

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibandroninezuur Synthon 3 mg/3 ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén voorgevulde spuit met 3 ml oplossing bevat 3 mg ibandroninezuur (als 3,375 mg ibandroninezuur mononatriumzout monohydraat).

De concentratie ibandroninezuur in de oplossing voor injectie is 1 mg per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing. De pH van de oplossing is 4,9 - 5,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico op fracturen (zie rubriek 5.1).

Een reductie van het risico op vertebrale fracturen is aangetoond; de effectiviteit bij femurhalsfracturen is niet vastgesteld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Patiënten die behandeld worden met ibandroninezuur moeten de patiëntenbijsluiters en de patiëntenherinneringskaart ontvangen.

Dosering

De aanbevolen dosis van ibandroninezuur is 3 mg, toegediend als een intraveneuze injectie in 15 - 30 seconden, elke 3 maanden.

Patiënten dienen aanvullend calcium en vitamine D te krijgen (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

Indien een dosis gemist wordt, dient de injectie zodra het past, toegediend te worden. Vervolgens dienen de injecties elke 3 maanden vanaf de datum van de laatste injectie toegediend te worden.

De optimale duur van de behandeling van osteoporose met een bisfosfonaat is niet vastgesteld. De noodzaak van voortgezette behandeling moet periodiek heroverwogen worden op basis van de voordelen en potentiële risico's van ibandroninezuur voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Ibandroninezuur injectie wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een serum creatinine hoger dan 200 µmol/l (2,3 mg/dl) of met een creatinineklaring (gemeten of geschat) lager dan 30 ml/min, vanwege de beperkte klinische gegevens uit studies met zulke patiënten (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie waarbij het serumcreatinine lager is dan of gelijk is aan 200 µmol/l (2,3 mg/dl) of waarbij de creatinineklaring (gemeten of geschat) groter is dan of gelijk is aan 30 ml/min.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Ouderen (> 65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Pediatri sche patiënten

Er is geen relevante toepassing met ibandroninezuur bij kinderen onder de 18 jaar en ibandroninezuur is niet onderzocht in deze populatie (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik in 15-30 seconden, elke 3 maanden.

Het is vereist dat alleen intraveneus wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypocalciëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Toedieningsfouten

Er dient voor gezorgd te worden dat ibandroninezuur injectie niet intra-arterieel of paraveneus wordt toegediend, aangezien dit weefselbeschadiging kan veroorzaken.

Hypocalciëmie

Ibandroninezuur kan, zoals andere intraveneus toegediende bisfosfonaten, een tijdelijke afname van de serumcalciumwaarden veroorzaken.

Bestaande hypocalciëmie dient gecorrigeerd te worden vóór aanvang van de behandeling met ibandroninezuur injectie. Andere stoornissen in het bot- en mineraalmetabolisme dienen ook effectief behandeld te worden voor met de behandeling met ibandroninezuur injectie gestart wordt.

Alle patiënten dienen een adequate aanvullende hoeveelheid calcium en vitamine D te krijgen.

Anafylactische reactie/shock

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

Adequate medische ondersteuning en controlemaatregelen moeten direct beschikbaar zijn wanneer ibandroninezuur injectie intraveneus wordt toegediend. Wanneer een anafylactische of andere ernstige overgevoeligheids-/allergische reactie plaatsvindt, stop dan onmiddellijk met de injectie en start een geschikte behandeling.

Nierfunctiestoornis

Patiënten met andere aandoeningen of die geneesmiddelen gebruiken welke mogelijk bijwerkingen met betrekking tot de nieren veroorzaken, dienen regelmatig, in lijn met goed medisch handelen, gecontroleerd te worden tijdens de behandeling.

Vanwege de beperkte klinische ervaring, wordt ibandroninezuur injectie niet aanbevolen bij patiënten met een serumcreatinine hoger dan 200 µmol/l (2,3 mg/dl) of met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2).

Patiënten met een hartfunctiestoornis

Overhydratatie dient te worden vermeden bij patiënten met verhoogd risico op hartfalen.

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 osteoporose (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-batenalyse 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).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis (3 ml), dat wil zeggen in wezen “natriumvrij”.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ibandroninezuur Synthon 3 mg/3 ml is enkel voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen en mag niet door vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden gebruikt.

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van ibandroninezuur bij zwangere vrouwen. Studies bij ratten hebben enige reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Ibandroninezuur mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ibandroninezuur wordt uitgescheiden in moedermelk. Studies bij zogende ratten hebben de aanwezigheid van lage hoeveelheden ibandroninezuur in de melk aangetoond na intraveneuze toediening. Ibandroninezuur mag niet gebruikt worden tijdens de periode van 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 en oogontsteking (zie paragraaf “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen” en rubriek 4.4). De vaakst gemelde bijwerkingen zijn artralgie en griepachtige verschijnselen. Deze verschijnselen zijn normaal gerelateerd aan de eerste dosis, in het algemeen van korte duur, licht tot matig van ernst en verdwijnen doorgaans tijdens de behandeling, zonder dat daarvoor een medische behandeling nodig is (zie paragraaf “Griepachtige ziekteverschijnselen”).

Tabel met bijwerkingen

In Tabel 1 wordt een complete lijst van de bijwerkingen die bekend zijn weergegeven. De veiligheid van een orale behandeling met ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks werd geëvalueerd bij 1251 patiënten, behandeld in 4 placebogecontroleerde klinische studies; de grote meerderheid van deze patiënten kwam uit de driejarige registratiestudie naar fracturen (MF4411).

Tijdens de 2 jaar durende registratiestudie bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose (BM16550) bleken de totale veiligheidsprofielen van de via intraveneuze injectie toegediende ibandroninezuur 3 mg, 3-maandelijke toediening en de dagelijkse dosis oraal toegediende ibandroninezuur 2,5 mg vergelijkbaar. Het aantal patiënten dat een bijwerking ondervond was 26,0% en 28,6% voor de eens per 3 maanden toegediende ibandroninezuur 3 mg injectie na respectievelijk één en twee jaar. De meerderheid van de bijwerkingen was mild tot matig in intensiteit. In de meeste gevallen hadden de bijwerkingen niet tot gevolg dat de therapie werd beëindigd.

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem/orgaanklasse en frequenties. Frequenties zijn gedefinieerd als: 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 onbekend (op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld). Binnen elke frequentie groep zijn de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen die voorkwamen bij postmenopauzale vrouwen die behandeld werden met ibandroninezuur 3 mg injectie eens per 3 maanden of ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks in de fase III studies BM16550 en MF4411 en bij postmarketing ervaringen.

Stelsel/Orgaan	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Onbekend
Immuunsysteem		Astma exacerbatie	Overgevoeligheidsreactie	Anafylactische reactie/shock* †	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypocalciëmie			
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn				
Oogaandoeningen			Oogontstekingen*†		
Bloedvataandoeningen		Flebitis/tromboflebitis			
Maagdarmsstelselaandoeningen	Gastritis, Dyspepsie, Diarree, Buikpijn, Misselijkheid, Constipatie				
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag		Angiooedeem, Gezichtszwelling/oedeem, Urticaria	Stevens-johnson syndroom†, Erythema	

Systeem/Orgaan klassen		Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Onbekend
					multiforme†, Bulleuze dermatitis†	
Skeletspierstelsel en bindweefselaandoeningen		Artralgie, Myalgie, Pijn aan de skeletspieren, Rugpijn	Botpijn	Atypische subtrochantere en femur-schacht-fracturen†	Osteonecrose van de kaak*† Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse).	Atypische fracturen van andere lange botten dan het dijbeen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Griepachtige ziekteverschijnselen*, Vermoeidheid	Reacties op de injectieplaats, Asthenie			

* Zie hieronder voor nadere informatie

† Waargenomen bij postmarketing ervaringen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Griepachtige ziekteverschijnselen

Griepachtige ziekteverschijnselen omvatten gemelde bijwerkingen als acute fase reactie of symptomen als myalgie, artralgie, koorts, rillingen, vermoeidheid, misselijkheid, verminderde eetlust en botpijn.

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.

Oogontstekingen

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

Anafylactische reactie/shock

Gevallen 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.

Gebaseerd op kennis over deze klasse van stoffen, kan intraveneuze overdosering resulteren in hypocalciëmie, hypofosfatemie en hypomagnesiëmie. Klinisch relevante verlaging van serumspiegels van calcium, fosfor en magnesium dienen respectievelijk gecorrigeerd te worden middels intraveneuze toediening van calciumgluconaat, kalium- of natriumfosfaat en magnesiumsulfaat.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor de behandeling van botziekten, bisfosfonaten, ATC-code: M05BA06

Werkingsmechanisme

Ibandroninezuur is een zeer krachtig bisfosfonaat behorend tot de stikstof-bevattende groep bisfosfonaten, die selectief werken op botweefsel en specifiek de osteoclastactiviteit remmen zonder direct de botvorming te beïnvloeden. Het interfereert niet met de osteoclastaanmaak. Ibandroninezuur geeft een progressieve netto verhoging van de botmassa en een verminderde incidentie van fracturen door middel van de vermindering van toegenomen bot turnover tot premenopauzale waarden bij postmenopauzale vrouwen.

Farmacodynamische effecten

De farmacodynamische werking van ibandroninezuur is remming van de botresorptie. *In vivo* voorkomt ibandroninezuur botafbraak experimenteel veroorzaakt door het stilleggen van gonadefunctie, retinoiden, tumoren of tumorextracten. Bij jonge (snel groeiende) ratten, wordt de endogene botresorptie ook geremd, wat leidt tot toegenomen normale botmassa in vergelijking met onbehandelde dieren.

Diermodellen bevestigen dat ibandroninezuur een zeer krachtige remmer is van de osteoclastactiviteit. Bij groeiende ratten was er geen bewijs voor verstoorde mineralisatie, zelfs niet bij doses meer dan 5000 maal de dosis vereist voor osteoporose behandeling.

Zowel dagelijkse als intermitterende (met verlengde dosisvrije intervallen) langdurige toediening bij ratten, honden en apen werd in verband gebracht met de vorming van nieuw bot van normale kwaliteit en gelijkblijvende of toegenomen mechanische sterkte, zelfs bij doses in het toxische gebied. Bij mensen werd de effectiviteit van zowel dagelijkse als intermitterende toediening (dosisvrij interval van 9-10 weken) van ibandroninezuur bevestigd in een klinische studie (MF4411), waarin de ibandroninezuur anti-fractureffectiviteit werd aangetoond.

In diermodellen geeft ibandroninezuur biochemische veranderingen die een aanwijzing zijn voor dosis-afhankelijke remming van botresorptie, inclusief suppressie van urine biochemische merkers van bot collageenafbraak (zoals deoxypyridinoline en cross-linked N-telopeptiden van type I collageen (NTX)).

Zowel dagelijkse, intermitterende (met een dosisvrij interval van 9-10 weken per kwartaal) orale als intraveneuze ibandroninezuur doses bij postmenopauzale vrouwen veroorzaakten biochemische veranderingen indicatief voor dosisafhankelijke remming van botresorptie.

Ibandroninezuur intraveneuze injectie verlaagde de spiegels van plasma C-telopeptide van de alfa keten van type I collageen (CTX) binnen 3-7 dagen na het starten van de behandeling en verlaagde osteocalcinespiegels binnen 3 maanden.

Na het beëindigen van de behandeling keren de pathologische verhoogde botresorptiewaarden, geassocieerd met postmenopauzale osteoporose, van voor de behandeling terug.

De histologische analyse van botbiopsies na twee en drie jaar behandeling van postmenopauzale vrouwen met orale eenmaal daagse doses ibandroninezuur 2,5 mg en intermitterende intraveneuze doses tot 1 mg elke 3 maanden, toonde bot van normale kwaliteit en er was geen indicatie van een mineralisatiedefect. Een verwachte afname van bot turnover, normale kwaliteit van bot en afwezigheid van mineralisatieafwijkingen werden tevens gezien na twee jaar behandelen met ibandroninezuur 3 mg injectie.

Klinische werkzaamheid

Onafhankelijke risicofactoren, bijvoorbeeld lage BMD, leeftijd, het voorkomen van eerder opgelopen fracturen, een familiehistorie van fracturen, hoge bot turnover en lage Body Mass Index (BMI), dienen beoordeeld te worden, met als doel vrouwen te identificeren met een verhoogd risico op osteoporotische fracturen.

Ibandroninezuur 3 mg injectie elke 3 maanden

Botmineraaldichtheid (BMD)

Eens per 3 maanden per intraveneuze injectie toegediende ibandroninezuur 3 mg bleek minstens zo effectief als oraal eenmaal daags ingenomen ibandroninezuur 2,5 mg, tijdens een 2 jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, non-inferioriteitsstudie (BM16550) bij postmenopauzale vrouwen (1386 vrouwen tussen de 55 en 80 jaar) met osteoporose (lumbale wervelkolom BMD T-score lager dan -2,5 SD bij aanvang). Dit werd aangetoond in zowel de primaire analyse 1 jaar na aanvang en in de bevestigende eindpuntanalyse twee jaar na aanvang (zie Tabel 2).

De primaire analyse van gegevens uit studie BM16550 1 jaar na aanvang en de bevestigende analyse 2 jaar na aanvang toonde de non-inferioriteit van behandeling met elke 3 maanden 3 mg per injectie vergeleken met eenmaal daags 2,5 mg oraal aan, in termen van gemiddelde toename van de BMD van de lumbale wervelkolom, totale heup, femurhals en trochanter (Tabel 2).

Tabel 2: Gemiddelde relatieve verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van lumbale wervelkolom, totale heup, femurhals en trochanter BMD één jaar na aanvang (primaire analyse) en twee jaar na aanvang van de behandeling (Per-Protocol Populatie) in studie BM16550.

	Gegevens 1 jaar na aanvang uit studie BM16550		Gegevens 2 jaar na aanvang uit studie BM16550	
	ibandroninezuur 2,5 mg eenmaal daags (N=377)	ibandroninezuur 3 mg injectie elke 3 maanden (N=365)	ibandroninezuur 2,5 mg eenmaal daags (N=334)	ibandroninezuur 3 mg injectie elke 3 maanden (N=334)
Gemiddelde relatieve verandering ten opzichte van uitgangswaarde % [95 % BI]				
Lumbale wervelkolom L2-L4 BMD	3,8 [3,4 - 4,2]	4,8 [4,5 - 5,2]	4,8 [4,3 - 5,4]	6,3 [5,7 - 6,8]
Totale heup BMD	1,8 [1,5 - 2,1]	2,4 [2,0 - 2,7]	2,2 [1,8 - 2,6]	3,1 [2,6 - 3,6]
Femurhals BMD	1,6 [1,2 - 2,0]	2,3 [1,9 - 2,7]	2,2 [1,8 - 2,7]	2,8 [2,3 - 3,3]
Trochanter BMD	3,0 [2,6 - 3,4]	3,8 [3,2 - 4,4]	3,5 [3,0 - 4,0]	4,9 [4,1 - 5,7]

Verder bleek eens per 3 maanden toegediende ibandroninezuur 3 mg injectie voor toename in lumbale wervelkolom BMD superieur te zijn aan oraal eenmaal daags ingenomen ibandroninezuur 2,5 mg, in een prospectief geplande analyse één jaar na aanvang, $p < 0,001$, en twee jaar na aanvang, $p < 0,001$.

Voor lumbale wervelkolom BMD: 92,1% van de patiënten die 3 mg per injectie elke 3 maanden toegediend hadden gekregen vertoonden een toegenomen of gelijk gebleven BMD na 1 jaar behandeling (d.w.z. responders) vergeleken met 84,9% van de patiënten die 2,5 mg eenmaal daags oraal innamen ($p = 0,002$). Na 2 jaar behandelen had 92,8% van de patiënten die 3 mg per injectie

kregen toegediend en 84,7% van de patiënten die oraal 2,5 mg innamen een toegenomen of gelijk gebleven lumbale wervelkolom BMD ($p=0,001$).

Voor totale heup BMD: 82,3% van de patiënten die 3 mg per injectie elke 3 maanden toegediend hadden gekregen waren responder na 1 jaar behandeling, vergeleken met 75,1% van de patiënten die 2,5 mg eenmaal daags oraal ingenomen hadden ($p=0,02$). Na 2 jaar behandelen had 85,6% van de patiënten die 3 mg per injectie kregen toegediend en 77,0% van de patiënten die oraal 2,5 mg innamen een toegenomen of gelijk gebleven totale heup BMD ($p=0,004$).

Het aandeel van patiënten met een toegenomen of gelijk gebleven BMD na 1 jaar van zowel de lumbale wervelkolom en totale heup was 76,2% in de 3 mg injectie elke 3 maanden arm en 67,2% in de 2,5 mg eenmaal daags orale arm ($p=0,007$). Na twee jaar voldeden 80,1% en 68,8% van de patiënten aan dit criterium in respectievelijk de 3 mg injectie elke 3 maanden arm en de 2,5 mg eenmaal daags arm ($p=0,001$).

Biochemische markers van bot turnover

Klinisch significante reducties van de serum CTX-waarden werd gezien op alle meetmomenten. Na twaalf maanden waren de mediane relatieve veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde -58,6% voor de eens per 3 maanden intraveneuze 3 mg dosering en -62,6% voor de eenmaal daagse orale 2,5 mg dosering. Tevens werd 64,8% van de patiënten die 3 mg elke 3 maanden per injectie kregen toegediend gekarakteriseerd als responder (gedefinieerd als een afname $\geq 50\%$ t.o.v. de uitgangswaarde), vergeleken met 64,9% van de patiënten die 2,5 mg dagelijks oraal innamen. Serum CTX-afname werd gedurende 2 jaar gehandhaafd, waarbij meer dan de helft van de patiënten in beide behandelingsgroepen gekarakteriseerd werd als responder.

Gebaseerd op de resultaten van studie BM16550 wordt verwacht dat eens per 3 maanden per intraveneuze injectie toegediende ibandroninezuur 3 mg minstens even effectief is bij het voorkomen van fracturen als de orale behandeling met eenmaal daags ibandroninezuur 2,5 mg.

Ibandroninezuur eenmaal daags 2,5 mg tabletten

In de initiële 3 jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, fractuurstudie (MF4411), werd een statistisch significante en medisch relevante afname in de incidentie van nieuwe röntgenologische morfometrische en klinische vertebrale fracturen aangetoond (Tabel 3). In deze studie werd ibandroninezuur geëvalueerd bij orale doses van 2,5 mg dagelijks en 20 mg intermitterend als een experimenteel doseerregime. Ibandroninezuur werd 60 minuten voor de eerste vloeistof- of voedselinname van de dag (post-dosis nuchtere periode) ingenomen. Aan de studie namen vrouwen deel in de leeftijd van 55 tot 80 jaar, die tenminste 5 jaar postmenopauzaal waren en waarvan de BMD van de lumbale wervelkolom -2 tot -5 SD onder het premenopauzale gemiddelde (T-score) lag bij tenminste één wervel [L1-L4], en die één tot vier prevalentie vertebrale fracturen hadden. Alle patiënten kregen 500 mg calcium en 400 IE vitamine D dagelijks. De werkzaamheid werd geëvalueerd bij 2928 patiënten. Ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks toegediend toonde een statistisch significante en medisch relevante reductie in de incidentie van nieuwe vertebrale fracturen. Dit regime verminderde het ontstaan van nieuwe röntgenologische wervelfracturen met 62% ($p=0,0001$) tijdens de drie jaar van de studie. Een relatieve risicovermindering van 61% werd waargenomen na 2 jaar ($p=0,0006$). Er werd geen statistisch significant verschil bereikt na 1 jaar van behandeling ($p=0,056$). Het anti-fractureffect was consistent tijdens de duur van de studie. Er waren geen aanwijzingen voor het vervagen van het effect over de tijd.

De incidentie van klinische vertebrale fracturen was ook significant afgenomen met 49% na 3 jaar ($p=0,011$). Het sterke effect op vertebrale fracturen kwam bovendien tot uitdrukking door een statistisch significante reductie van lengteverlies in vergelijking met placebo ($p<0,0001$).

Tabel 3: Resultaten uit 3 jaar durende fractuurstudie MF4411 (% , 95% BI)

	Placebo (N=974)	ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks (N=977)
Relatieve risico afname Nieuwe morfometrische vertebrale Fracturen		62 % (40,9 - 75,1)
Incidentie van nieuwe morfometrische vertebrale fracturen	9,56 % (7,5 - 11,7)	4,68 % (3,2 - 6,2)
Relatieve risico afname van klinische vertebrale fracturen		49 % (14,03 - 69,49)
Incidentie van klinische vertebrale fracturen	5,33 % (3,73 - 6,92)	2,75 % (1,61 - 3,89)
BMD - gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde wervelkolom na 3 jaar	1,26 % (0,8 - 1,7)	6,54 % (6,1 - 7,0)
BMD - gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde totaal heup na 3 jaar	-0,69 % (-1,0 - -0,4)	3,36 % (3,0 - 3,7)

Het effect van de behandeling met ibandroninezuur werd verder beoordeeld in een analyse van de subpopulatie van patiënten die een uitgangswaarde lumbale wervelkolom BMD T-score hadden lager dan $-2,5$ (Tabel 4). De vermindering van het risico op vertebrale fracturen was zeer consistent met wat gezien werd in de gehele populatie.

Tabel 4: Resultaten uit 3 jaars fractuurstudie MF 4411 (% , 95% BI) voor patiënten met een wervelkolom BMD T-score lager dan $-2,5$ als uitgangswaarde.

	Placebo (N=587)	ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks (N=575)
Relatieve Risico Afname Nieuwe morfometrische vertebrale fracturen		59 % (34,5 - 74,3)
Incidentie van nieuwe morfometrische vertebrale fracturen	12,54 % (9,53 - 15,55)	5,36 % (3,31 - 7,41)
Relatieve risico afname van klinische vertebrale fracturen		50 % (9,49 - 71,91)
Incidentie van klinische vertebrale fracturen	6,97 % (4,67 - 9,27)	3,57 % (1,89 - 5,24)
BMD - gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde wervelkolom na 3 jaar	1,13 % (0,6 - 1,7)	7,01 % (6,5 - 7,6)
BMD - gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde totaal heup na 3 jaar.	-0,70 % (-1,1 - -0,2)	3,59 % (3,1 - 4,1)

Voor non-vertebrale fracturen werd binnen de gehele patiëntenpopulatie van studie MF441 geen reductie waargenomen, echter dagelijkse inname van ibandroninezuur bleek effectief te zijn in een hoog-risico subpopulatie (femurhals BMD T-score $< -3,0$), waar een non-vertebrale risicoreductie van 69% werd gezien.

Dagelijkse orale behandeling met ibandroninezuur 2,5 mg tabletten resulteerde in progressieve verhogingen van BMD op vertebrale en non-vertebrale plaatsen van het skelet.

Drie-jaars wervelkolom BMD-toename in vergelijking met placebo was 5,3% en 6,5% in vergelijking met de uitgangswaarde. Toenames bij de heup ten opzichte van de uitgangswaarde waren 2,8% bij de femurhals, 3,4% bij de totale heup en 5,5% bij de trochanter.

Biochemische markers van de bot turnover (zoals urinair CTX en serumosteocalcine) vertoonden het verwachte patroon van suppressie tot premenopauzale spiegels en bereikten maximale suppressie binnen een periode van 3 tot 6 maanden gebruik van eenmaal daags ibandroninezuur 2,5 mg.

Een klinische betekenisvolle afname van 50% van de biochemische markers van botresorptie werd al na 1 maand na de start van de behandeling met ibandroninezuur 2,5 mg waargenomen.

Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2)

Er zijn geen studies uitgevoerd met ibandroninezuur in pediatriese patiënten, daarom zijn er geen gegevens beschikbaar over effectiviteit of veiligheid voor deze patiëntenpopulatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De primaire farmacologische effecten van ibandroninezuur op het bot zijn niet direct gerelateerd aan de werkelijke plasmaconcentraties, zoals aangetoond in verscheidene studies bij dieren en bij mensen. Plasmaconcentraties van ibandroninezuur stijgen in een dosis-proportionele wijze na intraveneuze toediening van 0,5 mg tot 6 mg.

Absorptie

Niet van toepassing.

Distributie

Na de initiële systemische blootstelling bindt ibandroninezuur snel aan het bot of wordt uitgescheiden in de urine. Bij mensen is het klaarblijkelijke uiterste eliminatie-distributievolume tenminste 90 L en de dosishoeveelheid die het bot bereikt, wordt geschat op 40 - 50% van de circulerende dosis. Eiwitbinding in humaan plasma is ongeveer 85% - 87% (*in vitro* bepaald bij therapeutische ibandroninezuur-concentraties), en er is dus een lage potentie voor interactie met andere geneesmiddelen als gevolg van verdringing.

Biotransformatie

Er zijn geen aanwijzingen dat ibandroninezuur gemetaboliseerd wordt bij dieren of mensen.

Eliminatie

Ibandroninezuur wordt verwijderd uit de circulatie via botabsorptie (naar schatting 40 - 50% bij postmenopauzale vrouwen) en het overblijfsel wordt onveranderd uitgescheiden via de nier.

De spreiding van de waargenomen klaarblijkelijke halfwaardetijden is breed, de klaarblijkelijke eliminatie-halfwaardetijd ligt in het algemeen tussen de 10 - 72 uur. Aangezien de berekende waarden voornamelijk afhankelijk zijn van de duur van de studie, de gebruikte dosis en de gevoeligheid van de analysemethode, is de werkelijke eliminatie-halfwaardetijd waarschijnlijk substantieel langer, overeenkomend met andere bisfosfonaten. Vroege plasmaspiegels dalen snel; 10% van de piekwaarde wordt binnen 3 en 8 uur na respectievelijk intraveneuze of orale toediening bereikt.

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. Het verschil tussen de klaarblijkelijke totale en nierklaring wordt verondersteld de opname in het bot weer te geven.

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

De farmacokinetiek van ibandroninezuur is vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Ras

Er is geen bewijs voor enige klinisch relevante inter-etnische verschillen tussen Aziaten en Kaukasiërs qua ibandroninezuur dispositie. Er is slechts een erg beperkt aantal gegevens beschikbaar bij patiënten van Afrikaanse herkomst.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Nierklaring van ibandroninezuur bij patiënten met een verschillende graad van nierinsufficiëntie is lineair gerelateerd aan de creatinineklaring (CL_{cr}).

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (CL_{cr} gelijk of groter dan 30 ml/min).

Personen met ernstige nierinsufficiëntie (CL_{cr} minder dan 30 ml/min) die dagelijks orale toediening van 10 mg ibandroninezuur gedurende 21 dagen kregen, hadden 2- tot 3-voudige hogere plasmaconcentraties dan personen met een normale nierfunctie en de totale klaring van ibandroninezuur was 44 ml/min. Na intraveneuze toediening van 0,5 mg ibandroninezuur, namen totaal, renaal en niet-renale klaringen respectievelijk af met 67%, 77% en 50% bij personen met ernstig nierfalen, maar er was geen afname in de tolerantie geassocieerd met de toename in de blootstelling. Vanwege de beperkte klinische ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, wordt ibandroninezuur bij deze groep patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4). De farmacokinetiek van ibandroninezuur bij patiënten met eindstadium nierziekte werd alleen bij een klein aantal hemodialyse patiënten onderzocht. Daardoor is de farmacokinetiek van ibandroninezuur bij patiënten die niet gedialyseerd worden onbekend. Vanwege de beperkte hoeveelheid gegevens, dient ibandroninezuur niet gebruikt te worden bij patiënten met eindstadium nierziekte.

Patiënten met leverinsufficiëntie (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, dat niet gemetaboliseerd wordt maar geklaard door renale uitscheiding en door opname in het bot. Dosisaanpassing is daarom niet noodzakelijk bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Ouderen (zie rubriek 4.2)

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

Pediatrie patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.1)

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ibandroninezuur bij.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxische effecten, bijv. tekenen van nierbeschadiging, werden bij honden uitsluitend waargenomen bij blootstellingen die geacht werden voldoende hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn bij klinisch gebruik.

Mutageniteit / Carcinogeniteit:

Er zijn geen aanwijzingen voor mogelijke carcinogeniteit waargenomen. Testen voor genotoxiciteit leverden geen bewijs van genetische activiteit van ibandroninezuur.

Reproductietoxiciteit:

Specifieke studies voor de 3-maandelijkse dosering zijn niet uitgevoerd. Uit studies met dagelijkse i.v. doseringen, werd geen bewijs voor een direct foetaal toxisch of teratogeen effect van ibandroninezuur bij ratten en konijnen gevonden. De gewichtstoename was afgenomen bij F1 nakomelingen van ratten.

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. Andere bijwerkingen van ibandroninezuur in reproductietoxiciteitsstudies in de rat, waren dezelfde bijwerkingen die waargenomen worden bij bisfosfonaten als klasse. Ze omvatten een verminderd aantal innestelingplaatsen, abnormaal baringsproces (dystokie) en een verhoging van viscerale variaties (nierbekken ureter syndroom).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

natriumchloride
natriumhydroxide (E524) (voor pH aanpassing)
glaciaal azijnzuur (E260)
natriumacetaat trihydraat
water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met calcium-bevattende oplossingen of andere intraveneus toegediende geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vorgevulde spuit (3 ml), gemaakt van kleurloos glas, type I gevuld met een siliconencoating en een bromobutyl zuigerstop met 3 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingen met 1 vorgevulde spuit en 1 injectienaald, 4 vorgevulde spuit en 4 injectienaalden of 5 vorgevulde spuit en 5 injectienaalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Wanneer het product toegediend wordt via een bestaande intraveneuze infuuslijn, dient het infusaat beperkt te worden tot isotone zoutoplossing of 50 mg/ml (5 %) glucose-oplossing. Dit geldt ook voor oplossingen gebruikt voor het spoelen van een vlinder of andere medische hulpmiddelen.

Alle ongebruikte oplossing voor injectie, spuit en injectienaalden dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. In het milieu terechtkomen van geneesmiddelen moet worden geminimaliseerd.

De volgende punten moeten strikt worden aangehouden betreffende het weggooien van injectiespuiten en andere scherpe medicinale voorwerpen:

- Naalden en spuit en mogen nooit worden hergebruikt.

- Plaats alle gebruikte naalden en spuiten in een naaldencontainer (prikveilige wegwerpcontainer).
- Houd deze container buiten bereik van kinderen.
- Het weggooien van gebruikte naaldencontainers met het huishoudelijk afval moet worden vermeden.
- Het weggooien van een volle container dient te gebeuren overeenkomstig lokale voorschriften of zoals voorgeschreven door uw medisch beroepsbeoefenaar.

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

RVG 108331

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 september 2012

Datum van laatste verlenging: 25 mei 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.2, 4.4 en 4.8: 19 februari 2025