

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ibandronic acid Accord 2 mg innrennslisþykkni, lausn.

Ibandronic acid Accord 6 mg innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með 2 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 2 mg af íbandrónsýru (sem natríummónóhýdrat).

Eitt hettuglas með 6 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 6 mg af íbandrónsýru (sem natríummónóhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær, litlaus lausn

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Íbandrónsýra er ætluð fullorðnum til

- Varnar beinkvillum (brotum sem stafa af sjúkdómum, fylgikvillum í beinum þegar þörf er á geislameðferð eða skurðaðgerð) hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum
- Meðferðar á blóðkalsíumhækkun af völdum æxlis, með eða án meinvarpa

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sjúklingum sem fá meðferð með íbandrónsýru skal afhenda fylgiseðil og áminningarkort sjúklings.

Einungis lækna með reynslu af meðferð við krabbameini ættu að hefja meðferð með íbandrónsýru.

Skammtar

Til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum

Ráðlagður skammtur til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er 6 mg í bláæð á 3 – 4 vikna fresti. Gefa skal skammtinn í innrennslisli á a.m.k. 15 mínútum.

Stytttri (þ.e. 15 mín.) innrennslistíma skal einungis nota hjá sjúklingum með eðlilega eða væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi sem einkenna notkun á styttri innrennslistíma hjá sjúklingum með kreatínín hreinsun lægri en 50 ml/mín. Þeir sem ávísa lyfinu eiga að taka mið af kaflanum *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi* hér fyrir neðan varðandi ráðleggingar um skömmtun og gjöf hjá þessum sjúklingahópi.

Meðferð við blóðkalsíumhækkun af völdum æxlis

Fyrir meðferð með íbandrónsýru á sjúklingurinn að hafa fengið nægilega vökvagjöf með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn. Tekið skal tillit til þess hve alvarleg blóðkalsíumhækkunin er, svo og um hvers konar æxli er að ræða. Venjulega þurfa sjúklingar með beineyðandi meinvörp lægri skammta en sjúklingar með vessatengda (humoral type) blóðkalsíumhækkun. Hjá flestum sjúklingum með alvarlega blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi* ≥ 3 mmól/l eða ≥ 12 mg/dl) eru 4 mg hæfileg í einn skammt. Hjá sjúklingum með miðlungi mikla blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt

kalsíum í sermi < 3 mmól/l eða < 12 mg/dl) eru 2 mg nægilegur skammtur. Hæsti skammtur sem notaður hefur verið í klínískum rannsóknum er 6 mg, en þessi skammtur eykur ekki verkunina.

*Athugið albúmín-leiðrétt þéttni kalsíums í sermi er reiknuð á eftirfarandi hátt:

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mmól/l)} = \text{kalsíum í sermi (mmól/l)} - [0,02 \times \text{albúmín (g/l)}] + 0,8$$

Eða

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mg/dl)} = \text{kalsíum í sermi (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albúmín (g/dl)}]$$

Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi er breytt úr mmól/l í mg/dl með því að margfalda með 4.

Yfirleitt má koma hækkun kalsíumgildi í sermi í eðlilegt horf á 7 dögum. Meðaltími í að sjúklingur fengi bakslag (aftur hækkun albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi í yfir 3 mmól/l) var 18-19 dagar fyrir 2 mg og 4 mg skammta. Meðaltími í bakslag við 6 mg skammt var 26 dagar.

Takmarkaður fjöldi sjúklinga (50 sjúklingar) hefur fengið tvær innrennslismeðferðir við óeðlilegri blóðkalsíumhækkun. Íhuga má að endurtaka meðferð ef blóðkalsíumhækkunin tekur sig upp eða ef áhrif eru ófullnægjandi. Ibandronic acid Accord innrennslisþykki, lausn, á að gefa sem innrennslis í æð á 2 klukkustundum.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (CLCr \geq 50 og <80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CLCr \geq 30 og <50 ml/mín.) eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CLCr <30 ml/mín.) sem eru á forvarnarmeðferð við beinkvillum og eru með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum á að fylgja eftirfarandi skammtaleiðbeiningum (sjá kafla 5.2):

Kreatínín úthreinsun (ml/mín.)	Skammtur	Innrennslismagn ¹ og tími ²
\geq 50 CLCr <80	6 mg (6 ml af innrennslisþykki, lausn)	100 ml á 15 mínútum
\geq 30 CLCr <50	4 mg (4 ml af innrennslisþykki, lausn)	500 ml á 1 klst.
<30	2 mg (2 ml af innrennslisþykki, lausn)	500 ml á 1 klst.

¹ 0,9% natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn

² Gefið á 3 til 4 vikna fresti

15 mínútna innrennslisvími hefur ekki verið rannsakaður hjá krabbameinssjúklingum með kreatínín hreinsun < 50 ml/mín.

Aldraðir (>65 ára)

Ekki er þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Börn

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

Lyfjagöf

Til notkunar í bláæð.

Nota skal innihald hettuglassins samkvæmt eftirfarandi:

- Fyrirbyggjandi við beinkvillum – bætt út í 100 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 100 ml af 5% dextrósalausn og gefið sem innrennsli á að minnsta kosti 15 mínútum. Sjá einnig kafla hér að ofan um skammta handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi
- Meðferð við blóðkalsíumlækkun vegna æxla – bætt út í 500 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 500 ml af 5% dextrósalausn og gefið sem innrennsli á 2 klukkustundum

Eingöngu einnota. Einungis á að nota tæra lausn án agna.

Ibrandonic acid Accord innrennslisþykki, lausn, á að gefa sem innrennsli í æð.

Gæta skal þess að íbandrónsýra innrennslisþykki, lausn sé ekki gefið í slagæð eða utan bláæðar, þar sem það getur valdið vefjaskemmdum.

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

Sjúklingar með truflanir á efnaskiptum beina og steinefna

Ná þarf árangri við meðferð á blóðkalsíumlækkun og öðrum truflunum á efnaskiptum beina og steinefna áður en meðferð með íbandrónsýru við meinvörpum í beinum hefst.

Nægileg inntaka kalsíums og D-vítamíns er mikilvæg fyrir alla sjúklinga. Sjúklingar eiga að fá viðbótar kalsíum og/eða D-vítamín ef inntaka í fæðu er ekki fullnægjandi.

Bráðaofnæmi/lost

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

Viðeigandi læknaaðstoð og eftirlitsbúnaður á að vera tiltækur þegar Ibandronic acid Accord er gefið í bláæð. Ef bráðaofnæmi eða önnur alvarleg ofnæmiseinkenni koma fram skal hætta innrennsli samstundis og hefja viðeigandi meðferð.

Beindrep í kjálka

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um beindrep í kjálka eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fá íbandrónsýru við krabbameini (sjá kafla 4.8).

Seinka skal meðferð eða nýjum meðferðarkúr hjá sjúklingum með opnar meinsemdir í mjúkvef í munnni sem ekki hafa gróðið.

Mælt er með tannskoðun með forvarnartannlækningum og einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu áður en meðferð með íbandrónsýru hefst hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti.

Íhuga skal eftirfarandi áhættuþætti við mat á hættu sjúklings á að fá beindrep í kjálka:

- Styrkur lyfs sem hamlar niðurbroti beina (aukin hætta með mjög öflugum efnasamböndum), íkomuleið (aukin hætta við lyfjagjöf í æð) og uppsafnaður skammtur af meðferð við niðurbroti beina
- Krabbamein, samhliða kvillar (t.d. blóðleysi, storkukvillar, sýking), reykingar
- Samhliða meðferðir: barksterar, krabbameinslyfjameðferð, hemlar á æðamyndun, geislameðferð á höfði og hálsi
- Léleg munnhirða, tannvegssjúkdómur, gervitennur sem passa illa, saga um tannsjúkdóm, tannaðgerðir t.d. tanndráttur

Hvetja skal alla sjúklinga til að stunda góða tannumhirðu, fara reglulega í skoðun til tannlæknis og tilkynna tafarlaust um öll einkenni í munni, svo sem lausar tennur, verki eða bólgu, eða ef sár gróa ekki eða það vessar úr þeim við meðferð með íbandrónsýru. Meðan á meðferð stendur skal aðeins framkvæma tannaðgerðir með inngrípi að vandlegu mati loknu og forðast skal að framkvæma slíkt stuttu fyrir eða eftir lyfjagjöf með íbandrónsýru.

Umönnunaráætlun fyrir sjúklinga sem þróa með sér beindrep í kjálka skal ákveðin í náinni samvinnu milli læknisins sem sér um meðferðina og tannlæknis eða tannskurðlæknis sem hefur sérfræðiþekkingu á beindrepi í kjálka. Íhuga skal að gera tímabundið hlé á meðferð með íbandrónsýru þar til sjúkdómurinn hjaðnar og dregið hefur úr áhættuþáttum eins og hægt er.

Beindrep í hlust

Tilkynnt hefur verið um beindrep í hlust við notkun bisfosfónata, einkum í tengslum við langtímameðferð. Hugsanlegir áhættuþættir hvað varðar beindrep í hlust eru m.a. steranotkun og krabbameinslyfjameðferð og/eða staðbundnir áhættuþættir á borð við sýkingu eða áverkar. Íhuga skal möguleikann á beindrepi í hlust hjá sjúklingum sem fá bisfosfonöt og eru með einkenni í eyra á borð við langvinna sýkingu í eyru.

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 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 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.

Sjúklingar með skerta 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 með íbandrónsýru (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Ekki er hægt að ráðleggja skammta handa sjúklingum með mikið skerta lifrastarfsemi þar sem klínísk gögn eru ekki fyrirbyggjandi (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta hjartastarfsemi

Forðast skal of mikla vökvagjöf hjá sjúklingum með hættu á hjartabilun.

Sjúklingar með þekkt ofnæmi fyrir öðrum bisfosfónötum

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er nær natríumlaust.

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.

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun íbandrónsýru á meðgöngu. Rannsóknir á rottum hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Möguleg áhætta fyrir menn er óþekkt. Þar af leiðandi má ekki nota íbandrónsýru á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt 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. Íbandrónsýru 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 lyfjahvörf og tilkynnta aukaverkana er talið að íbandrónsýra hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og 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 og augnbólga (sjá kaflann “Lýsing valinna aukaverkana” og kafla 4.4).

Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla er oftast tengd hækkun á líkamshita. Sjaldnar er tilkynnt um lækun kalsíums í sermi undir eðlileg mörk (blóðkalsíumlækun).

Yfirleitt er ekki þörf á sérstakri meðferð og það dregur úr einkennum eftir nokkrar klukkustundir/daga. Sem fyrirbyggjandi við beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum kemur oftast fram þróttleysi og þar á eftir hækkaður líkamshiti og höfuðverkur við meðferðina.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 koma fram aukaverkanir úr fasa III lykilrannsóknum (meðferð á blóðkalsíumhækkun vegna æxla: 311 sjúklingar meðhöndlaðir með 2 mg eða 4 mg; fyrirbyggjandi við beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum: 152 sjúklingar meðhöndlaðir með íbandrónsýru 6 mg), 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 fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir gjöf íbandrónsýru í bláæð

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking	Blöðrubólga, leggangabólga, sveppasýking í munni			
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)		Góðkynja húðæxli			
Blóð og eitlar		Blóðleysi, alvarleg blóðmei			
Ónæmiskerfi				Ofnæmi†, berkjukrampar†, ofsabjúgur†, bráðaofnæmi/lost†**	Versnun astma
Innkirtlar	Kalkkirtlaröskun				
Efnaskipti og næring	Blóðkalsíumlækkun**	Fosfatlækkun í blóði			
Geðræn vandamál		Svefntruflanir, kvíði, geðsveiflur (affection lability)			
Taugakerfi	Höfuðverkur, sundl, bragðtruflanir	Heilaæðaröskun, skemmd í taugarót, minnisleysi, mígreni, taugaverkur, ofstæling, ofurtilfinningar, dofi umhverfis			

		muninn, lyktarglöp			
Augu	Drer (cataract)		Augnbólga†*		
Eyru og völundarhús		Heyrnarleysi			
Hjarta	Greinrof	Blóðþurrð í hjartavöðva, hjarta- og æðakvillar, hjartsláttarónot			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Kokkbólga	Lungnabjúgur, soghljóð (stridor)			
Meltingarfæri	Niðurgangur, uppköst, meltingartruflanir, sársauki í meltingarvegi, tannkvillar	Maga- og garnabólga, magabólga, munnsár, kyngingartregða, varabólga			
Lifur og gall		Gallsteinaveiki			
Húð og undirhúð	Húðvandamál, flekkblæðing	Útbrot, hárlós		Stevens-Johnson heilkenni†, regnboga-roði†, blöðruhúðbólga†	
Stoðkerfi og stoðvefur	Slitgigt, vöðvaþrautir, liðverkir, liðvandamál, beinverkir		Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol†	Beindrep í kjálka†** Beindrep í hlust (aukaverkun af völdum bisfosfonata)†	
Nýru og þvagfæri		Þvagteppa, blöðrumyndun í nýrum			
Æxlunarfæri og brjóst		Verkur í grindarholi			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sóttthiti, inflúensulíkkveikindi**, útlægur bjúgur, þróttleysi, óeðlilegur	Of lágur líkamshiti			

	þorsti				
Rannsóknarniðurstöður	Aukið gamma-GT, aukið kreatínín	Hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, þyngdartap			
Áverkar og eitranir		Meiðsli, verkur á stungustað			

**Sjá frekari upplýsingar hér fyrir neðan.

† Kom fram við reynslu 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 á gildi blóðkalsíumlækkunar.

Inflúensulík veikindi

Inflúensulík veikindi sem samanstanda af hita, hrolli, bein og/eða vöðvaverkjum hafa komið fram. Í flestum tilvikum var ekki þörf á sérstakri meðferð og dró úr einkennum eftir nokkrar klukkustundir/daga.

Beindrep í kjálka

Tilkynnt hefur verið um tilvik beindreps í kjálka, einkum hjá krabbameinssjúklingum sem fá lyf sem hamla niðurbroti beina, svo sem íbandrónsýru (sjá kafla 4.4). Einnig hefur verið tilkynnt um tilvik beindreps í kjálka eftir markaðssetningu íbandrónsýru.

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 Ofskömmun

Enn er ekki fyrir hendi reynsla af bráðri eitrun af völdum íbandrónsýru innrennslisþykknis, lausnar. Þar sem það hefur sýnt sig að bæði nýru og lifur eru þau líffæri sem verða fyrir eituráhrifum við stóra skammta í forklínískum rannsóknum, á að fylgjast með nýrna- og lifrarstarfsemi. Klínískt mikilvæga blóðkalsíumlækkun á að leiðrétta með því að gefa kalsíumglúkonat í bláæð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sjúkdómum í beinum, bisfosfónöt, ATC flokkur: M 05B A 06.

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.

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. Sýnt hefur verið fram á bælingu á innrænu niðurbroti beina í ⁴⁵Ca lyfjahvarfa rannsóknum og með losun á geislavirku tetrasýklíni sem áður var fellt inn í beinagrindina.

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

Niðurbrot beina vegna illkynja sjúkdóma 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.

Klínískar rannsóknir á meðferð við blóðkalsíumhækkun af völdum æxla

Klínískar rannsóknir á blóðkalsíumhækkun af völdum æxla hafa sýnt að bælandi verkun íbandrónsýru á beineyðingu af völdum æxla og sérstaklega á blóðkalsíumhækkun af völdum æxla einkennist af lækkun á kalsíum í sermi og útskilnaði kalsíums í þvagi.

Við venjulega meðferðarskammta hefur verið sýnt í klínískum rannsóknum fram á eftirfarandi svarhlutfall með viðkomandi öryggismörk fyrir sjúklinga með grunnildi fyrir albúmín leiðrétt kalsíum í sermi upp á $\geq 3,0$ mmól/l eftir fullnægjandi vökvagjöf.

Skammtur íbandrónsýru	% sjúklinga sem svara meðferð	90% vikiörk
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Miðgildi tímans sem það tók að ná kalsíum í blóði niður í eðlileg gildi hjá þessum sjúklingum við þessa skammta var 4-7 dagar. Miðgildi tímans að bakslagi (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi fór aftur yfir 3 mmól/l) var 18-26 dagar.

Klínískar rannsóknir á meðferð til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum

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 6 mg í bláæð var metin í einni III. stigs slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu sem stóð í 96 vikur. Konur með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum sem höfðu verið staðfest með geislagreiningu fengu af handahófi lyfleysu (158 sjúklingar) eða 6 mg íbandrónsýru (154 sjúklingar). Niðurstöður úr þessari rannsókn eru teknar saman hér fyrir neðan.

Aðalendapunktur virkni (efficacy)

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:

- 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 einkennum 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. Upplýsingar úr þessari rannsókn sýndu marktækan ávinning íbandrónsýru 6 mg í bláæð umfram lyfleysu við fækkun einkenna frá beinum sem voru mæld með SMPR sem hafði verið aðlagð tíma ($p=0.004$). Fjöldi einkenna frá beinum var einnig marktækt minni fyrir íbandrónsýru 6 mg og 40% minnkun varð í hættu á einkennum frá beinum í samanburði við lyfleysu (hlutfallsleg áhætta 0,6, $p=0.003$). Virkniniðurstöður koma fram í töflu 2.

Tafla 2 Virkniniðurstöður (Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörp í beinum)

	Öll einkenni frá beinum (SRE)		
	Lyfleysa n=158	Íbandrónsýra 6 mg n=154	p-gildi
SMPR (á hvert sjúklingaár)	1,48	1,19	$p=0,004$
Fjöldi einkenna (á hvern sjúkling)	3,64	2,65	$p=0,025$
Hlutfallsleg áhætta SRE	-	0,60	$p=0,003$

Aukaendapunktur virkni

Tölfræðilega marktækur bati á beinverkjakvarða kom fram fyrir íbandrónsýru 6 mg í bláæð samanborið við lyfleysu. Minnkun verkja hélst stöðug undir grunnlínu á meðan á rannsókninni stóð og var fylgt af marktækri minnkun í notkun verkjalyfja. Minnkun á lífsgæðum var marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru borið saman við lyfleysu. Samantekt fyrir þessa aukaendapunkta má finna í töflu 3.

Tafla 3 Aukaendapunktur virkni (Sjúklingar með brjóstakrabbamein með meinvörp í beinum)

	Lyfleysa n=158	Íbandrónsýra 6 mg n=154	p-gildi
Verkur í beinum*	0,21	-0,28	$p< 0,001$
Notkun verkjalyfja*	0,90	0,51	$p=0,083$
Lífsgæði *	-45,4	-10,3	$p=0,004$

* Meðalbreyting frá grunnlínu að síðasta mati.

Veruleg minnkun varð á merkjum um niðurbrot beina í þvagi (pýridínólín og deoxýpýridínólín) hjá sjúklingum sem fengu íbandrónsýru og var hún tölfræðilega marktæk í samanburði við lyfleysu.

Í rannsókn á 130 sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum var öryggi íbandrónsýru sem gefið var með innrennsli á 1 klukkustund borið saman við innrennsli á 15 mínútum. Enginn munur á nýrnastarfsemi kom fram. Aukaverkanir sem tengdust íbandrónsýru eftir innrennsli á 15 mínútum voru í samræmi við þær upplýsingar um öryggi sem þegar voru til fyrir lengri innrennslistíma og engar nýjar aukaverkanir í tengslum við 15 mínútna innrennslistíma komu fram.

15 mínútna innrennslistími hefur ekki verið rannsakaður hjá krabbameinssjúklingum með <50 ml/mín. kreatínín hreinsun.

Börn

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

Eftir tveggja klukkustunda innrennslisgjöf 2, 4 og 6 mg af íbandrónsýru eru lyfjahvarfastuðlar í hlutfalli við skammt.

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

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. Engin almenn uppsöfnun kom fram þegar íbandrónsýra var gefin í æð einu sinni á 4 vikna fresti í 48 vikur sjúklingum með meinvörp í beinum.

Heildarúthreinsun íbandrónsýru er lág og eru meðalgildi á bilinu 84-160 ml/mín. Nýrnaúthreinsun (um 60 ml/mín. hjá heilbrigðum konum eftir tíðahvörf) nemur 50-60% af heildarúthreinsun og er tengd kreatínínhreinsun. Munurinn á sýnilegri heildarúthreinsun og nýrnaúthreinsun er talinn endurspegla upptöku í bein.

Seytingarferlið 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.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Kyn

Aðgengi og lyfjahvörf íbandrónsýru eru svipuð hjá bæði 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

Áhrif íbandrónsýru á sjúklinga með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi er háð kreatínín hreinsun (CLcr). Hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (áætluð meðal CLcr = 21,2 ml/mín.) hækkaði meðal skammtaáðlagað AUC₀₋₂₄ um 110% samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Í klínísku lyfjafræðirannsókninni WP18551 hækkaði meðal AUC₀₋₂₄ um 14% hjá einstaklingum með væga (áætluð meðal kreatínín hreinsun=68,1 ml/mín.) og miðlungi mikla (áætluð meðal kreatínín hreinsun=41,2 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi og um 86% hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (áætluð meðal kreatínín hreinsun=120 ml/mín.), eftir að einn 6 mg skammtur hafði verið gefinn í bláæð (15 mínútna innrennsli). Meðal C_{max} hækkaði ekki hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi og hækkaði um 12% hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Ekki er þörf á skammtaáðlögum 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.) sem eru á forvarnarmedferð við beinkvillum og eru með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er skammtaáðlögum ráðlögð (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2)

Engar upplýsingar um lyfjahvörf íbandrónsýru liggja fyrir hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Lifrin gegnir ekki 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. Enn fremur, þar sem próteinbinding íbandrónsýru er um 87% við lækningalega þéttni er 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 áhrifaþáttur 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

Í forklínískum rannsóknum komu eiturverkanir einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn að litlu skipti fyrir klíníska notkun. Eins og við á um önnur bisfosfónöt kom í ljós að nýrun voru helsta markklíffæri almennra eiturverkana í líkamanum.

Stökkbreytingarvaldar/Krabbameinsvaldar

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

Eiturverkanir á æxlun

Engin vísbending var um beinar eiturverkanir á fóstur eða vansköpunaráhrif hjá rottum og kaninum sem fengu íbandrónsýru í æð. 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 eiturverkunum 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 innýflum (nýrna grindarholts þvagrípú heilkenni) og afbrigðileika í tönnum í F1 afkvæmum hjá rottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Natríumasetat trínhýdrat
Ísedik
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Til þess að komast hjá hugsanlegum ósamrýmanleika á eingöngu að þynna íbandrónsýru innrennslisþykkni, lausn með ísótónískri natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn.

Íbandrónsýru innrennslisþykkni, lausn á ekki að blanda lausnum sem innihalda kalsíum.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Eftir þynningu:

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir þynningu með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn í 36 klukkustundir við 25°C og 2°C til 8°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota innrennslislausnina tafarlaust. Ef hún er ekki notuð án tafar er geymslutími tilbúinnar lausnar og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema að þynning hafi átt sér stað undir eftirliti og við gildaða smitgát

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

6 ml hettuglas úr gleri (af gerð I) með etýlen tetraflúoróetýlen gúmmítappa og álinnsigli með fjólubláu smelluloki. Það er í pakkningum sem innihalda 1 hettuglas með 2 ml af þykkni.

6 ml hettuglas úr gleri (af gerð I) með etýlen tetraflúoróetýlen gúmmítappa og álinnsigli með bleiku smelluloki. Það er í pakkningum sem innihalda 1, 5 eða 10 hettuglös með 6 ml af þykkni.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/12/798/001

EU/1/12/798/002

EU/1/12/798/003

EU/1/12/798/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis : 19. nóvember 2012.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. september 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Ibandronic acid Accord 3 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

2. INNIHALDSLÝSING

Ein áfyllt sprauta með 3 ml af lausn inniheldur 3 mg íbandrónsýru (sem natríum einhýdrat).
Hver ml af lausn inniheldur 1 mg íbandrónsýru.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (inndæling).

Tær, litlaus lausn.

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

Sjúklingum sem fá meðferð með íbandrónsýru skal afhenda fylgiseðil og áminningarkort sjúklings.

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

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með inndælingu íbandrónsýru 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 fyrirbyggjandi 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.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi
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 íbandrónsýra var ekki rannsökuð hjá þessum aldurshópi (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf
Til notkunar í bláæð á 15 – 30 sekúndum, á þriggja mánaða fresti.

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

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka innihaldsefninu 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 með inndælingu í slagæð eða utan æðar þar sem það 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 inndælingu íbandrónsýru hefst. Einnig þarf að ná árangri við meðhöndlun annarra truflana á umbroti beina og steinefna áður en meðferð með inndælingu íbandrónsýru 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 læknisaðstoð og eftirlitsbúnaður á að vera tiltækur þegar íbandrónsýra er gefin 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 inndælingu íbandrónsýru 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 á ofvökvun hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá hjartabilun.

Beindrep í kjálka

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um beindrep í kjálka eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fá íbandrónsýru við beinþynningu. (sjá kafla 4.8).

Seinka skal meðferð eða nýjum meðferðarkúr hjá sjúklingum með opnar meinsemdir í mjúkvæf í munnnum sem ekki hafa gróíð.

Mælt er með tannskoðun með forvarnartannlækningum og einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu áður en meðferð með íbandrónsýru hefst hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti.

Íhuga skal eftirfarandi áhættuþætti við mat á hættu sjúklings á að fá beindrep í kjálka:

- Styrkur lyfs sem hamlar niðurbroti beina (aukin hætta með mjög öflugum efnasamböndum), íkomuleið (aukin hætta við lyfjagjöf í æð) og uppsafnaður skammtur af meðferð við niðurbroti beina
- Krabbamein, samhliða kvillar (t.d. blóðleysi, storkukvillar, sýking), reykingar
- Samhliða meðferðir: barksterar, krabbameinslyfjameðferð, hemlar á æðamyndun, geislameðferð á höfði og hálsi
- Léleg munnhirða, tannslíðurssjúkdómur, gervitennur sem passa illa, saga um tannsjúkdóm, tannaðgerðir t.d. tanndráttur

Hvetja skal alla sjúklinga til að stunda góða munnhirðu, fara reglulega í skoðun til tannlæknis og tilkynna tafarlaust um öll einkenni í munnnum, svo sem lausar tennur, verki eða bólgu, eða ef sár gróa ekki eða það vessar úr þeim við meðferð með íbandrónsýru. Meðan á meðferð stendur skal aðeins framkvæma tannaðgerðir með innngripi að vandlegu mati loknu og forðast skal að framkvæma slíkt stuttu fyrir eða eftir lyfjagjöf með íbandrónsýru.

Umönnunaráætlun fyrir sjúklinga sem þróa með sér beindrep í kjálka skal ákveðin í náinni samvinnu milli læknisins sem sér um meðferðina og tannlæknis eða tannskurðlæknis sem hefur sérfræðipætti á beindrepi í kjálka. Íhuga skal að gera tímabundið hlé á meðferð með íbandrónsýru þar til sjúkdómurinn hjaðnar og dregið hefur úr áhættuþáttum eins og hægt er.

Beindrep í hlust

Tilkynnt hefur verið um beindrep í hlust við notkun bisfosfónata, einkum í tengslum við langtímameðferð. Hugsanlegir áhættuþættir hvað varðar beindrep í hlust eru m.a. steranotkun og krabbameinslyfjameðferð og/eða staðbundnir áhættuþættir á borð við sýkingu eða áverkar. Íhuga skal möguleikann á beindrepi í hlust hjá sjúklingum sem fá bisfosfonöt og eru með einkenni í eyra þ.m.t. langvinna sýkingu í eyra.

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 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 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.

Hjálparefni með þekkta verkun

Íbandrónsýra til inndælingar 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 brjóstgjöf

Meðganga

Íbandrónsýra er aðeins ætluð til notkunar hjá konum eftir tíðahvörf og konur á barneignaraldri mega ekki nota lyfið.

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun íbandrónsýru á meðgöngu. Rotturannsóknir hafa sýnt einhverjar eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er óþekkt. Íbandrónsýru á ekki að nota á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort íbandrónsýra skilst út í brjóstamjólk. Í rannsóknnum 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 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 rannsóknnum 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 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 og augnbólga (sjá kafla „Lýsing á völdum aukaverkunum“ og kafla 4.4). Aukaverkanir sem oftast eru tilkynntar eru liðverkir og influensulík 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 „Influensulík 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 lykiloransókninni á beinbrotum (MF4411).

Í tveggja ára lykiloransókninni hjá konum eftir tíðahvörf með beinþynningu (BM16550), var sýnt fram á að heildaröryggi 3 mg íbandrónsýru gefið 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 við gjöf 3 mg íbandrónsýru með inndælingu 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 (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir sem komu fram hjá konum eftir tíðahvörf sem fengu 3 mg inndælingu íbandrónsýru 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 líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Ónæmiskerfi		Versnun astma	Ofnæmisviðbrögð	Bráðaofnæmi/lost*†
Efnaskipti og næring		blóðkalsíumlækku n†		
Taugakerfi	Höfuðverkur			
Augu			Augbólga*†	
Æðar		Æðabólga/ bláæðabólga		
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 völdum bisfosfonata)†
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 tilvik beindreps í kjálka, einkum hjá krabbameinssjúklingum sem fá lyf sem hamla niðurbroti beina, svo sem íbandrónsýru (sjá kafla 4.4). Einnig hefur verið tilkynnt um tilvik beindreps í kjálka eftir markaðssetningu íbandrónsýru.

Augnbólga

Tilkynnt hefur verið um bólgu í auga, svo sem æðahjúpsbólgu, grunna hvítubólgu eða hvítubólgu í tengslum við notkun íbandrónsýru. Í sumum tilvikum gekk bólga 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 Ofskömmun

Ekki eru fyrirliggjandi neinar sértækar upplýsingar varðandi meðferð við ofskömmun vegna inndælingar íbandrónsýru.

Á grundvelli þekkingar á þessum flokki efnasambanda getur ofskömmun stungulyfs valdið blóðkalsíumlækkun, blóðfosfatlækkun og blóðmagnesíumlækkun. Lækkun á gildum kalsíums, fosfats og magnesíums í sermi sem hafa klíníska þýðingu á að leiðrétta með gjöf kalsíumglúkónats, kalíums eða natriumfosfats og magnesíumsúlfats í bláæð, hvert um sig.

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 hamla 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 niðurbroti beina. *In vivo* kemur íbandrónsýra í veg fyrir beineyðingu framkallaða í tilraunum vegna stöðvunar á starfsemi kynkirtla, retínóíða, æxla eða efna sem æxli gefa frá sér. Í ungum (hraðvaxtar) rottum verður einnig hömlun á innrænu niðurbroti beina sem veldur því að eðlilegur beinmassi eykst samanborið við ómeðhöndluð dýr.

Í dýratilraunum hefur verið staðfest að íbandrónsýra er mjög öflugur hemill á beinætuvirgni. 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 verkun bæði daglegra og lotubundinnar lyfjagjafar með 9-10 vikna skammtalaus tímabil íbandrónsýru staðfest í klínískri rannsókn (MF 4411) þar sem sýnt var fram á verkun íbandrónsýru gegn beinbrotum.

Í dýralíkönum olli íbandrónsýra lífefnafræðilegum breytingum sem gáfu til kynna skammtaháða hömlun á niðurbroti beina, að meðtalinni bælingu á lífefnafræðilegum merkjum um niðurbrot á kollageni beina (svo sem deoxýpýrídínlíni og krosstengdum N-telopeptíðum af I. gerð kollagens (NTX)) í þvagi.

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

Inndæling íbandrónsýru í bláæð lækkaði gildi C-telopeptíðs í sermi í alfaköðu 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 3 mg inndælingu íbandrónsýru.

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.

Inndæling 3 mg íbandrónsýru á þriggja mánaða fresti

Steinefnabéttni í beinum (BMD)

Sýnt var fram á að 3 mg íbandrónsýru gefið með inndælingu í bláæð á þriggja mánaða fresti var að minnsta kosti jafn áhrifarík 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	
	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=377)	Inndæling 3 mg íbandrónsýru á 3 mánaða fresti (N=365)	Íbandrónsýra 2,5 mg daglega (N=334)	Inndæling 3 mg íbandrónsýru á 3 mánaða fresti (N=334)
Meðaltal hlutfallslegra breytinga frá grunnlínu % [95 % CI]				
Steinefnabéttni í lendarhrygg L2-L4	3,8 [3,4; 4,2]	4,8 [4,5; 5,2]	4,8 [4,3; 5,4]	6,3 [5,7; 6,8]
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 inndæling 3 mg íbandrónsýru á þriggja mánaða fresti 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 inndæling 3 mg íbandrónsýru 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 steinefnaþéttni (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 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% eftir 3 ár ($p=0,011$). 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 (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 steinefnaþéttni lendarhryggjarliða undir -2,5 við grunnlínu.

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

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)
---	---------------------	------------------

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 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 merkjum 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 við notkun íbandrónsýru 2,5 mg daglega.

Klínískt mikilvæg lækkun sem nam 50% á lífefnafræðilegum merkjum um niðurbrot beina 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 plasmabéttni, eins og sýnt hefur verið fram á í ýmsum rannsóknum á dýrum og mönnum.

Plasmabéttni 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.

Útskilnaður

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 rannsókna,

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.

Lyfjahvörf við sérstakar klínískar aðstæður

Kyn

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. 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 (CLcr).

Ekki er nauðsynlegt að stilla skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi (CLcr \geq 30 ml/mín.).

Einstaklingar með alvarlega nýrnabilun (CLcr minna en 30 ml/mín.) sem fengu daglega 10 mg af íbandrónsýru til inntöku í 21 dag voru með tvisvar til þrisvar sinnum hærri plasmapéttni 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). Lyfjahvörf íbandrónsýru voru aðeins metin hjá fáum sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem meðhöndlaður var með blóðskilun, því eru lyfjahvörf 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 lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2)

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

Aldraðir (sjá kafla 4.2)

Í 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 sjúklingum undir 18 ára aldri.

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 klínísku 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 F₁ 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 innýflum (nýrnaskjóðu þvagpípu heilkenni/renal pelvis ureter syndrome).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Ísediksýra
Natríumacetat þríhýdrat
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Íbandrónsýru stungulyf, lausn, má ekki blanda með lausnum sem innihalda kalsíum eða öðrum lyfjum til lyfjagjafar í bláæð.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfylltar sprautur gerðar úr litlausu gleri, grár gúmmístimpillinn og hettan, innihalda 3 ml af stungulyfi, lausn.
Pakkar sem innihalda 1 áfyllta sprautu og 1 nál eða 4 áfylltar sprautur og 4 nálar.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þegar lyfið er gefið í fyrirliggjandi innrennislínu í bláæð, á innrennisláusnin 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/798/005

EU/1/12/798/006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis. 19. nóvember 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. september 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN
VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Pólland

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ibandronic acid Accord 2 mg og 6 mg innrennslisþykki, lausn (vegna ábendinga fyrir æxli)
Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

Ibandronic acid Accord 3 mg stungulyf, lausn (vegna ábendinga fyrir beinþynningu)
Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
 - Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að notað sé áminningarkort fyrir sjúkling varðandi beindrep í kjálka.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Ibandronic acid Accord 2 mg innrennslisþykkni, lausn
íbandrónsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 2 mg af íbandrónsýru (sem natríum mónóhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

Natríumklóríð, natríumasetat trínhýdrat, ísedik og vatn fyrir stungulyf. Nánari upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas (2 mg/2 ml)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð, til innrennslis eftir þynningu.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:
Lesið fylgiseðilinn hvað varðar geymslutíma eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/798/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ibandronic acid Accord 2 mg sæft þykkni
íbandrónsýra
i.v. notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2 mg/2 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Ibandronic acid Accord 6 mg innrennslisþykkni, lausn
íbandrónsýra

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 6 mg af íbandrónsýru (sem natríum mónóhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

Natríumklóríð, natríumasetat trínhýdrat, ísedik og vatn fyrir stungulyf. Nánari upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas (6 mg/6 ml)
5 hettuglös (6 mg/6 ml)
10 hettuglös (6 mg/6 ml)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð, innrennsli eftir þynningu.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:
Lesið fylgiseðilinn hvað varðar geymslutíma eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/798/002
EU/1/12/798/003
EU/1/12/798/004

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ibandronic acid Accord 6 mg sæft þykkni
íbandrónsýra
i.v. notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6 mg/6 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Ibandronic acid Accord 3 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
íbandrónsýra

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: Natríumklóríð, ísediksýra, natríumacetate þríhýdrat og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 áfyllt sprauta + 1 nál
4 áfylltar sprautur + 4 nálar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu til notkunar í bláæð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/12/798/005 1 áfyllt sprauta
EU/1/12/798/006 4 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLTAR SPRAUTUR

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ibandronic acid Accord 3 mg stungulyf
íbandrónsýra
i.v. notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Ibandronic acid Accord 2 mg innrennslisþykkni, lausn Ibandronic acid Accord 6 mg innrennslisþykkni, lausn íbandrónsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ibandronic acid Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ibandronic acid Accord
3. Hvernig nota á Ibandronic acid Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ibandronic acid Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ibandronic acid Accord og við hverju það er notað

Ibandronic acid Accord inniheldur virka efnið íbandrónsýru, sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast bisfosfónöt.

Ibandronic acid Accord er ætlað fullorðnum og ávísað þér ef þú ert með brjóstakrabbamein sem hefur dreift sér í bein (meinvörp í beinum).

- Það hjálpar til við að koma í veg fyrir beinbrot.
- Það hjálpar til við að koma í veg fyrir aðra beinkvilla sem gætu þarfnast skurðaðgerðar eða geislameðferðar.

Einnig er hægt að nota Ibandronic acid Accord ef kalsíum í blóði er hækkað af völdum æxlis.

Ibandronic acid Accord verkar með því að draga úr kalktapi úr beinum. Það kemur í veg fyrir að bein þín veikist.

2. Áður en byrjað er að nota Ibandronic acid Accord

Ekki má nota Ibandronic acid Accord:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir íbandrónsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin eru upp í kafla 6)
- ef kalsíum í blóði er eða hefur einhvern tímann verið lágt

Ekki nota þetta lyf ef eitthvert ofantalinna atriða á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú færð Ibandronic acid Accord.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um aukaverkun sem nefnist beindrep í kjálka (beinskemmdir í kjálka) eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fá íbandrónsýru við kvillum tengdum krabbameini. Beindrep í kjálka getur einnig komið fram eftir að meðferð er hætt.

Mikilvægt er að reyna að koma í veg fyrir myndun beindreps í kjálka því það er sársaukafullur kvilli sem erfitt getur verið að meðhöndla. Til þess að draga úr hættu á því að fá beindrep í kjálka er hægt að viðhafa nokkrar varúðarráðstafanir.

Áður en þú færð meðferðina skaltu láta lækinn/hjúkrunarfræðing (heilbrigðisstarfsmann) vita ef:

- þú ert með einhver vandamál tengd munni eða tönnum, svo sem slæma tannumhirðu, tannholdssjúkdóm eða átt að gangast undir tanndrátt
- þú færð ekki reglulega tannumhirðu eða hefur ekki farið í skoðun til tannlæknis í langan tíma
- þú ert reykingarmaður (þar sem það getur aukið hættu á tannkvillum)
- þú hefur fengið meðferð með bisfosfónati (notað til að meðhöndla eða koma í veg fyrir beinkvilla)
- þú tekur lyf sem nefnast barksterar (svo sem prednisólón eða dexametasón)
- þú ert með krabbamein.

Hugsanlegt er að lækinn biðji þig að fara í tannskoðun áður en meðferð er hafin með íbandrónsýru.

Meðan á meðferð stendur skaltu viðhalda góðri tannumhirðu (m.a. með reglulegri tannburstun) og fara reglulega í skoðun til tannlæknis. Ef þú ert með gervitennur skaltu ganga úr skugga um að þær passi þér vel. Ef þú ert í meðferð hjá tannlækni eða átt að fara í tannskurðaðgerð (t.d. tanndrátt) skaltu láta lækinn vita um meðferðina hjá tannlæknum og láta tannlækinn vita að þú fái meðferð með íbandrónsýru.

Hafðu samband við lækinn og tannlækinn tafarlaust ef einhver vandamál koma upp í tengslum við munn eða tennur, svo sem lausar tennur, verkir eða bólga, ef sár gróa ekki eða ef það vessar úr þeim, þar sem þetta gætu verið merki um beindrep í kjálka.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú færð Ibandronic acid Accord

- ef þú ert með ofnæmi fyrir einhverjum öðrum bisfosfónötum
- ef þú ert með há eða lág gildi D vítamíns, kalsíums eða einhverra annarra steinefna
- ef þú ert með nýrnvandamál
- ef þú ert með hjartasjúkdóma og lækinn hefur ráðlagt þér að takmarka daglega vökvainntöku.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg, stundum lífshættuleg ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum sem hafa fengið íbandrónsýru í bláæð.

Ef þú færð eitt af eftirfarandi einkennum, svo sem mæði/öndunarerfiðleika, herping í hálsi, bólgn tungu, sundl, tilfinningu um meðvitundarleysi, roða eða þrota í andliti, útbrot á líkama, ógleði og uppköst, skaltu hafa samstundis samband við lækinn eða hjúkrunarfræðing (sjá kafla 4).

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglungum undir 18 ára aldri Ibandronic acid Accord.

Notkun annarra lyfja samhliða Ibandronic acid Accord

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Ibandronic acid Accord getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Einnig geta önnur lyf haft áhrif á verkun Ibandronic acid Accord.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing einkum vita ef þú færð sýklalyf með inndælingu úr flokki amínóglýkósíða, svo sem gentamícín. Þetta er vegna þess að bæði amínóglýkósíð og Ibandronic acid Accord geta lækkað kalsíumgildi í blóði þínu.

Meðganga og brjóstgjöf

Þú mátt ekki fá Ibandronic acid Accord ef þú ert þunguð, áætlað að verða þunguð eða ert með barn á brjósti.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Þú mátt aka og nota vélar því talið er að Ibandronic acid Accor hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla. Ef þú vilt aka, nota vélar eða tæki, ræddu fyrst við lækinn.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hettuglasi, þ.e.a.s. er nær natríumlaust.

3. Hvernig nota á Ibandronic acid Accord

Gjöf lyfsins

- Ibandronic acid Accord er yfirleitt gefið af lækni eða öðru heilbrigðisstarfsfólki sem hefur reynslu af krabbameinsmeðferðum.
 - lyfið er gefið sem innrennsli í æð
- Á meðan á meðferð með Ibandronic acid Accord stendur getur verið að lækinn geri reglulegar mælingar á blóði þínu. Þetta er til þess að tryggja að þú sért að fá réttan skammt af lyfinu.

Hve mikið er gefið

Lækinn mun reikna út hversu mikið Ibandronic acid Accord þú færð háð sjúkdómi þínum.

Ef þú ert með brjóstakrabbamein sem dreifst hefur í bein er ráðlagður skammtur 6 mg á 3-4 vikna fresti, gefið sem innrennsli í æð á a.m.k. 15 mínútum.

Ef kalsíumgildi í blóði þínu eru hækkuð vegna æxlis er ráðlagt að gefa stakan skammt, 2 mg eða 4 mg eftir alvarleika sjúkdómsins.

Gefa á lyfið sem innrennsli í æð á tveimur klukkustundum. Íhuga má að endurtaka skammtinn ef svörun er ekki nægileg eða sjúkdómurinn tekur sig upp að nýju.

Lækinn getur aðlagð skammtinn eða lengd innrennslisins ef þú ert með nýrnasjúkdóma.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ræddu tafarlaust við hjúkrunarfræðing eða lækni ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana – þú gætir þurft á bráðri læknisaðstoð að halda:

Mjög sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- viðvarandi sársauki og bólga í auga.
- nýr verkur, máttleysi eða óþægindi í læri, mjöðm eða nára. Þetta geta verið snemmbúnar vísbendingar um hugsanlegt óvenjulegt brot á lærleggnum.

Koma örsjaldan fyrir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10,000 einstaklingum):

- verkur eða særindi í munni eða kjálka. Þú gætir verið með snemmbúin einkenni alvarlegs sjúkdóms í kjálka (beindrep í kjálka).
- láttu lækinn vita ef þú ert með eyrnaverk, útferð úr eyra og/eða eyrnasýkingu. Þetta gætu verið merki um beinskemmdir í eyra.
- kláði, þroti í andliti, vörum, tungu og hálsi, ásamt öndunarerfiðleikum. Þú gætir verið með alvarleg, hugsanlega lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 2).
- alvarlegar aukaverkanir í húð

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- astmakast

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- flensulík einkenni, þar með talin hiti, titringur og skjálfti, vanlíðan, þreyta, beinverkur og verkir í vöðvum og liðum. Einkennin hverfa yfirleitt innan nokkurra klukkustunda eða daga. Talaðu við hjúkrunarfræðing eða lækni ef einkenni verða alvarleg eða vara lengur en nokkra daga
- hækkaður líkamshiti
- magaverkur, meltingartruflanir, ógleði uppköst eða niðurgangur
- lág kalsíum- eða fosfatgildi í blóði
- breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna, svo sem á gamma GT eða kreatíníni
- hjartsláttartruflun sem nefnist greinrof (bundle branch block)
- beinverkir eða vöðvaverkir
- höfuðverkur, sundl eða máttleysi
- þorsti, særindi í hálsi, bragðtruflanir
- þroti í fótleggjum eða fótum
- liðverkir, liðbólga eða aðrir kvillar í liðum
- kvillar í kalkkirtli
- mar
- sýkingar
- augnkvilli sem nefnist drer (starblinda)
- húðkvillar
- tannkvillar.

Sjaldgæfar (geta komið fram hjá færri en 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- titringur eða skjálfti
- lækkaður líkamshiti (ofkæling)
- kvilli í æðum í heila (heilablóðfall eða heilablæðing)
- hjarta- og æðakvillar (þ.m.t. hjartsláttarónot, hjartaáfall, háþrýstingur og æðahnútar)
- breytingar á blóðfrumum (blóðleysi)
- há gildi alkalísks fosfatas í blóði
- vökvasöfnun og þroti (sogæðabjúgur)
- vökvi í lungum
- magakvillar svo sem maga- og þarmabólga eða magabólga
- gallsteinar
- erfiðleikar við þvaglát, blöðrubólga
- mígreni
- taugaverkir, skemmdir á taugarótum
- heyrnarleysi
- aukið hljóðnæmi, bragðnæmi eða snertinæmi eða breytingar á lyktarskyni
- kyngingarörðugleikar
- sár í munni, þrútnar varir, þruska (sveppasýking) í munni
- kláði eða stingandi tilfinning kringum munn
- verkur í grindarholi, útferð, kláði eða verkur í leggöngum
- húðvöxtur (góðkynja æxli í húð)
- minnistap
- svefnvandamál, kvíði, tilfinningalegur óstöðugleiki eða geðsveiflur
- húðútbrot
- hárlos
- áverki eða verkur á stungustað
- þyngdartap
- nýrnabláðra (vökvafyllt blaðra í nýra)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ibandronic acid Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskju og merkimiða á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir þynningu með 0,9% natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn í 36 klukkustundir við 25°C og 2°C til 8°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota innrennslislausnina tafarlaust. Ef hún er ekki notuð án tafar er geymslutími tilbúinnar lausnar og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema að þynning hafi átt sér stað undir eftirliti og við gildaða smitgát

Ekki skal nota lyfið ef þess verður vart að lausnin er ekki tær eða inniheldur agnir.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ibandronic acid Accord inniheldur

- Virka innihaldsefnið er íbandrónsýra.
Ibandronic acid Accord 2 mg innrennslisþykkni, lausn
Eitt hettuglas með 2 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 2 mg íbandrónsýru (sem 2,25 mg íbandrónat natríummónóhýdrat)
Ibandronic acid Accord 6 mg innrennslisþykkni, lausn
Eitt hettuglas með 6 ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 6 mg íbandrónsýru (sem 6,75 mg íbandrónat natríummónóhýdrat)
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, natríum acetatríhýdrat, ísedik og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Ibandronic acid Accord og pakkningastærðir

Ibandronic acid Accord er innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni). Litlaus, tær lausn.

Það fæst í hettuglösum úr gleri (af gerð I) með gúmmítappa og álinnsigli með smelluloki.

Ibandronic acid Accord 2 mg innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 2 ml af þykkni. Hver pakkning inniheldur 1 hettuglas.

Ibandronic acid Accord 6 mg innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 6 ml af þykkni. Það fæst í pakkningum sem innihalda 1, 5 eða 10 hettuglös. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðlandi

Markaðsleyfishafi

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

Framleiðlandi

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Pólland

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Skömmtnun: Til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum

Ráðlagður skammtur til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er 6 mg í bláæð gefin á 3-4 vikna fresti. Gefa á skammtinn sem innrennsli á a.m.k. 15 mínútum

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr \geq 50 og $<$ 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr \geq 30 og $<$ 50 ml/mín.) eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr $<$ 30 ml/mín.) sem eru á forvarnarmeðferð við beinkvillum og eru með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum á að fylgja eftirfarandi skammtaleiðbeiningum:

Kreatínín úthreinsun (ml/mín.)	Skammtur	Innrennslismagn ¹ og tími ²
\geq 50 CLcr $<$ 80	6 mg (6 ml af innrennslisþykkni, lausn)	100 ml á 15 mínútum
\geq 30 CLcr $<$ 50	4 mg (4 ml af innrennslisþykkni, lausn)	500 ml á 1 klst.
$<$ 30	2 mg (2 ml af innrennslisþykkni, lausn)	500 ml á 1 klst.

¹ 0,9% natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn

² Gefið á 3 til 4 vikna fresti

15 mínútna innrennslitími hefur ekki verið rannsakaður hjá krabbameinssjúklingum með kreatínín hreinsun $<$ 50 ml/mín.

Skömmtnun: Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla

Venjulega er Ibandronic acid Accord innrennslisþykkni, lausn gefið á sjúkrastofnunum. Læknir ákveður skammta með tilliti til eftirfarandi atriða.

Áður en meðferð með Ibandronic acid Accord hefst á að vera búið að gefa sjúklingnum nægilegt magn af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn. Tekið skal mið af því hve alvarleg blóðkalsíumhækkunin er og um hvaða gerð æxlis er að ræða. Hjá flestum sjúklingum með alvarlega blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi* \geq 3 mmól/l eða \geq 12 mg/dl) eru 4 mg hæfileg í einn skammt. Hjá sjúklingum með miðlungi mikla blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi $<$ 3 mmól/l eða $<$ 12 mg/dl) eru 2 mg nægilegur skammtur. Hæsti skammtur sem notaður hefur verið í klínískum rannsóknum er 6 mg, en þessi skammtur eykur áhrif lyfsins ekki frekar.

*Athugið þétni albúmín leiðrétt kalsíum í sermi er reiknuð á eftirfarandi hátt:

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mmól/l)} = \text{kalsíum í sermi (mmól/l)} - [0,02 \times \text{albúmín (g/l)}] + 0,8$$

Eða

$$\text{Albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi (mg/dl)} = \text{kalsíum í sermi (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albúmín (g/dl)}]$$

Til þess að breyta albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi úr mmól/l í mg/dl er margfaldað með 4.

Yfirleitt má koma hækkun kalsíumgildi í blóði í eðlilegt horf á 7 dögum. Miðgildi þess tíma sem leið þar til kom bakslag (endurhækkun albúmín-leiðrétt kalsíums í sermi sem nemur meira en 3 mmól/l) var 18-19 dagar fyrir 2 mg og 4 mg skammta. Miðgildi þess tíma sem leið þar til kom bakslag var 26 dagar fyrir 6 mg skammt.

Aðferð við gjöf eða íkomuleið

Ibandronic acid Accord innrennsliþykki, lausn á að gefa sem innrennsli í bláæð.

Til þess að svo megi vera á að nota innihald hettuglasanna sem hér segir:

- Til varnar gegn beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum – setja í 100 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 100 ml af 5% dextrósalausn og gefa það sem innrennsli á a.m.k. 15 mínútum. Sjá jafnframt kaflann um skammta hér að framan varðandi sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi.
- Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla – setja í 500 ml af ísótónískri natríumklóríðlausn eða 500 ml af 5% dextrósalausn og gefa sem innrennsli á 2 klukkusundum.

Athugið:

Til þess að komast hjá hugsanlegum ósamrýmanleika má einungis þynna Ibandronic acid Accord innrennsliþykki, lausn með ísótónískri natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn. Vökva með kalsíum má ekki blanda saman við Ibandronic acid Accord innrennsliþykki, lausn.

Þynntar lausnir skal einungis nota einu sinni. Einungis skal nota tæra lausnir án agna.

Ráðlagt er að nota lyfið strax og það hefur verið þynnt (sjá kafla 5 í fylgiseðlinum “Hvernig geyma á Ibandronic acid Accord”).

Gefa á Ibandronic acid Accord innrennsliþykki með innrennsli í bláæð.

Gæta skal þess að Ibandronic acid Accord innrennsliþykki, lausn sé ekki gefið í slagæð eða utan bláæðar, þar sem það getur valdið vefjaskemmdum.

Tíðni lyfjagjafa

Við meðferð á blóðkalsíumhækkun vegna æxla er Ibandronic acid Accord innrennsliþykki, lausn yfirleitt gefið sem innrennsli í eitt skipti.

Til varnar beinkvillum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum er Ibandronic acid Accord innrennsli endurtekið á 3-4 vikna fresti.

Meðferðarlengd

Takmarkaður fjöldi sjúklinga (50 sjúklingar) hefur fengið tvær innrennslimeðferðir við blóðkalsíumhækkun. Íhuga má að endurtaka meðferð ef blóðkalsíumhækkunin tekur sig upp eða ef áhrif eru ófullnægjandi.

Fyrir sjúklinga með brjóstakrabbamein og meinvörp í beinum á að gefa Ibandronic acid Accord innrennsli, lausn á 3-4 vikna fresti. Í klínískum rannsóknum hefur meðferð varað í allt að 96 vikur.

Ofskömmun

Enn sem komið er, er engin reynsla af bráðri eitrun af völdum Ibandronic acid Accord innrennsliþykkis, lausnar.

Þar sem forklínískar rannsóknir með stóra skammta hafa leitt í ljós að bæði nýru og lifur eru þau líffæri sem verða helst fyrir eituráhrifum, á að fylgjast með nýrna- og lifraráhrifum.

Komi fram klínískt mikilvæg blóðkalsíumlækkun (mjög lág blóðkalsíumgildi), skulu þau leiðrétt með því að gefa kalsíumglúkonat í bláæð.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Ibandronic acid Accord 3 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu íbandrónsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ibandronic acid Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ibandronic acid Accord
3. Hvernig nota á Ibandronic acid Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ibandronic acid Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ibandronic acid Accord og við hverju það er notað

Ibandronic acid Accord tilheyrir flokki lyfja sem kallast bisfosfónöt. Það inniheldur virka innihaldsefnið íbandrónsýru.

Ibandronic acid Accord getur snúið við beintapi með því að stöðva meira tap á beinum og auka beinmassa hjá flestum konum sem taka það, jafnvel þó að þær sjái ekki eða finni muninn þar á. Ibandronic acid Accord getur minnkað líkur á beinbrotum (sprungum). Sýnt hefur verið fram á að hætta á brotum í hrygg minnkar en ekki hætta á mjaðmarbrotum.

Ibandronic acid Accord er ávísað til að meðhöndla beinþynningu eftir tíðahvörf vegna aukinnar hættu á beinbrotum. Við beinþynningu gisna beinin og verða veikbyggðari, en það er algengt hjá konum eftir tíðahvörf. Við tíðahvörf hætta eggjastokkar konunnar að framleiða kvenhormónið, östrógen, sem stuðlar að heilbrigði beinagrindarinnar. Því fyrr sem tíðahvörf verða hjá konunni, því meiri hætta er á beinbrotum vegna beinþynningar.

Aðrir þættir sem aukið geta hættu á beinbrotum eru:

- skortur á kalki og D-vítamíni í fæðu
- sígarettreykingar eða óhófleg áfengisneysla
- of lítið af gönguferðum eða annarri líkamlegri áreynslu
- fjölskyldusaga um beinþynningu

Heilbrigt líferni stuðlar einnig að því að ávinningur verði sem mestur af meðferðinni. Með þessu er átt við:

- neyslu alhliða kalk- og D-vítamínríkrar fæðu
- gönguferðir eða líkamlega áreynslu
- að reykja ekki og halda áfengisneyslu í hófi.

2. Áður en byrjað er að nota Ibandronic acid Accord

Ekki má nota Ibandronic acid Accord

- ef þú ert með eða hefur verið með lágt kalsíum í blóði. Hafið samband við lækinn.

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir íbandrónsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um aukaverkun sem nefnist beindrep í kjálka (beinskemmdir í kjálka) eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fá íbandrónsýru við kvillum tengdum krabbameini. Beindrep í kjálka getur einnig komið fram eftir að meðferð er hætt.

Mikilvægt er að reyna að koma í veg fyrir myndun beindreps í kjálka því það er sársaukafullur kvilli sem erfitt getur verið að meðhöndla. Til þess að draga úr hættu á því að fá beindrep í kjálka er hægt að viðhafa nokkrar varúðarráðstafanir.

Áður en þú færð meðferðina skaltu láta lækinn/hjúkrunarfræðing (heilbrigðisstarfsmann) vita ef:

- þú ert með einhver vandamál tengd munni eða tönnum, svo sem slæma tannumhirðu, tannholdssjúkdóm eða átt að gangast undir tanndrátt
- þú færð ekki reglulega tannumhirðu eða hefur ekki farið í skoðun til tannlæknis í langan tíma
- þú ert reykingarmaður (þar sem það getur aukið hættu á tannkvillum)
- þú hefur fengið meðferð með bisfosfónati (notað til að meðhöndla eða koma í veg fyrir beinkvilla)
- þú tekur lyf sem nefnast barksterar (svo sem prednisólón eða dexametasón)
- þú ert með krabbamein.

Hugsanlegt er að lækinn biðji þig að fara í tannskoðun áður en meðferð er hafin með íbandrónsýru.

Meðan á meðferð stendur skaltu viðhalda góðri tannumhirðu (m.a. með reglulegri tannburstun) og fara reglulega í skoðun til tannlæknis. Ef þú ert með gervitennur skaltu ganga úr skugga um að þær passi þér vel. Ef þú ert í meðferð hjá tannlækni eða átt að fara í tannskurðaðgerð (t.d. tanndrátt) skaltu láta lækinn vita um meðferðina hjá tannlæknum og láta tannlækinn vita að þú fái meðferð með íbandrónsýru.

Hafðu samband við lækinn og tannlækinn tafarlaust ef einhver vandamál koma upp í tengslum við munn eða tennur, svo sem lausar tennur, verkir eða bólga, ef sár gróa ekki eða ef það vessar úr þeim, þar sem þetta gætu verið merki um beindrep í kjálka.

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Ibandronic acid Accord er notað:

Sumir sjúklingar þurfa að gæta sérstakrar varúðar við notkun Ibandronic acid Accord. Leitið ráða hjá læknum áður en Ibandronic acid Accord er notað:

- Ef þú ert með eða hefur haft nýrnvandamál, nýrnabilun eða hefur þurft á blóðskilun að halda eða ef þú ert með einhvern annan sjúkdóm sem getur haft áhrif á nýrun
- Ef þú ert með einhverjar truflanir á efnaskiptum steinefna (svo sem D-vítamínskort)
- Taka á kalk og D-vítamín uppbot á meðan á meðferð með Ibandronic acid Accord stendur. Ef það er ekki mögulegt skal láta lækinn vita.
- Ef þú ert með hjartasjúkdóma og lækinn hefur ráðlagt þér að lágmarka daglega vökvainntöku.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg, stundum banvæn ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum sem hafa fengið íbandrónsýru í bláæð. Ef þú færð eitt af eftirfarandi einkennum, svo sem mæði/öndunarerfiðleika, herping í hálsi, bólgn tungu, sundl, tilfinningu um meðvitundarleysi, roða eða þrota í andliti, útbrot á líkama, ógleði og uppköst skaltu hafa samstundis samband við lækinn eða hjúkrunarfræðing (sjá kafla 4).

Börn og unglíngar

Ibandronic acid Accord er ekki ætlað til notkunar hjá börnum eða unglíngum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Ibandronic acid Accord

Látið lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

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

Ekki nota Ibandronic acid Accord ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Það má aka og nota vélar þar sem búist er við að Ibandronic acid Accord hafi engin eða hverfandi áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla.

Ibandronic acid Accord inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti (3 ml), þ.e.a.s. er nær natríumlaust.

3. Hvernig nota á Ibandronic acid Accord

Ráðlagður skammtur af Ibandronic acid Accord til inndælingar í bláæð er 3 mg (1 áfyllt sprauta) á þriggja mánaða fresti.

Gefa á inndælinguna í bláæð af lækni eða hæfum/þjálfuðum heilbrigðisstarfsmanni.

Ekki á að gefa sjálfum sér stungulyfið.

Stungulyfið má einungis gefa í bláæð og ekki á annan stað í líkamanum.

Áframhaldandi notkun Ibandronic acid Accord

Til þess að hafa sem mestan ávinning af meðferðinni er áriðandi að halda áfram að fá Ibandronic acid Accord stungulyf á þriggja mánaða fresti eins lengi og lyfjaávisunin frá læknum segir fyrir um.

Einungis er hægt að meðhöndla beinþynningu með Ibandronic acid Accord meðan meðferð er haldið áfram, jafnvel þó ekki sé hægt að sjá eða finna fyrir mun. Eftir 5 ára meðferð með Ibandronic acid Accord skaltu ráðfæra þig við lækinn um hvort þú eigir að halda meðferðinni áfram.

Þú skalt líka taka kalk og D-vítamín uppbót eins og lækinn hefur ráðlagt.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Lág gildi kalks, fosfats eða magnesíums í blóði geta komið fram. Lækinn mun gera ráðstafanir til þess að leiðrétta slíkar breytingar og gæti gefið þér inndælingu sem inniheldur þessi steinefni.

Ef gleymist að nota Ibandronic acid Accord

Panta skal tíma til þess að fá næstu inndælingu eins fljótt og auðið er. Síðan á að fá inndælingu á þriggja mánaða fresti frá dagsetningu síðustu sprautu.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ræddu tafarlaust við hjúkrunarfræðing eða lækni ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana - þú gætir þurft á bráðri lækniástoð að halda:

Mjög sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- kláði, þroti í andliti, vörum, tungu og hálsi, ásamt öndunarerfiðleikum.
- viðvarandi sársauki og bólga í auga (ef langvarandi).
- nýr verkur, máttleysi eða óþægindi í læri, mjöðm eða nára. Þetta geta verið snemmbúnar vísbendingar um hugsanlegt óvenjulegt brot á lærleggnum.

Koma örsjaldan fyrir (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10,000 einstaklingum):

- verkur eða særindi í munni eða kjálka. Þú gætir verið með snemmbúin einkenni alvarlegs sjúkdóms í kjálka (beindrep í kjálka).
- láttu lækninn vita ef þú ert með eyrnavek, útferð úr eyra og/eða eyrnasýkingu. Þetta gætu verið merki um beinskemmdir í eyra.
- alvarleg, hugsanlega lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 2).
- alvarlegar aukaverkanir í húð

Aðrar mögulegar aukaverkanir

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- höfuðverkur
- kviðverkir (eins og magabólga), meltingartregða, ógleði, niðurgangur eða harðlífi
- verkur í vöðvum, liðum eða baki
- þreyta, uppgefinn
- flensulík einkenni, þar með talin hiti, titringur og skjálfti, vanlíðan, þreyta, beinverkir og verkir í vöðvum og liðum. Talaðu við hjúkrunarfræðing eða lækni ef einhver einkenni verða alvarleg eða vara lengur en tvo daga
- útbrot

Sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- bólga í bláæð
- sársauki eða meiðsli á stungustað
- beinverkir
- lasleiki
- astmaköst
- einkenni lágs kalsíumgildis í blóði (blóðkalsíumlækkun) þ.m.t. sinadráttur eða krampar og/eða náladofi í fingrum eða í kringum munninn.

Mjög sjaldgæfar (geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- ofsakláði
-

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ibandronic acid Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á sprautunni á eftir EXP/Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Einstaklingurinn sem gefur lyfið á að farga ónotaðri lausn og setja sprautuna og nálina í viðeigandi flát til förgunar.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ibandronic acid Accord inniheldur

- Ein áfyllt sprauta með 3 ml af lausn inniheldur 3 mg af íbandrónsýru (sem natríum einhýdrat). Hver ml af lausn inniheldur 1 mg af íbandrónsýru.
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, ediksýra, natríumacetat þríhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Ibandronic acid Accord og pakkningastærðir

Ibandronic acid Accord 3 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu er tær, litlaus lausn. Hver áfyllt sprauta inniheldur 3 ml af lausn. Ibandronic acid Accord er fánlegt í pökkum sem innihalda 1 áfyllta sprautu og 1 nál eða 4 áfylltar sprautur og 4 nálar.

Ekki er víst að allar pakkningar séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

Framleiðandi

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Pólland

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Vinsamlega lesið samantekt á eiginleikum lyfs fyrir nánari upplýsingar.

Gjöf Ibandronic acid Accord 3 mg stungulyfs, lausnar í áfylltri sprautu

Ibandronic acid Accord 3 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu á að gefa með inndælingu í bláæð á 15–30 sekúndna tímabili.

Lausnin er ertandi, því er mikilvægt að fylgja nákvæmlega leiðbeiningum um lyfjagjöf í bláæð. Ef fyrir mistök er sprautað í vef umhverfis æðina geta sjúklingar fundið fyrir staðbundinni ertingu, verk og bólgu á stungustað.

Ibandronic acid Accord 3 mg stungulyfi, lausn í áfylltri sprautu **má ekki** blanda öðrum lausnum sem innihalda kalsíum (svo sem Ringer-Laktat lausn, kalsíumheparíni) eða öðrum lyfjum gefnum í bláæð. Þegar Ibandronic acid Accord er gefið í fyrirliggjandi innrennislínu í bláæð, á innrennislíslausnin að vera annaðhvort jafnþrýstin saltlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn.

Skammtar sem gleymast

Ef skammtur gleymist á að gefa inndælinguna eins fljótt og auðið er. Síðan á að áætla inndælingar á þriggja mánaða fresti frá dagsetningu síðustu inndælingar.

Ofskömmun

Engar sértækar upplýsingar eru fyrirliggjandi um meðferð við ofskömmun Ibandronic acid Accord.

Byggt á vitneskju um þennan flokk lyfja getur ofskömmun valdið blóðkalsíumlækkun, blóðfosfatlækkun og blóðmagnesíumlækkun sem getur valdið náladofa. Í alvarlegum tilvikum getur þurft að gefa viðeigandi innrennisskammta í bláæð af kalsíumglúkónati, kalíum eða natríumfosfati og magnesíumsúlfati.

Almennar ráðleggingar

Ibandronic acid Accord 3 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu eins og önnur bisfosfónöt sem gefin eru í bláæð geta valdið tímabundinni lækkun í kalsíumþéttni í sermi.

Blóðkalsíumlækkun og aðrar truflanir á umbroti beina og steinefna ætti að meta og meðhöndla áður en meðferð með Ibandronic acid Accord stungulyfi hefst. Fullnægjandi inntaka kalks og D-vítamíns er mikilvæg fyrir alla sjúklinga. Allir sjúklingar eiga að fá uppbot af kalki og D-vítamíni.

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.

Ónotuðu stungulyfi, sprautu og nál á að farga í samræmi við gildandi reglur.