

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ibandronic acid WH 3 mg stungulyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Ein áfyllt sprauta með 3 ml af lausn inniheldur 3 mg íbandrónsýru (sem 3,375 mg af íbandrónsýru, natríum einhýdrat).

Styrkleiki íbandrónsýru í stungulyfslausninni er 1 mg í ml.

Hjálparefni með þekkta verkun

Natríum (minna en 1 mmól í skammti).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus lausn.

Sýrustig lausnarinnar er 4,9 - 5,5.

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

Afhenda á sjúklingum sem fá meðferð með íbandrónsýru fylgiseðil og minniskort fyrir sjúklinga.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af íbandrónsýru er 3 mg, gefið sem inndæling í bláæð á 15 - 30 sekúndum, á þriggja mánaða fresti.

Sjúklingar verða að fá viðbótarkalk og D-vítamín (sjá kafla 4.4 og kafla 4.5).

Ef gleymist að gefa skammt á inndæling að fara fram eins fljótt og mögulegt er. Síðan á að áætla inndælingar á þriggja mánaða fresti frá dagsetningu síðustu inndælingar.

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 íbandrónsýru hefur staðið í 5 ár eða lengur.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með íbandrónsýru inndælingu fyrir sjúklinga sem hafa kreatínín í sermi sem er meira en 200 míkromól/l (2,3 mg/dl) eða sem hafa kreatínínhreinsun (mælda eða áætlaða) undir 30 ml/mín þar sem takmarkaðar klínískar upplýsingar eru fyrirliggjandi úr rannsóknum sem taka til þessara sjúklinga (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2).

Ekki er þörf fyrir skammtaaðlögun hjá sjúklingum með lítið eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi þar sem kreatínín í sermi er 200 míkromól/l (2,3 mg/dl) eða minna eða þar sem kreatínínhreinsun (mæld eða áætluð) er 30 ml/mín eða meira.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

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 notkunar í bláæð.

Eingöngu má gefa lyfið í bláæð (sjá kafla 4.4.).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Blóðkalsíumlækkun.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Mistök við lyfjagjöf

Gæta verður þess að gefa ekki íbandrónsýru stungulyf í slagæð eða utan æðar þar sem þetta getur leitt til vefjaskemmda.

Blóðkalsíumlækkun

Íbandrónsýra getur, líkt og önnur bisfosfónöt gefin í bláæð, valdið tímabundinni lækkun kalsíumgilda í sermi.

Rétta verður blóðkalsíumlækkun sem fyrir er áður en meðferð með íbandrónsýru stungulyfi hefst. Einnig þarf að ná árangri við meðhöndlun annarra truflana á umbroti beina og steinefna áður en meðferð með íbandrónsýru stungulyfi hefst.

Allir sjúklingar þurfa að fá nægilega uppbót af kalki og D-vítamíni.

Bráðaofnæmi/lost

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

Viðeigandi lækni-aðstoð og eftirlitsbúnaður á að vera tiltækur þegar íbandrónsýra er gefið í bláæð. Ef bráðaofnæmi eða önnur alvarleg ofnæmiseinkenni koma fram skal hætta inndælingu samstundis og hefja viðeigandi meðferð.

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklinga með aðra sjúkdóma eða sem nota lyf, þar sem aukaverkanir á nýru eru mögulegar, á að hafa í reglulegu eftirliti í samræmi við staðlaðar venjur á meðan á meðferð stendur.

Vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu er ekki mælt með íbandrónsýru stungulyfi fyrir sjúklinga með kreatínín í sermi yfir 200 míkról/l (2,3 mg/dl) eða með kreatínínhreinsun undir 30 ml/mín (sjá kafla 4.2 og kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta hjartastarfsemi

Forðast skal ofvökvun hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá hjartabilun.

Beindrep í kjálka

Eftir markaðssetningu lyfsins 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 forvarnartannlækningum, ásamt einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu áður en meðferð með íbandrónsýru 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 íbandrónsýru 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 íbandrónsýru 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 krabbameinslyf 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, þ.m.t. 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 skábrott 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 álagsbrottum 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 fótleggjum 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 lærleggsbrott 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.

Hjálparefni með þekkta verkun

Ibandronic acid WH 3 mg stungulyf, lausn, er nánast natríumlaus.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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 verður ekki fyrir neinum umbrotum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ibandronic acid WH 3 mg stungulyf, lausn 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 WH stungulyf, lausn 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 lágri þéttni í mjólkinni eftir gjöf í æð. Íbandrónsýru 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 aukaverkana er talið að íbandrónsýra 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, afbrigðileg brot á lærlegg, beindrep í kjálka, erting í meltingarfærum, augnbólga (sjá kafla „Lýsing á völdum aukaverkunum“ 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 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 aðalrannsókn hjá konum eftir tíðahvörf með beinþynningu (BM16550), var sýnt fram á að heildaröryggi íbandrónsýru 3 mg dælt í bláæð á þriggja mánaða fresti og íbandrónsýru 2,5 mg til inntöku daglega var svipað. Heildarhlutfall sjúklinga sem fengu aukaverkanir, var 26,0% eftir eitt ár og 28,6% eftir tvö ár fyrir íbandrónsýru 3 mg stungulyf á þriggja mánaða fresti. Meirihluti aukaverkana voru vægar eða miðlungs alvarlegar. Í flestum tilvikum leiddu aukaverkanir ekki til þess að meðferð var hætt.

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 3 mg gefið í bláæð á þriggja mánaða fresti eða íbandrónsýru 2,5 mg daglega í III stigs rannsóknunum BM16550 og MF4411 og sem komu fram eftir markaðssetningu.

Flokkun eftir líffærakerfum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Ónæmiskerfi		Versnun astma	Ofnæmisviðbrögð	Bráðaofnæmi/lost *†
Efnaskipti og næring		Blóðkalsíum-lækkun†		
Taugakerfi	Höfuðverkur			
Augu			Augnbólga*†	
Æðar		Æðabólga/bláæða bólga		
Meltingarfæri	Magabólga, meltingartruflanir, niðurgangur, kviðverkur, ógleði, hægðatregða			
Húð og undirhúð	Útbrot		Ofsabjúgur, andlitsbjúgur/-bólga, ofsakláði	Stevens-Johnson heilkenni†, Regnbogaroði†, Blöðruhúðbólga†
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkur, vöðvaþrautir, verkir í stoðkerfi, bakverkur	Beinverkur	Afbrigðileg neðanlærhnútubrot 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*, þreyta	Viðbrögð á stungustað, þróttleysi		

*Sjá nánari upplýsingar fyrir neðan.

†Hafa komið fram eftir markaðssetningu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Inflúensulík veikindi

Inflúensulík veikindi fela í sér tilkynningar um bráðatilfelli eða einkenni, þar á meðal eru vöðvaverkir, liðverkir, hiti, 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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekki eru fyrirbyggjandi neinar sértækar upplýsingar varðandi meðferð við ofskömmtnun íbandrónsýru.

Á grundvelli þekkingar á þessum flokki efnasambanda getur ofskömmtnun stungulyfs valdið blóðkalsíumlækkun, blóðfosfatlækkun og blóðmagnesiúmlækkun. Lækkun á gildum kalsíums, fosfats og magnesiúms í sermi sem hafa klíníska þýðingu á að leiðrétta með gjöf kalsíumglúkónats, kalíums eða natríumfosfats og magnesiúmsúlfats í bláæð, hvert um sig.

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 felst í hömlun á niðurbroti beina. *In vivo* kemur íbandrónsýra í veg fyrir beineyðingu framkallaða í tilraunum vegna stöðvunar á starfsemi kynkirtla, retínóíða, æsla 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 eitiráhrif koma fram. Hjá mönnum var virkni bæði daglegra og

lotubundinnar lyfjagjafar með 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 niðurbroti beina, að meðtalinni bælingu á lífefnafræðilegum merkjum um niðurbrot á kollageni beina í þvagi (svo sem deoxýpýrídínólíni og krosstengdum N-telopeptíðum af I. gerð kollagens (NTX)).

Bæði daglegir, ósamfelldir (með skammtalausum tímabili sem nemur 9 - 10 vikum á hverjum fjórðungi) skammtar til inntöku sem og skammtar í bláæð af íbandrónsýru hjá konum eftir tíðahvörf leiddu til lífefnafræðilegra breytinga sem benda til skammtaháðrar hömlunar á niðurbroti beina.

Íbandrónsýra stungulyf í bláæð lækkaði gildi C-telopeptíðs í sermi í alfakeðju af I. gerð kollagens (CTX) innan 3 - 7 daga frá því að meðferð hefst og lækkaði gildi osteokalsíns innan þriggja mánaða.

Eftir að meðferð er hætt verður afturhvarf til þeirra meinafræðilegu gilda fyrir meðferð á aukið niðurbrot beina tengdu beinþynningu eftir tíðahvörf.

Vefjafræðileg greining beinasýna eftir tveggja og þriggja ára meðferð kvenna eftir tíðahvörf með skammta af íbandrónsýru 2,5 mg til inntöku og ósamfelldra skammta í bláæð sem nema allt að 1 mg á þriggja mánaða fresti sýndu bein af venjulegum gæðum og engar vísbendingar um galla í steinefnaútfellingu. Minnkun í umsetningu beina sem er vænst, eðlileg gæði beins og það að galli í steinefnaútfellingu er ekki fyrir hendi kom einnig fram eftir tveggja ára meðferð með íbandrónsýru 3 mg stungulyfi.

Klínísk virkni

Óháða áhættuþætti, til dæmis lága steinefnaþéttni 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 3 mg stungulyf á þriggja mánaða fresti

Steinefnaþéttni í beinum (BMD)

Íbandrónsýra 3 mg stungulyf í bláæð gefið á þriggja mánaða fresti var sýnt vera að minnsta kosti jafn áhrifaríkt og íbandrónsýra 2,5 mg til inntöku daglega í 2 ár í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra, „non-inferiority“ rannsókn (BM16550) hjá konum eftir tíðahvörf (1386 konur á aldrinum 55 - 80) með beinþynningu (BMD T-stig í lendarhrygg undir -2,5 SD við grunnlínu). Sýnt var fram á þetta í bæði frumgreiningu eftir eitt ár og í staðfestandi greiningu við tveggja ára endapunkt (tafla 2).

Frumgreining upplýsinga úr rannsókn BM16550 eftir eitt ár og staðfestandi greining eftir 2 ár sýndi fram á að ekki er munur á skömmtun 3 mg af stungulyfi á þriggja mánaða fresti borið saman við 2,5 mg daglega til inntöku, hvað varðar meðalaukningu á BMD í lendarhrygg, mjöðm í heild, lærleggshálsi eða lærhnútu (tafla 2).

Tafla 2: Meðal hlutfallsleg breyting frá grunnlínu á BMD í lendarhrygg, mjöðm í heild, lærleggshálsi og lærhnútu eftir eins árs (frumgreining) og tveggja ára meðferð (Per-Protocol Population) í rannsókn BM 16550

	Upplýsingar eftir eitt ár í rannsókn BM 16550		Upplýsingar eftir 2 ár í rannsókn BM 16550	
Meðaltal hlutfallslegra breytinga frá grunnlínu % [95% CI]	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=377)	Íbandrónsýra 3 mg stungulyf á 3 mánaða fresti (N=365)	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=334)	Íbandrónsýra 3 mg stungulyf á 3 mánaða fresti (N=334)
Steinefnaþéttni í	3,8 [3,4; 4,2]	4,8 [4,5; 5,2]	4,8 [4,3; 5,4]	6,3 [5,7; 6,8]

lendarhrygg L2-L4				
Steinefnabéttni mjaðmar í heild	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
Steinefnabéttni í lærleggshálsi	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
Steinefnabéttni í lærhnútu	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Ennfremur reyndist íbandrónsýra 3 mg stungulyf á þriggja mánaðafresti betra en íbandrónsýra 2,5 mg til inntöku daglega fyrir aukningu á steinefnabéttni í lendarhrygg við fyrirfram ákveðna greiningu eftir eitt ár, $p < 0,001$ og eftir tvö ár, $p < 0,001$.

Hjá 92,1% sjúklinga sem fengu 3 mg stungulyf á þriggja mánaða fresti jókst eða hélst steinefnabéttni í lendarhrygg eftir eins árs meðferð (þ.e. sýndu svörun) borið saman við 84,9% sjúklinga sem fengu 2,5 mg daglega til inntöku ($p = 0,002$). Eftir tveggja ára meðferð höfðu 92,8% sjúklinga sem fengu 3 mg stungulyf og 84,7% sjúklinga sem fengu 2,5 mg til inntöku aukið eða viðhaldið steinefnabéttni í lendarhrygg ($p = 0,001$).

Fyrir steinefnabéttni í mjöðm í heild sýndu 82,3% sjúklinga sem fengu 3 mg stungulyf á þriggja mánaða fresti svörun eftir eitt ár, borið saman við 75,1 % sjúklinga sem fengu 2,5 mg daglega til inntöku ($p = 0,02$). Eftir tveggja ára meðferð höfðu 85,6 % sjúklinga sem fengu 3 mg stungulyf og 77,0% sjúklinga sem fengu 2,5 mg til inntöku aukið eða viðhaldið steinefnabéttni í mjöðm ($p = 0,004$).

Hlutfall sjúklinga sem juku eða héldu steinefnabéttni eftir eitt ár bæði fyrir lendarhrygg og mjöðm í heild var 76,2% fyrir hópinn sem fékk 3 mg stungulyf á þriggja mánaða fresti og 67,2% fyrir hópinn sem fékk 2,5 mg til inntöku daglega ($p = 0,007$). Að tveimur árum liðnum uppfylltu 80,1% sjúklinga í hópnum sem fékk 3 mg stungulyf á þriggja mánaða fresti þessa skilgreiningu og 68,8% í hópnum sem fékk 2,5 mg daglega ($p = 0,001$).

Lífefnafræðileg merki umsetningar beina

Klínískt mikilvæg minnkun á CTX gildum í sermi kom fram við öll tímastig mælingar. Eftir 12 mánuði var miðgildi hlutfallslegra breytinga frá grunnlínu -58,6 % fyrir 3 mg inndælingu í bláæð á þriggja mánaða fresti og -62,6 % fyrir 2,5 mg til inntöku daglega. Auk þess sýndu 64,8% sjúklinga sem fengu 3 mg inndælingu á þriggja mánaða fresti svörun (skilgreint sem minnkun ≥ 50 % frá grunnlínu) borið saman við 64,9% sjúklinga sem fengu 2,5 mg daglega til inntöku. Minnkun CTX í sermi var viðhaldið á tveimur árum þar sem meira en helmingur sjúklinga sýndi svörun í báðum meðferðarhópnum.

Byggt á niðurstöðum rannsóknar BM 16550 er gert ráð fyrir að íbandrónsýra 3 mg inndæling í bláæð á þriggja mánaða fresti sé að minnsta kosti jafn áhrifarík við hindrun á beinbrotum og skömmtun íbandrónsýru í 2,5 mg til inntöku daglega

Íbandrónsýra 2,5 mg töflur daglega

Í upphaflegri þriggja ára, slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu á beinbrotum (MF 4411), var sýnt fram á tölfræðilega marktæka lækun í tíðni nýrra röntgenmyndastaðfesta, formmældra og klínískra samfallsbrota í hrygg sem skipti lækisfræðilegu máli (Tafla 3). Í þessari rannsókn var íbandrónsýru metin við skammta til inntöku sem námu 2,5 mg á dag og 20 mg öðru hvoru sem rannsóknarskammt. Íbandrónsýra var tekin 60 mínútum áður en fyrsta matar eða drykkjar dagsins var neytt (fasta eftir skammt). Í rannsókninni tóku þátt konur frá 55 til 80 ára aldri a.m.k. 5 árum eftir tíðahvörf þeirra, sem höfðu steinefnabéttni (BMD) 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 2928 sjúklingum. Með íbandrónsýru 2,5 mg gefin daglega var sýnt fram á tölfræðilega marktæka og lækisfræðilega mikilvæga lækun 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 úmann leið.

Einnig dró marktækt úr tíðni klínískra samfallsbrota í hrygg um 49% eftir 3 ár ($p=0,011$). Öflug áhrif á samfallsbrot endurspeglast enn fremur í að tölfræðilega marktækt dró úr lækun 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 á dag (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)
Steinefnabéttni í beinum - meðalbreyting í hlutfalli við grunnlínu lendarhryggjarliða á 3. ári	1,26% (0,8; 1,7)	6,54% (6,1; 7,0)
Steinefnabéttni 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 steinefnabéttni lendarhryggjarliða undir -2,5 (tafla 4). 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 steinefnabéttni lendarhryggjarliða undir -2,5 við grunnlínu.

	Placebo (N=587)	ibandronic acid 2.5 mg daily (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)

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 íbandrónsýru 2,5 mg töflum til inntöku 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 merkjum 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 við notkun íbandrónsýru 2,5 mg daglega.

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

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 plasmáþéttni, eins og sýnt hefur verið fram á í ýmsum rannsóknum á dýrum og mönnum. Plasmáþéttni íbandrónsýru eykst í réttu hlutfalli við skammt eftir gjöf 0,5 mg til 6 mg í bláæð.

Frásög

Á ekki við.

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 íbandrónsýru) 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

Íbandrónsýra er fjarlægð úr blóðrásinni með beinafrásogi (áætlað um 40 - 50% hjá konum eftir tíðahvörf) og afgangurinn útskilst óbreyttur um nýru.

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 mestu leyti fall af tímalengd rannsóknar, skammts sem er notaður og nákvæmni prófana er raunverulegur helmingunartími líklega talsvert lengri, eins og fyrir önnur bisfosfónöt. Fyrstu plasmagildi falla fljótt og ná 10% af hámarks gildunum 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 háð

kreatínínhreinsun. Munurinn á sýnilegri heildarúthreinsun og nýrnaúthreinsun er talinn endurspegla upptöku í bein.

Seytingarferlið virðist ekki fela í sér þekkt flutningskerf 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.

Lyfjahlvörf við sérstakar klínískar aðstæður

Kyn

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. Fyrirliggjandi upplýsingar um sjúklinga af afrískum uppruna eru takmarkaðar.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Nýrnaúthreinsun íbandrónsýru hjá sjúklingum með mismunandi mikla skerðingu í nýrnastarfsemi er línulega tengd kreatínínhreinsun (CL_{Cr}).

Ekki er nauðsynlegt að stilla skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi (CL_{Cr} ≥ 30 ml/mín.).

Einstaklingar með alvarlega nýrnabilun (CL_{Cr} 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 af íbandrónsýru 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 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). Lyfjahlvörf íbandrónsýru voru aðeins metin hjá fáum sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem meðhöndlaður var með blóðskilun, því eru lyfjahlvörf íbandrónsýru hjá sjúklingum sem ekki fara í blóðskilun ekki þekkt. Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir á ekki að nota íbandrónsýru hjá öllum sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2)

Engar upplýsingar um lyfjahlvörf 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 fjölbreytugreiningu reyndist aldur ekki vera sjálfstæður þáttur þeirra lyfjahvarfagilda sem rannsökuð voru. Þar sem nýrnastarfsemi minnkar með aldri er nýrnastarfsemi 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 klíníska notkun.

Stökkbreytingarvaldar/Krabbameinsvaldar:

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

Eituráhrif á æxlun:

Sértækar rannsóknir á þriggja mánaða skammtaáætlun hafa ekki verið gerðar. Í rannsóknum á daglegri skömmtun í bláæð voru engar vísbendingar um bein eituráhrif á fóstur eða vansköpunaráhrif hjá rottum og kaninum sem fengu íbandrónsýru. Það dró úr aukningu líkamsþyngdar hjá F 1 afkvæmum rotta. 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. Aðrar 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 (nýrnaskjóðu þvaggþípu heilkenni/renal pelvis ureter syndrome).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Natríumhýdroxíð (E524) (til að stilla sýrustig)
Ísedíksýra (E260)
Natríumasetat þríhýdrat
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Þessu lyfi má ekki blanda við lausnir sem innihalda kalsíum eða önnur lyf sem gefin eru í bláæð.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfylltar sprautur (3 ml) úr litlausu gleri, teg. I, með sílikonhúð og lokað með brómóbútýl dælutappa, sem innihalda 3 ml af stungulyfi, lausn.

Pakkningar með 1 áfylltri sprautu og 1 nál, 4 áfylltum sprautum og 4 nálum eða 5 áfylltum sprautum og 5 nálum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þegar lyfið er gefið í fyrirbyggjandi innrennslislínu í bláæð, á innrennslislausnin að vera annaðhvort jafnþrýstin saltlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn. Þetta á einnig við um lausnir sem notaðar eru til þess að skola fiðrildið og önnur áhöld.

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

Fylgja á eftirfarandi leiðbeiningum ítarlega við notkun og förgun sprautunála og annarra beitra hluta sem notaðir eru við lækningar eða lyfjagjöf:

- Aldrei skal nota sprautur og nálar aftur.
- Setjið allar notaðar nálar og sprautur í nálabox (einnota stunguhelt ílát).
- Geymið boxið þar sem börn ná ekki til.
- Setjið ekki nálabox í heimilissorp.
- Fargið fullum nálaboxum í samræmi við gildandi reglur eða samkvæmt leiðbeiningum frá heilbrigðisstarfsmanni.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Williams & Halls ehf
Reykjavíkurvegi 62
220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/17/052/02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. júlí 2017.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

6. febrúar 2023.