

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibandroninezuur Synthon 50 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg ibandroninezuur (als natrium monohydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Bevat 54 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Witte tot gebroken witte, langwerpige biconvexe filmomhulde tabletten, 9 mm lang, met "I9BE" gegraveerd op de ene zijde en "50" op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ibandroninezuur Synthon is geïndiceerd in volwassenen voor de preventie van voorvallen betreffende het skelet (pathologische fracturen, botcomplicaties die radiotherapie of chirurgie vereisen) bij patiënten met borstkanker en botmetastasen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ibandroninezuur Synthon therapie dient alleen gestart te worden door artsen met ervaring in de behandeling van kanker.

Dosering

De aanbevolen dosis is één 50 mg filmomhulde tablet eenmaal daags.

Speciale populaties

Patiënten met gestoorde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2)

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een milde nierfunctiestoornis ($CL_{Cr} \geq 50$ en < 80 ml/min).

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis ($CL_{Cr} \geq 30$ en < 50 ml/min) wordt aanbevolen om de dosis aan te passen naar één 50 mg filmomhulde tablet om de dag (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) is de aanbevolen dosis één 50 mg filmomhulde tablet eenmaal per week. Zie de doseringsinstructies hierboven.

Ouderen (> 65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ibandroninezuur bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Ibandroninezuur Synthon tabletten dienen na een nacht vasten (ten minste 6 uur) en vóór het eerste voedsel of de eerste drank van de dag genomen te worden. Geneesmiddelen of supplementen (inclusief calcium) dienen eveneens vermeden te worden vóór de inname van Ibandroninezuur Synthontabletten. Het vasten moet voortgezet worden gedurende ten minste 30 minuten na het innemen van de tablet. Water mag op ieder moment gedurende de Ibandroninezuur Synthon behandeling genomen worden (zie rubriek 4.5). Er mag geen water worden gebruikt met een hoge concentratie calcium. Als er een vermoeden is van een eventuele hoge calciumconcentratie in het leidingwater (hard water), wordt het aangeraden om gebotteld water te gebruiken met een lage concentratie mineralen.

- De tabletten dienen in zijn geheel met een vol glas water (180 tot 240 ml) doorgeslikt te worden terwijl de patiënt rechtop zit of staat.
- Na de inname van Ibandroninezuur Synthon mogen patiënten gedurende 60 minuten niet gaan liggen.
- Patiënten mogen niet op de tablet kauwen of zuigen en mogen de tablet niet fijnmalen vanwege mogelijke oropharynx ulceratie.
- Water is de enige drank die met Ibandroninezuur Synthon genomen mag worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Hypocalciëmie
- Afwijkingen van de slokdarm die lediging van de slokdarm vertragen, zoals vernauwing of achalasia
- Onvermogen om te staan of rechtop te zitten gedurende ten minste 60 minuten

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme

Hypocalciëmie en andere stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme dienen effectief behandeld te worden vóór de aanvang van de behandeling met Ibandroninezuur Synthon. Adequate inname van calcium en vitamine D is belangrijk bij alle patiënten. Patiënten dienen extra calcium en/of vitamine D te krijgen indien de inname via het dieet onvoldoende is.

Gastro-intestinale irritaties

Oraal toegediende bisfosfonaten kunnen lokaal irritatie van de bovenste gastro-intestinale mucosa veroorzaken. Vanwege deze mogelijke irriterende effecten en het potentieel voor verslechtering van de onderliggende ziekte, dient Ibandroninezuur Synthon met voorzichtigheid toegediend te worden aan patiënten met actieve aandoeningen van de bovenste gastro-intestinale tractus (bijv. vastgestelde barrettslokdarm, dysfagie, andere aandoeningen van de slokdarm, gastritis, duodenitis of zweren).

Bijwerkingen zoals oesofagitis, zweren van de slokdarm en oesofageale erosies, die in sommige gevallen ernstig waren en leidden tot ziekenhuisopname, zelden met bloeding of gevolgd door slokdarmvernauwing of perforatie, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met orale bisfosfonaten. Het risico op ernstige oesofageale bijwerkingen lijkt groter te zijn bij patiënten die zich niet houden aan de doseringsinstructies en/of die orale bisfosfonaten blijven innemen na het ontwikkelen van symptomen die duiden op oesofageale irritatie. Patiënten dienen bijzondere aandacht te besteden aan de doseringsinstructies en dienen zich daaraan te kunnen houden (zie rubriek 4.2).

Artsen dienen alert te zijn op verschijnselen die wijzen op een mogelijke slokdarmreactie. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om te stoppen met Ibandroninezuur Synthron en medische hulp te zoeken indien zij dysfagie, odyndophagie, retrosternale pijn, of nieuw of erger wordend brandend maagzuur ontwikkelen.

Hoewel er tijdens gecontroleerde klinische studies geen bewijs van een toegenomen risico werd gezien, zijn bij post-marketinggebruik van orale bisfosfonaten maag- en duodenale zweren gemeld, waarvan sommige ernstig en met complicaties.

Acetylsalicylzuur en NSAID's

Omdat acetylsalicylzuur, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en bisfosfonaten geassocieerd worden met gastro-intestinale irritatie, moet voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdige toediening.

Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak (ONJ) werd zeer zelden gerapporteerd sinds het op de markt komen bij patiënten die behandeld werden met Ibandroninezuur voor oncologische indicaties (zie rubriek 4.8).

De start van de behandeling of een nieuwe kuur moet uitgesteld worden bij patiënten met ongenezen open wonden aan het weke weefsel in de mond.

Een tandheelkundig onderzoek met preventieve tandheelkunde en een individuele risico-batenanalyse worden aanbevolen voordat de behandeling met Ibandroninezuur wordt gestart bij patiënten met bijkomende risicofactoren.

Met de volgende risicofactoren moet rekening gehouden worden wanneer het risico op het ontwikkelen van ONJ wordt geëvalueerd voor een patiënt:

- De potentie van het geneesmiddel om de botresorptie te remmen (hoger risico voor zeer krachtige middelen), de toedieningsweg (hoger risico voor parenterale toediening) en cumulatieve dosis van het middel tegen botresorptie
- Kanker, comorbiditeiten (bijv. bloedarmoede, stollingsstoornissen, infectie), roken
- Gelijktijdige behandelingen: corticosteroïden, chemotherapie, angiogeneseremmers, radiotherapie aan hoofd en nek
- Gebrekkige mondhygiëne, periodontale aandoening, slecht passend kunstgebit, geschiedenis van gebitsaandoeningen, invasieve tandheelkundige ingrepen (bijv. tandextracties).

Alle patiënten moeten aangemoedigd worden gedurende de behandeling met Ibandroninezuur een goede mondhygiëne aan te houden, routinematige gebitscontroles te ondergaan, en onmiddellijk alle orale symptomen te melden zoals loszittende tanden of kiezen, pijn of zwelling, het niet genezen van zweren of wondvocht. Tijdens de behandeling mogen invasieve tandheelkundige ingrepen enkel na zorgvuldige overweging uitgevoerd worden en dienen vermeden te worden kort voor of na de toediening van Ibandroninezuur.

Het behandelingschema voor patiënten die ONJ ontwikkelen moet opgezet worden in nauwe samenwerking tussen de behandelend arts en een tandarts of mondchirurg die ervaren is in de behandeling van ONJ. Tijdelijke onderbreking van de behandeling met Ibandroninezuur moet overwogen worden totdat de aandoening is verbeterd en bijdragende risicofactoren verminderd zijn waar mogelijk.

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang is gemeld bij gebruik van bisfosfonaten, vooral in samenhang met langdurige behandeling. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van de uitwendige gehoorgang zijn onder andere gebruik van steroïden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang bij patiënten die bisfosfonaten toegediend krijgen en bij wie oorsymptomen

waaronder chronische oorinfecties optreden.

Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden vanaf direct onder de trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze fracturen treden op na minimaal of geen trauma. Sommige patiënten ervaren pijn in de dij of lies, weken tot maanden voor het optreden van een volledige femorale fractuur, vaak samen met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek. De fracturen zijn in veel gevallen bilateraal. Daarom moet het contralaterale femur worden onderzocht bij patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld en een femurschachtfractuur hebben opgelopen. Ook is slechte genezing van deze fracturen gemeld.

Op basis van een individuele inschatting van de voor- en nadelen moet worden overwogen om de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met verdenking op een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt.

Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup of lies te melden. Elke patiënt die zich met zulke symptomen aandient, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur (zie rubriek 4.8).

Atypische fracturen van andere lange botten

Atypische fracturen van andere lange botten, zoals de ellepijp en het scheenbeen, zijn ook gemeld bij patiënten die langdurig behandeld worden. Net als bij atypische femurfracturen treden deze fracturen op na minimaal of geen trauma en sommige patiënten ervaren prodromale pijn voordat ze zich met een volledige fractuur presenteren. In gevallen van een fractuur van de ellepijp kan dit in verband worden gebracht met repetitieve belasting door langdurig gebruik van loophulpmiddelen (zie rubriek 4.8).

Nierfunctie

Klinische studies hebben geen bewijs getoond voor de afname van nierfunctie bij langdurige Ibandroninezuur Synthron therapie. Desalniettemin wordt op geleide van de klinische beoordeling van de individuele patiënt aanbevolen dat nierfunctie, serumcalcium, fosfaat en magnesium gecontroleerd moeten worden bij patiënten die behandeld worden met Ibandroninezuur Synthron.

Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor andere bisfosfonaten

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor andere bisfosfonaten.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patienten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficientie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddel-voedsel interacties

Het is waarschijnlijk dat calciumsupplementen, antacida en sommige orale medicamenten die multivalente kationen (zoals aluminium, magnesium, ijzer) bevatten, interfereren met de absorptie van Ibandroninezuur Synthron. Daarom moet met dergelijke producten, inclusief voedsel, de inname 30 minuten uitgesteld worden volgend op orale toediening.

De biologische beschikbaarheid was ongeveer 75% verminderd wanneer Ibandroninezuur Synthron tabletten 2 uur na een standaard maal werden toegediend. Daarom wordt aanbevolen dat de tabletten na

een nacht vasten (ten minste 6 uur) worden ingenomen en het vasten moet voortgezet worden tot 30 minuten nadat de dosis genomen is (zie rubriek 4.2).

Interacties met andere geneesmiddelen

Metabole interacties worden niet waarschijnlijk geacht, omdat ibandroninezuur de voornaamste humane hepatische P450 isoenzymen niet remt en het is aangetoond dat het levercytochroom P450 systeem bij ratten niet induceert (zie rubriek 5.2). Ibandroninezuur wordt alleen geëlimineerd door renale secretie en ondergaat geen bio-transformatie.

H₂-antagonisten en andere geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen

Bij gezonde mannelijke vrijwilligers en bij postmenopauzale vrouwen veroorzaakte intraveneus ranitidine een verhoging in de biologische beschikbaarheid van ibandroninezuur met ongeveer 20 % (wat de normale variatie van de biologische beschikbaarheid van ibandroninezuur is) waarschijnlijk als gevolg van een verminderde maagactiviteit. Er is echter geen dosisaanpassing vereist wanneer Ibandroninezuur Synthron wordt toegediend met H₂-antagonisten of andere geneesmiddelen die de maag pH verhogen.

Acetylsalicylzuur en NSAID's

Omdat acetylsalicylzuur, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en bisfosfonaten geassocieerd worden met gastro-intestinale irritatie, moet voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdige toediening (zie rubriek 4.4).

Aminoglycosiden

Voorzichtigheid is geboden wanneer bisfosfonaten toegediend worden samen met aminoglycosiden, aangezien beide stoffen de serum calciumspiegels kunnen verlagen gedurende langere perioden. Er dient eveneens aandacht te worden besteed aan het mogelijk bestaan van gelijktijdige hypomagnesiëmie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens over het gebruik van ibandroninezuur bij zwangere vrouwen. Studies bij ratten hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Als gevolg hiervan dient Ibandroninezuur Synthron niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ibandroninezuur wordt uitgescheiden in moedermelk. Studies bij zogende ratten hebben de aanwezigheid van lage spiegels van ibandroninezuur in de melk aangetoond volgend op intraveneuze toediening. Ibandroninezuur Synthron mag niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van ibandroninezuur bij de mens. In reproductiestudies bij ratten waar oraal werd toegediend, verminderde ibandroninezuur de vruchtbaarheid. In studies bij ratten waar intraveneus werd toegediend, verminderde ibandroninezuur de vruchtbaarheid bij hoge dagelijkse doses (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van het farmacodynamische en farmacokinetische profiel en de gemelde bijwerkingen is het te verwachten dat Ibandroninezuur geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest ernstige bijwerkingen die zijn gemeld zijn anafylactische reactie/shock, atypische femurfracturen, osteonecrose van de kaak, gastro-intestinale irritatie en oogontsteking (zie paragraaf “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen” en rubriek 4.4). De behandeling ging het meest frequent gepaard met een daling van de serumcalciumwaarde tot onder de normale grenzen (hypocalciëmie), gevolgd door dyspepsie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 geeft de bijwerkingen weer uit 2 fase III hoofdstudies (Preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen: 286 patiënten behandeld met Ibandroninezuur 50 mg oraal toegediend) en op ervaring na het op de markt brengen.

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentie categorie. Frequentie categorieën zijn gedefinieerd als zeer vaak (> 1/10), vaak ($\geq 1/100$, < 1/10), soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100), zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst. Tabel 1 toont de bijwerkingen.

Tabel 1 Bijwerkingen die gemeld zijn voor oraal toegediend Ibandroninezuur Synthron

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie			
Immuunsysteem aandoeningen				Overgevoeligheid [†] , brochospaam [†] , angiooedeem [†] , anafylactische reactie/shock ^{†**}	astma exacerbatie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypocalciëmie				
Zenuwstelselaandoeningen		Paresthesie, dysgeusie(smaakverstooring)			
Oogafwijkingen			Oogontsteking ^{†**}		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Oesofagitis, buikpijn, dyspepsie, misselijkheid	Bloeding, duodenale zweer, gastritis, dysfagie, buikpijn, droge mond			

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Pruritus		Stevens- johnsonsyndr oom†, Erythema multiforme†, Bulleuze dermatitis†	
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen			Atypische subtrochantere en femurschacht- fracturen†	Osteo- necrose van de kaak†** Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatk lasse) †	Atypische fracturen van lange botten anders dan het dijbeen
Nier- en urine- aandoeningen		Azotemie (uremie)			
Algemene aandoeningen en aandoeningen op de toedienings- plaats	Asthenie	Pijn op de borst, influenza- achtige ziekte, malaise, pijn			
Onderzoeken		Parathyroid hormoon in het bloed verhoogd			

** Zie hieronder voor nadere informatie

† Waargenomen bij postmarketing ervaringen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypocalciëmie

Een vermindering van de renale calciumuitscheiding kan samengaan met een daling in het serumfosfaatgehalte, die geen therapeutische maatregelen behoeft. Het serumcalciumgehalte kan dalen tot hypocalciëmie waarden.

Osteonecrose van de kaak

Gevallen van ONJ zijn gemeld, voornamelijk bij kankerpatiënten die werden behandeld met geneesmiddelen die de botresorptie remmen, zoals ibandroninezuur (zie rubriek 4.4). Gevallen van ONJ zijn gemeld sinds het op de markt komen van ibandroninezuur.

Atypische subtrochantere en diafysaire femurfracturen

Ook al is de pathofysiologie onzeker, bewijs uit epidemiologische studies suggereert een verhoogd risico op atypische subtrochantere en diafysaire femurfracturen bij langdurige bisfosfonaattherapie voor postmenopauzale osteoporose, vooral na drie tot vijf jaar gebruik. Het absolute risico op atypische subtrochantere en diafysaire lange botfracturen (bijwerking uit de bisfosfonaatklasse) blijft zeer laag.

Oogontsteking

Oogontstekingen zoals uveïtis, episcleritis en scleritis zijn gemeld bij ibandroninezuur. In sommige gevallen verdwenen de bijwerkingen niet totdat ibandroninezuur gestaakt was.

Anafylactische reactie/shock

Gevalen van anafylactische reactie/shock, waaronder fatale gevallen, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met intraveneus ibandroninezuur.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met Ibandroninezuur Synthon. Orale overdosering kan echter resulteren in gebeurtenissen in het bovenste maagdarmkanaal, zoals maagklachten, brandend maagzuur, oesophagitis, gastritis of een maagzweer. Melk en antacida dienen gegeven te worden om Ibandroninezuur Synthon te binden. Vanwege het risico van slokdarmirritatie, mag braken niet opgewekt te worden en de patiënt dient volledig rechtop te blijven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmaco-therapeutische categorie: Geneesmiddelen voor de behandeling van botziekten, bisfosfonaten, ATC-code: M05B A 06

Werkingsmechanisme

Ibandroninezuur behoort tot de groep van bisfosfonaten, welke specifiek inwerken op het bot. De selectieve invloed op botweefsel is gebaseerd op de hoge affiniteit van bisfosfonaten voor botmineralen. Bisfosfonaten werken, door de osteoclastische activiteit te remmen, alhoewel het exacte werkingsmechanisme nog onduidelijk is.

Farmacodynamische effecten

In vivo voorkomt ibandroninezuur experimenteel geïnduceerde botafbraak, die wordt veroorzaakt door het niet functioneren van de gonaden, door retinoïden, tumoren of tumorextracten. De remming van de endogene botresorptie is ook aangetoond in ⁴⁵Ca kinetische studies en door het vrijkomen van radioactieve tetracycline, die tevoren in het skelet was geïncorporeerd.

Bij doses die aanmerkelijk hoger waren dan de farmacologische werkzame doses had ibandroninezuur geen enkele invloed op de botmineralisatie.

Botresorptie als gevolg van maligne aandoening wordt gekenmerkt door overmatige botresorptie die niet in balans is met voldoende botvorming. Ibandroninezuur remt selectief de osteoclast activiteit. Zo wordt de botresorptie verminderd waardoor de skeletcomplicaties van de maligne ziekte verminderen.

Klinische studies bij patiënten met borstkanker en botmetastasen hebben aangetoond dat er een dosisafhankelijk remmend effect op de botosteolyse is, uitgedrukt door merkers van botresorptie en een dosisafhankelijk effect op skeletgebeurtenissen.

Preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen met ibandroninezuur 50 mg tabletten werd onderzocht in twee gerandomiseerde placebogecontroleerde Fase IIIstudie met een duur van 96 weken. Vrouwelijke patiënten met borstkanker en radiologisch vastgestelde botmetastasen werden gerandomiseerd tussen placebo (277 patiënten) en 50 mg ibandroninezuur (287 patiënten). De resultaten van deze studie worden hieronder samengevat.

Primaire werkzaamheid eindpunten

Het primaire eindpunt van de studie was de Skelet Morbiditeits Periode Ratio (SMPR). Dit was een samengesteld eindpunt dat de volgende skelet gerelateerde gebeurtenissen (SRE) als sub-componenten had:

- Radiotherapie op het bot voor behandeling van fracturen/ dreigende fracturen
- Chirurgie van het bot voor behandeling van fracturen
- Vertebrale fracturen
- Non-vertebrale fracturen

De analyse van de SMPR werd aangepast aan de tijd en nam in aanmerking dat een of meerdere gebeurtenissen die voorkwamen in een enkele periode van 12 weken mogelijk gerelateerd kunnen zijn. Meerdere gebeurtenissen werden daardoor slechts een keer geteld voor het doel van de analyse. Samengevoegde gegevens uit deze studies toonden een significant voordeel voor Ibandroninezuur Synthron 50 mg p.o. boven placebo aan voor wat betreft de reductie van SREs gemeten door een aan de tijd aangepaste SMPR ($p=0,041$). Er was een 38% afname in het risico om een SRE te ontwikkelen voor patiënten met Ibandroninezuur Synthron behandeld in vergelijking met placebo (relatief risico 0,62, $p=0,003$). De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 2.

Tabel 2 Werkzaamheidsresultaten (Borstkanker patiënten met gemetastaseerde botziekte)

	Alle skelet gerelateerde gebeurtenissen (SREs)		
	Placebo n=277	Ibandroninezuur Synthron 50 mg n=287	p-waarde
SMPR (per patiënt jaar)	1,15	0,99	$p=0,041$
SRE relatief risico	-	0,62	$p=0,003$

Secundaire werkzaamheidseindpunten

Een statistisch significante verbetering in botpijnscore werd aangetoond voor ibandroninezuur 50 mg in vergelijking met placebo. De pijnafname was gedurende de hele studie consistent onder de basiswaarde en ging gepaard met een significant afgenomen gebruik van analgetica in vergelijking met placebo. De afname in Kwaliteit van Leven en WHO performance status was significant minder bij met ibandroninezuur behandelde patiënten in vergelijking met placebo. Urineconcentraties van botresorptiemarker CTx (C-terminaal telopeptide vrijgekomen uit type I collageen) waren significant afgenomen in de Ibandroninezuur Synthron groep in vergelijking met placebo. Deze reductie van urine CTx spiegels was significant gecorreleerd met het primaire eindpunt SMPR (Kendall-tau-b ($p<0,001$)). Tabel 3 is een overzichtstabel van deze secundaire werkzaamheidsresultaten.

Tabel 3 Secundaire Werkzaamheidsresultaten (Borstkanker patiënten met gemetastaseerde botziekte)

	Placebo n=277	Ibandroninezuur Synthon 50 mgn=287	p-waarde
Botpijn *	0,20	-0,10	P=0,001
Analgeticagebruik *	0,85	0,60	p=0,019
Kwaliteit van Leven *	-26,8	-8,3	p=0,032
WHO performance score *	0,54	0,33	P=0,008
Urine CTx **	10,95	-77,32	P=0,001

* Gemiddelde verandering vanaf baseline tot de laatste bepaling.

** Mediane verandering vanaf baseline tot de laatste bepaling.

Pediatrie patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2)

De veiligheid en werkzaamheid van ibandroninezuur bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van ibandroninezuur in het bovenste maagdkanaal is snel na orale toediening. Maximale waargenomen plasmaconcentraties in nuchtere toestand werden bereikt binnen 0,5 tot 2 uur (mediaan 1 uur) in nuchtere toestand en de absolute biologische beschikbaarheid was ongeveer 0,6%. De mate van absorptie is verstoord wanneer het samen met voedsel en dranken (anders dan water) ingenomen wordt. De biologische beschikbaarheid is afgenomen met ongeveer 90% wanneer ibandroninezuur ingenomen wordt tegelijk met een standaardontbijt in vergelijking met de biologische beschikbaarheid die gezien wordt bij nuchtere personen. Wanneer het 30 minuten voor een maal genomen wordt is de reductie in biologische beschikbaarheid ongeveer 30%. Er is geen relevante afname in biologische beschikbaarheid als ibandroninezuur ingenomen wordt 60 minuten voor het eerste voedsel van de dag.

De biologische beschikbaarheid was met ongeveer 75% afgenomen wanneer ibandroninezuur tabletten ongeveer 2 uur na een standaardmaal werden toegediend. Daarom wordt het aanbevolen dat de tabletten ingenomen worden na een nacht vasten (minimaal 6 uur) en het vasten moet voortgezet worden gedurende ten minste 30 minuten nadat de dosis genomen is (zie rubriek 4.2).

Distributie

Na initiële systemische blootstelling bindt ibandroninezuur snel aan het bot of wordt uitgescheiden in de urine. Bij mensen is het klaarblijkelijke terminale verdelingsvolume ten minste 90 l en de hoeveelheid van de dosis die het bot bereikt wordt geschat op 40-50% van de circulerende dosis. Eiwitbinding in humaan plasma is ongeveer 87% bij therapeutische concentraties, waardoor interactie met andere geneesmiddelen als gevolg van substitutie onwaarschijnlijk is.

Biotransformatie

Er is geen bewijs dat ibandroninezuur in dieren of mensen gemetaboliseerd wordt.

Eliminatie

Het geabsorbeerde deel van ibandroninezuur wordt uit de circulatie verwijderd via botabsorptie (geschat op 40-50%) en het overige wordt onveranderd uitgescheiden via de nier. Het niet geabsorbeerde deel van ibandroninezuur wordt via de faeces onveranderd uitgescheiden. Het bereik van waargenomen klaarblijkelijke halfwaardetijden is breed en afhankelijk van de dosis en assaygevoeligheid, maar de klaarblijkelijke terminale halfwaardetijd ligt in het algemeen tussen de 10 en 60 uur. Vroege plasmaspiegels dalen echter snel, waarbij 10% van de piekwaarden bereikt worden

binnen 3 en 8 uur na respectievelijk intraveneuze of orale toediening.

De totale klaring van ibandroninezuur is laag met gemiddelde waarden tussen 84 – 160 ml/min. Nierklaring (ongeveer 60 ml/min bij gezonde postmenopauzale vrouwen) neemt 50-60% van de totale klaring voor zijn rekening en is gerelateerd aan de creatinineklaring. Er wordt aangenomen dat het verschil tussen de klaarblijkelijk totale en renale klaring de opname door het bot weergeeft.

De uitscheidingsroute via renale eliminatie lijkt geen bekende zure of basische transportsystemen te bevatten, die betrokken zijn bij de uitscheiding van andere werkzame stoffen. Daarnaast remt ibandroninezuur niet de voornaamste humane hepatische P450-isoenzymen en induceert het niet het hepatische cytochroom P450-systeem bij ratten.

Farmacokinetiek bij Speciale Populaties

Geslacht

Biologische beschikbaarheid en farmacokinetiek van ibandroninezuur zijn vergelijkbaar bij mannen en bij vrouwen.

Ras

Er is geen bewijs voor enige klinisch relevante inter-etnische verschillen tussen Aziaten en Kaukasiërs bij ibandroninezuur dispositie. Er zijn enkele gegevens beschikbaar bij patiënten van Afrikaanse herkomst

Patiënten met verminderde nierfunctie

De blootstelling aan ibandroninezuur bij patiënten met verschillende mate van verminderde nierfunctie is gerelateerd aan creatinineklaring (CLcr). Personen met een ernstige nierfunctiestoornis (CLcr \leq 30 ml/min) die dagelijks 10 mg ibandroninezuur oraal toegediend kregen gedurende 21 dagen, hadden 2- tot 3-voudig hogere plasmaconcentraties dan personen met normale nierfunctie (CLcr \geq 80 ml/min). De totale klaring van ibandroninezuur was verminderd tot 44 ml/min bij personen met een ernstige nierfunctiestoornis, vergeleken met 129 ml/min bij personen met normale nierfunctie. Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een milde nierfunctiestoornis (CLcr \geq 50 en $<$ 80 ml/min). Bij patiënten met een matige (CLcr \geq 30 en $<$ 50 ml/min) of ernstige nierfunctiestoornis (CLcr $<$ 30 ml/min) wordt een aanpassing van de dosis aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Patiënten met gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.2)

Er zijn geen farmacokinetische gegevens voor ibandroninezuur bij patiënten die een leverfunctiestoornis hebben. De lever speelt geen significante rol in de klaring van ibandroninezuur aangezien het niet gemetaboliseerd wordt maar geklaard door renale uitscheiding en door opname in het bot. Daarom is dosisaanpassing niet noodzakelijk bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Bovendien is het onwaarschijnlijk dat hypoproteïnemie bij ernstige leverziekte leidt tot klinisch significante toenames in de vrije plasmaconcentratie, aangezien de eiwitbinding van ibandroninezuur ongeveer 87% is bij therapeutische concentraties.

Ouderen (zie rubriek 4.2)

In een multivariantieanalyse werd gevonden dat leeftijd geen onafhankelijke factor was van de bestudeerde farmacokinetische parameters. Aangezien de nierfunctie afneemt met de leeftijd is dit de enige factor die in overweging dient te worden genomen. (zie paragraaf verminderde nierfunctie).

Pediatrie patiënten (see section 4.2 and section 5.1)

)Er zijn geen gegevens over het gebruik van ibandroninezuur bij patiënten jonger dan 18 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden. Evenals bij andere bisfosfonaten, is vastgesteld dat de nier het primaire

doelorgaan is met betrekking tot systemische toxiciteit.

Mutageniteit/ carcinogeniteit:

Er werd geen indicatie voor carcinogene potentie waargenomen. Testen voor genotoxiciteit onthulden geen bewijs voor genetische activiteit voor ibandroninezuur.

Reproductietoxiciteit:

Er werden geen aanwijzingen van directe foetale toxiciteit of teratogene effecten waargenomen voor ibandroninezuur bij intraveneus behandelde ratten en konijnen. In reproductiestudies bij ratten waar oraal werd toegediend bestonden de effecten op de vruchtbaarheid uit een toename van pre-implantatieverlies bij doseringen van 1 mg/kg/dag en hoger. In reproductiestudies bij ratten waar intraveneus werd toegediend, verminderde ibandroninezuur het aantal spermatozoïden bij doseringen van 0,3 en 1 mg/kg/dag, verminderde vruchtbaarheid bij mannetjes bij 1 mg/kg/dag en bij vrouwtjes bij 1,2 mg/kg/dag. Bijwerkingen van ibandroninezuur in reproductietoxiciteit studies bij de rat waren degene die verwacht werden bij deze klasse van geneesmiddelen (bisfosfonaten). Ze omvatten een verminderd aantal van implantatieplaatsen, verstoring van de natuurlijke bevalling (dystocia), een verhoging van inwendige variaties (nierbekken urineleider syndroom) en tandafwijkingen bij F1 nakomelingen van ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Crospovidon (E1202)
Microkristallijne cellulose (E460)
Colloïdaal silica, watervrij (E551)
Natriumstearylfumaraat

Tabletomhulsel

Polyvinylalcohol
Macrogol/PEG 3350
Talk (E553b)
Titaniumdioxide E171

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2jaar (OPA/Al/PVC:Al strips)
3 jaar (PVC/PVDC:Al strips)

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Al/PVC:Al strips in kartonnen verpakking met 1, 28, 30, 84, 90 en 100 tabletten.

PVC/PVDC:Al strips in kartonnen verpakking met 1, 28, 30, 84, 90 en 100 tabletten.
verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. In het milieu terechtkomen van geneesmiddelen moet worden geminimaliseerd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Synthon BV
Microweg 22,
6545 CM Nijmegen
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ibandroninezuur Synthon 50 mg, filmomhulde tabletten zijn ingeschreven in het register onder RVG 106000

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 december 2010

Datum van laatste verlenging : 25 mei 2015

10. DATUM VAN HERNIEUWING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 11 april 2025.