

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Ibandronic acid Alvogen 150 mg filmuhúðaðar töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

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

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2,56 mg af vatnsfríum laktósa (jafngildir 2,7 mg af laktósaeinhýdrati).

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,47 mmól (10,8 mg) natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Hvítar, kringlóttar, tvíkúptar töflur.

### 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 Alvogen 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 Alvogen 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 fæði (sjá kafla 4.4 og kafla 4.5).

Hagstæðasta tímalengd fyrir bisfosfónatmeðferð gegn beinþynningu hefur ekki verið ákvörðuð. Þörf fyrir endurtekna meðferð skal endurmeta með reglulegu millibili með tilliti til ávinnings og hugsanlegrar áhættu af notkun Ibandronic acid Alvogen fyrir hvern einstaka sjúkling, sérstaklega eftir fimm ára eða lengri notkun.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Ibandronic acid Alvogen er ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun 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 miðlungs skerta nýrnastarfsemi þar sem kreatínínúthreinsun er 30 ml/mín. eða meira.

#### *Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

#### *Aldraðir(>65 ára)*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

#### *Börn*

Ábendingar fyrir notkun íbandrónsýru 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 kranavatnið inniheldur mögulega mikið kalsíum er ráðlagt að nota flöskuvatn sem inniheldur lítið magn steinefna.
- Sjúklingar eiga ekki að leggjast næstu 1 klukkustund eftir töku Ibandronic acid Alvogen.
- Vatn er eini drykkurinn sem taka á með Ibandronic acid Alvogen.
- Sjúklingar eiga hvorki að tyggja 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 vélindislokakrampi.
- Vangeta til að standa eða sitja uppréttur í a.m.k. 60 mínútur.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Blóðkalsíumlækkun

Rétta verður blóðkalsíumlækkun sem fyrir er áður en Ibandronic acid Alvogen 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.

#### Ertling í meltingarfærum

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

Sjúklingum sem fá meðferð með bisfosfónötum til inntöku hefur verið tilkynnt um aukaverkanir svo sem vélinðabólgu, vélinðasári og vélinðafleiðri sem eru stundum alvarleg og krefjast sjúkrahússinnlagnar, í mjög sjaldgæfum tilvikum með blæðingu eða þar sem vélinðabrenning eða -rof fylgir í kjölfarið. Hættan á alvarlegum aukaverkunum í vélinða 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 vélinðaertingar. 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 vélinða og leiðbeina á sjúklingum um að hætta að nota Ibandronic acid Alvogen 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.

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

### Beindrep í kjálka

Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið tilkynnt um beindrep í kjálka hjá sjúklingum sem fá íbandrónsýru 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 forvörnum, ásamt einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu áður en meðferð með Ibandronic acid Alvogen 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 (*e. bone resorption*) (áhætta er meiri við notkun mjög virkra lyfja), íkomuleið (áhætta er meiri við gjöf í æð) og uppsafnaða skammta af lyfjum við niðurbroti beina
- Krabbamein, samtímis kvillar (t.d. blóðleysi, storkukvillar, sýking), reykingar
- Samtímis meðferð: barkstera, krabbameinslyfjameðferð, lyf sem hindra æðamyndun, geislameðferð á höfði og hálsi
- léleg tannhirða, kvillar í tannholdi, gervitennur sem passa illa, saga um tannkvilla, ífarandi tannaðgerðir, t.d. tanndráttur

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 bólgu, sár sem gróa ekki eða útferð, meðan á meðferð með Ibandronic acid Alvogen 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 íbandrónsýru. 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 Alvogen þar til einkennin batna og brugðist hefur verið við áhættuþáttum eins og kostur er.

### Beindrep í hlust

Skýrt hefur verið frá beindrepi í hlust við notkun bisfosfónata, einkum í tengslum við langtímameðferð. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir beindrepi í hlust eru meðal annars notkun stera og krabbameinslyfjameðferð og/eða staðbundnir áhættuþættir svo sem sýking eða áverki. Hafa skal í huga hugsanlegt beindrep í hlust hjá sjúklingum sem nota bisfosfónöt og fá einkenni frá eyra þ.m.t. langvinnar sýkingar í eyra.

### Frábrigðileg brot í lærlegg

Frábrigðileg brot í undirlærleggshnútu og lærleggspípu (atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral) hafa sést við bisfosfónat meðferð, fyrst og fremst hjá sjúklingum í langtíma meðferð við

beinþynningu. Þessi brot þvert eða skásett á beinið geta komið fyrir hvar sem er á lærleggnum allt frá svæðinu rétt fyrir neðan minni hnútuna (lesser trochanter) að svæðinu rétt fyrir ofan hnjákkolla (supracondylar flare). Þessi brot koma fyrir eftir lítil eða engin meiðsli og sumir sjúklingar upplifa verki í læri eða nára, oft í tengslum við mynduð sérkenni beinþreytubrota vikum til mánuðum fyrir eiginlegt lærleggsbrott. Brotin eru oft tvíhliða; þess vegna ætti einnig að skoða lærlegginn hinum megin hjá sjúklingum á bisfosfónat meðferð sem lærleggsbrott. Komið hefur fyrir að þessi brot gróa illa. Hjá þeim sjúklingum sem fá frábrigðileg brott í lærlegg skal meta fyrir hvern sjúkling hvort hætta eigi bisfosfónat meðferð grundvallað á áhættumati fyrir hvern einstakling. Á meðan bisfosfónat meðferð stendur ætti að ráðleggja sjúklingum að tilkynna alla verki í læri, mjöðm eða nára og allir sjúklingar sem verða fyrir slíkum einkennum á að meta hvort um ófullkomið lærleggsbrott sé að ræða.

#### Skert nýrnastarfsemi

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

#### Galaktósaóþol

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol sem er sérstök tegund arfgengs laktasaskorts (total Lactase Deficiency) eða vanfrásog glúkósa/galaktósa eiga ekki að taka þetta lyf.

#### Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól natríum (23 mg) í hverri filmuhúðaðri töflu og er því nánast natríumfrítt.

### **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. Einkur eru fæðutegundir sem innihalda kalk að meðtalinni 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 íbandrónsýru og að fasta áfram í klukkustund eftir töku íbandrónsýru (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 cytókróm P450 kerfið í lifur hjá rottum (sjá kafla 5.2). Íbandrónsýra skilst eingöngu út um nýru og umbrotnar ekki.

#### Fæðubótarefni með kalki, 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 a.m.k. 6 klukkustundir áður en íbandrónsýra er tekin og í eina klukkustund eftir töku íbandrónsýru.

#### Asetýlsalisýlsýra og bólgueyðandi verkjalyf

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

#### H2 blokkar eða prótónpumpuhemlar

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) blokkar eða prótónpumpuhemla 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 Alvogen er gefið með H<sub>2</sub>-hemlum eða öðrum virkum efnum sem auka sýrustig (pH) í maga.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### Meðganga

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

Fullnægjandi upplýsingar um notkun íbandrónsýru hjá þunguðum 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 Alvogen á ekki að nota á meðgöngu.

##### Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort íbandrónsýra berst í brjóstamjólk. Í rannsóknum á mjólkandi rottum hefur verið sýnt fram á íbandrónsýru í lágru þéttni í mjólkinni eftir gjöf í æð.

Ibandronic acid Alvogen á ekki að nota 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 íbandrónsýru hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggisupplýsingum

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem tilkynntar hafa verið eru ofnæmisviðbrögð/lost, afbrigðleg brot á lærlegg, beindrep í kjálka, erting í meltingarvegi, augnbólga (sjá kafla „Lýsing á völdum aukaverkunum“ og kafla 4.4).

Aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um 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 lækni meðferð (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.

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 ( $\geq 1/100$  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 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 BM 16549 og MF 4411 og reynslu eftir að markaðsleyfi var gefið út.

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Ónæmiskerfi		Versnun astma	Ofnæmisviðbrögð	Bráðaofnæmi/lost*†
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl		
Augu			Augnbólga*†	
Meltingarfæri	Vélindabólga, magabólga, magavélindisbakflæðissjúkdómur, meltingartruflanir, niðurgangur, kviðverkur, ógleði	Vélindabólga að meðtöldum vélindasárum eða þrengingum og kyngingartregðu, uppköst, vindgangur	Skeifugarnarbólga	
Húð og undirhúð	Útbrot		Ofsabjúgur, andlitsbjúgur, ofsakláði	Steven-Johnsons heilkenni†, regnbogaróðasótt†, blöðruhúðbólga†
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkur, vöðvaþrautir, verkir í stoðkerfi, vöðvakrampar, stirðleiki í stoðkerfi	Bakverkur	Afbrigðileg brot í undirlærleggshnúta og lærleggspípu (Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures)†	Beindrep í kjálka*†, beindrep í hlust (aukaverkun tengd lyfjaflokki bisfosfónata)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Inflúensulík veikindi *	Preyta		

\* Sjá frekari upplýsingar hér fyrir neðan

† Hefur komið fyrir 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 bráð bólgusvörun eða einkenni eins og vöðvaverkir, liðverkir, sóttthiti, 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 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 sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunnar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is)

## **4.9 Ofskömmun**

Ekki eru fyrirbyggjandi neinar sértækar upplýsingar varðandi meðferð við ofskömmun íbandrónsýru. Á grundvelli þekkingar á þessum flokki efnasambanda getur ofskömmun 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 íbandrónsýru 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: M05B A06

#### Verkunarháttur

Íbandrónsýra er mjög öflugt bisfosfónat sem tilheyrir þeim flokki bisfosfónata sem innihalda köfnunarefni, sem verka valbundið á beinvef og hamlar sértækt beinætvirkni 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 uppsogi 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 uppsogi beina sem veldur aukningu á eðlilegum beinmassa miðað við ómeðhöndluð dýr.

Í dýratilraunum hefur verið staðfest að íbandrónsýra er mjög öflugur hemill á beinætvirkni.

Í rottum í vexti voru engar vísbendingar um skerta steinefnaútfellingu, jafnvel við skammta sem voru meira en 5000 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 skömmtum á því skammtabili sem eituráhrif koma fram. Hjá mönnum var virkni bæði daglegrar og lotubundinnar lyfjagjafar með 9-10 vikna skammtalausum tímabili íbandrónsýru var staðfest í klínískri rannsókn (MF 4411), þar sem íbandrónsýra sýndi fyrirbyggjandi áhrif á beinbrot.

Í dýralíkönnum olli íbandrónsýra lífefnafræðilegum breytingum sem gáfu til kynna skammtaháða hömlun á beinauppsogi, að meðtalinni bælingu á lífefnafræðilegum auðkennum um niðurbrot á kollageni beina í þvagi (svo sem deoxýpýrídínólíni og krossstengdum 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 beineyðingar.

#### Klínísk virkni

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 virk 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)	Ibandronic acid Alvogen 150 mg einu sinni í mánuði (N=320)	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=294)	Ibandronic acid Alvogen 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]
Mjöldm 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]



	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)	Ibandronic acid Alvogen 150 mg einu sinni í mánuði (N=320)	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=294)	Ibandronic acid Alvogen 150 mg einu sinni í mánuði (N=291)
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 betri 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 steinefnaþéttni 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 Ibandronic acid Alvogen 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 tímamark, 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 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 áhrifarík 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 lækun í tíðni nýrra röntgenmyndastaðfestra, formmældra og klínískra samfallsbrota í hrygg sem skipti læknisfræðilegu 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 læknisfræðilega mikilvæga lækkun á tíðni nýrra samfallsbrota í hrygg. Meðferðin dró úr tíðni nýrra, röntgenmyndastaðfestra 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 grunnlínu lendarhryggjarliða á 3. ári	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
Steinefnaþéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu mjaðmar í heild á 3. ári	-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)

Steinefnabéttni í beinum – meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu lendarhryggjarliða á 3. ári	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
Steinefnabéttni 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)

Hjá heildarþýði sjúklinga í rannsókninni MF4411 kom ekki fram fækkun á fjölda brota utan hryggs, hins vegar virtist dagleg gjöf íbandrónats 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 beinasteinefnabéttni hryggjarliða og annarra beina.

Aukning á steinefnabéttni 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 osteókalín í sermi) niður í þau gildi sem voru fyrir tíðahvörf og náði bælingin hámarki innan 3-6 mánaða tímabils.

Klínískt mikilvæg lækkun á lífefnafræðilegum auðkennum um umsetningu 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 hækkað beinauppsog 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)

Íbandrónsýra var ekki rannsökuð hjá börnum, þess vegna eru engar upplýsingar um verkun eða öryggi fyrir þennan sjúklingahóp.

## **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 meltingarvegjar 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. Hjá 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 lyfsins) og því eru ekki miklir möguleikar á milliverkunum við önnur lyf af völdum tilfærslu.

## Umbrot

Engar vísbendingar eru um að íbandrónsýra umbroti hjá 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 kreatínínúthreinsun. 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 (sjá kafla 4.5). 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.

### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2)*

Nýrnaúthreinsun íbandrónsýru hjá sjúklingum með mismunandi mikla skerðingu í nýrnastarfsemi er línulega tengd kreatínínúthreinsun (Cl<sub>cr</sub>).

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

Einstaklingar með alvarlega nýrnabilun (Cl<sub>cr</sub> minna en 30 mL/mín.) sem fengu daglega 10 mg af íbandrónsýru til inntöku í 21 dag voru með tvisvar til þrisvar sinnum hærra plasmabéttni en einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi og heildarúthreinsun íbandrónsýru var 44 ml/mín.

Eftir að 0,5 mg höfðu verið gefin í æð, minnkaði heildarúthreinsun, nýrnaúthreinsun og úthreinsun utan nýrna um 67 %, 77 % og 50 %, hver um sig, hjá sjúklingum með alvarlega nýrnabilun, en lyfið þoldist ekki verr þótt aukning væri á útsetningu. Vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu er ekki mælt með íbandrónsýru fyrir einstaklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og kafla 4.4). Lyfjahvörf íbandrónsýru voru ekki metin hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem meðhöndlaður var með öðrum hætti en blóðskilun. Lyfjahvörf íbandrónsýru hjá þessum sjúklingum eru óþekkt og á ekki að nota íbandrónsýru við þessar aðstæður.

### *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2)*

Engar upplýsingar um lyfjahvörf liggja fyrir varðandi íbandrónsýru hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Lifrin 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 lifrarstarfsemi.

*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 hámarksskammtar fyrir menn, að litlu skipti fyrir klíniska 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 F<sub>1</sub> afkvæma rotta við áætlaða útsetningu sem var a.m.k. 35 sinnum meiri en sú sem verður hjá mönnum.

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 innyflum (nýrna grindarhols þvagpípu heilkenni/renal pelvis ureter syndrome).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

*Töflukjarni*

Póvídón

Örkristallaður sellulósi

Forhleypt maíssterkja

Krospóvídón

Vatnsfrí kísilkvoða

Glýseróldíbehenat

*Töfluhúð*

Opadry OY-LS-28908 (White II) sem samanstendur af:

Hýprómellósa

Laktósaeinhýdrati

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól 4000

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

5 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Ibandronic acid Alvogen 150 mg filmhúðaðar töflur fást í pappöskju sem inniheldur viðeigandi fjölda af PA/ál/PVC-ál þynnum (ál-ál þynnupakkningum) sem innihalda 1 eða 3 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Alvogen ehf.  
Sæmundargötu 15-19  
101 Reykjavík  
Ísland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/09/066/01

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. september 2010.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. febrúar 2018.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

24. janúar 2019.