu fram á einu 12 vikna tímabili gætu hugsanlega verið tengd. Einkenni sem komu oft fram voru því einungis talin einu sinni vegna greiningarinnar. Sameiginlegar niðurstöður úr þessum rannsóknum sýndu marktækan ávinning af íbandrónsýru 50 mg til inntöku umfram lyfleysu við fækkun einkenna frá beinum mældum af SMPR ( $p=0,041$ ). Einnig varð 38% minnkun í áhættu á myndun einkenna frá beinum hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru í samanburði við lyfleysu (hlutfallsleg áhætta 0,62,  $p=0,003$ ). Niðurstöður virkni koma fram í töflu 2.

**Tafla 2 Niðurstöður virkni (Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörp í beinum)**

	Öll einkenni frá beinum		
	Lyfleysa n=277	Íbandrónsýra 50 mg, n=287	p-gildi
SMPR (á hvert sjúklingaár)	1.15	0.99	P=0.041
Hlutfallsleg áhætta SRE	-	0.62	P=0.003

#### Aukaendapunktur virkni

Tölfræðilega marktækur bati á beinverkjakvarða kom fram fyrir íbandrónsýru 50 mg samanborið við lyfleysu. Minnkun verkja hélt stöðug undir grunnlínu á meðan á rannsókninni stóð og var fylgt af marktækri minnkun í notkun verkjalyfja samanborið við lyfleysu. Minnkun á lífsgæðum og WHO-færniskori var marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru borið saman við lyfleysu. Þéttni í þvagi á auðkenni um niðurbrot beina CTx (C-terminal telópeptíð losað úr kollageni af gerð I) var marktækt minni hjá íbandrónsýruhópnum en lyfleysuhópnum. Þessi minnkun á CTx gildum í þvagi hafði marktæka fylgni við SMPR aðalendapunktur virkni (Kendall-tau-b ( $p < 0,001$ )). Tölfluyfirlit um aukaendapunkta virkni kemur fram í töflu 3.

**Table 3 Aukaendapunktur virkni (Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörp í beinum)**

	Lyfleysa n=277	Íbandrónsýra n=287	p-gildi
Verkur í beinum*	0.20	-0.10	p=0.001
Notkun verkjalyfja*	0.85	0.60	p=0.019
Lífsgæði*	-26.8	-8.3	p=0.032
WHO færniskor*	0.54	0.33	p=0.008
CTx í þvagi**	10.95	-77.32	p=0.001

\*Meðalbreyting frá grunnínu að síðasta mati

\*\*Miðgildisbreyting frá grunnlínu að síðasta mati

#### Börn (sjá kafla 4.2 og 5.2)

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun íbandrónsýru hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

## 5.2 Lyfjahvörf

#### Frásog

Frásog íbandrónsýru í efri hluta meltingarvegar er hratt eftir gjöf til inntöku. Hámarks plasmabéttni sem kom fram 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 venjulegu vatni). Aðgengi minnkar um u.þ.b. 90% þegar íbandrónsýra er gefin með hefðbundnum morgunmat samanborið við það aðgengi sem sést hjá fastandi einstaklingum. Þegar lyfið er tekið 30 mínútum fyrir máltíð, minnkar aðgengi um u.þ.b. 30%. Ekki er um neina minnkun á aðgengi að ræða sem máli skiptir, ef íbandrónsýra er tekin 60 mínútum fyrir máltíð.

Aðgengi minnkaði um u.þ.b. 75% þegar íbandrónsýru töflur voru gefnar 2 klukkustundum eftir venjulega máltíð. Því er mælt með því að töflurnar séu teknar eftir næturföstu (að lágmarki 6 klst.) og halda á föstu áfram í a.m.k. 30 mínútur eftir að búíð er að taka skammtinn (sjá kafla 4.2).

### 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 sá hluti af skammti sem kemst í bein er áætlaður 40-50% af skammti í blóðrás. Próteinbinding í plasma manna er um 87% við lækningalega þéttni 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.

### Brotthvarf

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

Þeir helmingunartímar sem hafa sést spanna vítt bil og eru háðir skömmtum og nákvæmni mæliaðferða, en sýnilegur helmingunartími brotthvarfs er yfirleitt á bilinu 10-60 klukkustundir. Fyrstu plasmagildi falla þó fljótt og eru 10% af hámarksgildi eftir 3 klukkustundir ef lyfið er gefið í æð og 8 klukkustundir ef lyfið er gefið 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 háð kreatínínhreinsun. Munurinn á sýnilegri heildarúthreinsun og nýrnaúthreinsun er talinn endurspegla upptöku í bein.

Seytingarferlið fyrir brotthvarf um nýru 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 cytókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum.

### Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

#### *Kyn*

Aðgengi og lyfjahlvörf 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*

Útsetning fyrir íbandrónsýru hjá sjúklingum með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi er tengd kreatínínhreinsun (CLCr). Einstaklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CLCr <30 ml/mín.) sem fengu daglega 10 mg af íbandrónsýru til inntöku í 21 dag voru með tvisvar til þrisvar sinnum hærrí plasmabéttni en einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi (CLCr ≥80 ml/mín.). Heildarúthreinsun íbandrónsýru fór niður í 44 ml/mín hjá þeim sem voru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi samanborið við 129 ml/mín. hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (CLCr ≥50 og <80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CLCr ≥30 og <50 ml/mín.) eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CLCr <30 ml/mín.) er skammtaaðlögun ráðlögð (sjá kafla 4.2).

### *Skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2)*

Engar upplýsingar um lyfjahvörf íbandrónsýru liggja fyrir hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Lifrin gegnir engu marktæku hlutverki við úthreinsun íbandrónsýru þar sem hún umbrotnar ekki, heldur hreinsast út með útskilnaði um nýru og upptöku í bein. Því er ekki nauðsynlegt að stilla skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þar sem próteinbinding íbandrónsýru er um 87% við lækningalega þéttni, er jafnframt ólíklegt að próteinskortur í blóði við alvarlegan lifrarsjúkdóm leiði til klínískt marktækrar aukningar á þéttni óbundins efnis í plasma.

### *Aldraðir (sjá kafla 4.2)*

Í greiningu með margar breytistærðir reyndist aldur ekki vera óháður áhrifapáttur 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 sjúklingum undir 18 ára aldri.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Áhrif í öðrum rannsóknum en klínískum sáust aðeins við skammta sem taldir eru vera það miklu stærri en hámarks skammtar fyrir menn, að litlu skipti fyrir klíníska notkun. Eins og við á um önnur bisfosfónöt kom í ljós að nýrun voru helsta marklíffæri almennra eituráhrifa í líkamanum.

### *Stökkbreytingarvaldar/Krabbameinsvaldar*

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

### *Eituráhrif á æxlun*

Engin vísbending var um bein eituráhrif á fóstur eða vansköpunaráhrif hjá rottum og kaninum sem fengu íbandrónsýru í æð eða um munn. 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 hærrí. 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 sem vænta mátti fyrir þennan lyfjaflokk (bisfosfónöt). Þær taka til færri bólfestustaða, truflana á eðlilegum burði (erfið fæðing), aukinna breytinga á innnyflum (nýrna grindarholts þvagpípu heilkenni) og afbrigðileika í tönnum í F1 afkvæmum hjá rottum.

## **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 Geymsluþol**

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, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 og 210 töflur.

PVC/PVDC:Al þynnur í pakka sem inniheldur

1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 126, 168 og 210 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. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

IS/1/17/051/01

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. júní 2017.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

18. febrúar 2021.