


Ibandroninezuur Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118143	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2405 Pag. 1 van 16

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibandroninezuur Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg ibandroninezuur (als natriummonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Wit tot gebroken wit gekleurd, filmomhuld, dubbelbol en capsulevormig, met de markering “X” op een kant en “78” op de andere kant. De afmetingen zijn 13,6 mm x 6,6 mm.

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

Dosering

De aanbevolen dosis is één 150 mg filmomhulde tablet per maand. De tablet dient bij voorkeur elke maand op dezelfde datum ingenomen te worden.


Ibandroninezuur dient ingenomen te worden na een nacht vasten (ten minste 6 uur) en 1 uur vóór het eerste voedsel of het eerste drinken (anders dan water) van de dag (zie rubriek 4.5) en voordat andere orale geneesmiddelen of supplementen (inclusief calcium) ingenomen worden:

Indien een dosis vergeten is, dient de patiënt geïnstrueerd te worden om 1 tablet Ibandroninezuur 150 mg in te nemen de ochtend nadat de vergeten dosis werd herinnerd, tenzij de periode tot de volgende geplande dosis 7 dagen of minder is. Patiënten dienen vervolgens hun dosis eens per maand in te nemen op de oorspronkelijk geplande datum.

Indien de periode tot de volgende geplande dosis 7 dagen of minder is, dienen patiënten te wachten tot hun volgende dosis en dienen ze vanaf dan 1 tablet per maand in te nemen zoals oorspronkelijk gepland.

Patiënten mogen geen 2 tabletten in dezelfde week innemen.

Patiënten dienen aanvullend calcium en/of vitamine D te krijgen indien de opname via het dieet onvoldoende is (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

Ibandroninezuur Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118143	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2405 Pag. 2 van 16

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

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Ibandroninezuur wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min vanwege de beperkte klinische ervaring (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie waarbij de creatinineklaring groter of gelijk is aan 30 ml/min.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Ouderen (> 65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2)

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.


- De tabletten dienen in hun geheel met een glas water (180 tot 240 ml) te worden ingenomen terwijl de patiënt rechtop zit of staat.
- Water met een hoog calciumconcentratie dient niet gebruikt te worden. Als men zich zorgen maakt over potentieel hoge niveaus van calcium in het kraanwater (hard water), wordt geadviseerd om fleswater te gebruiken met een laag mineralengehalte.
- Na de inname van Ibandroninezuur mogen patiënten gedurende 1 uur niet gaan liggen.
- Water is de enige vloeistof waarmee Ibandroninezuur mag worden ingenomen.
- Patiënten mogen niet op de tablet kauwen of zuigen, wegens de kans op orofaryngeale ulceratie.

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

Hypocalciëmie

Ibandroninezuur Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118143	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2405 Pag. 3 van 16

Bestaande hypocalciëmie dient gecorrigeerd te worden vóór de aanvang van de behandeling met Ibandroninezuur. Andere stoornissen in het bot- en mineraalmetabolisme dienen ook effectief behandeld te worden. Toereikende inname van calcium en vitamine D is belangrijk bij alle patiënten.

Maagdarmstelsel irritatie

Oraal toegediende bisfosfonaten kunnen lokale irritatie van de bovenste gastro-intestinale mucosa veroorzaken. Vanwege deze mogelijke irriterende effecten en het potentieel voor verslechtering van de onderliggende ziekte, dient Ibandroninezuur 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 en medische hulp te zoeken indien zij dysfagie, odynofagie, 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.

Omdat niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen en bisfosfonaten beide geassocieerd worden met gastro-intestinale irritatie, dient voorzichtigheid in acht te worden genomen 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 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).

Ibandroninezuur Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118143	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2405 Pag. 4 van 16

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).

Nierfunctiestoornis

Vanwege de beperkte klinische ervaring wordt Ibandroninezuur niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min (zie rubriek 5.2).

Ibandroninezuur Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118143	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2405	Pag. 5 van 16

Ibandroninezuur Aurobindo bevat natrium

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

Interactie tussen het geneesmiddel en voedsel

In het algemeen wordt de orale biologische beschikbaarheid van ibandroninezuur verlaagd in de aanwezigheid van voedsel. In het bijzonder producten die calcium, waaronder melk of andere multivalente kationen (zoals aluminium, magnesium, ijzer), bevatten, interfereren waarschijnlijk met de absorptie van Ibandroninezuur, wat overeenkomt met de bevindingen in dierstudies. Daarom dienen patiënten 's nachts (tenminste 6 uur) te vasten vóór de inname van Ibandroninezuur en te blijven vasten gedurende 1 uur na de inname van Ibandroninezuur (zie rubriek 4.2).

Interacties met andere geneesmiddelen

Metabole interacties worden niet waarschijnlijk geacht omdat ibandroninezuur de voornaamste humane lever P450 iso-enzymen niet remt en het aangetoond is dat ibandroninezuur het lever cytochroom P450 systeem bij ratten niet induceert (zie rubriek 5.2). Ibandroninezuur wordt alleen geëlimineerd door renale uitscheiding en ondergaat geen enkele biotransformatie.

Calciumsupplementen, antacida en sommige orale geneesmiddelen bevatten multivalente kationen.

Calciumsupplementen, antacida en sommige orale geneesmiddelen die multivalente kationen (zoals aluminium, magnesium, ijzer) bevatten, interfereren waarschijnlijk met de absorptie van Ibandroninezuur. Daarom dienen patiënten geen andere orale geneesmiddelen in te nemen gedurende tenminste 6 uur voor de inname van Ibandroninezuur en gedurende 1 uur volgend op de inname van Ibandroninezuur.

Acetylsalicylzuur en NSAID's

Aangezien Acetylsalicylzuur, niet-steroidale anti-flammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en bisfosfonaten geassocieerd worden met irritatie van het maag-darmstelsel, dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij gelijktijdige toediening (zie rubriek 4.4).


H2-blokkers of protonpompremmers

Van de meer dan 1500 patiënten opgenomen in studie BM 16549 (vergelijk van het maandelijkse met het dagelijkse ibandroninezuur doseerschema), gebruikten na één en na twee jaar respectievelijk 14 % en 18 % histamine-(H2-)blokkers of protonpompremmers. Binnen deze groep bleek de incidentie van bijwerkingen op het bovenste deel van het maag-darmkanaal gelijk bij patiënten behandeld met Ibandroninezuur 150 mg eens per maand en ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks.

Bij gezonde mannelijke vrijwilligers en postmenopauzale vrouwen veroorzaakt intraveneuze toediening van ranitidine een toename in de biologische beschikbaarheid van ibandroninezuur van ongeveer 20%, waarschijnlijk als gevolg van een verminderde zuurgraad van de maag. Aangezien deze toename binnen de normale spreiding van de biologische beschikbaarheid van ibandroninezuur ligt, wordt een dosisaanpassing niet noodzakelijk geacht wanneer Ibandroninezuur toegediend wordt met H2-antagonisten of andere actieve stoffen die de pH in de maag verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ibandroninezuur Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118143	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2405 Pag. 6 van 16

Ibandroninezuur is enkel voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen en mag niet door vrouwen in de vruchtbare leeftijd gebruikt worden..

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van ibandroninezuur bij zwangere vrouwen. Studies bij ratten hebben enige reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend.

Ibandroninezuur mag tijdens de zwangerschap niet gebruikt worden.

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 wordt verwacht dat ibandroninezuur geen of verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel


De meest ernstig gemelde bijwerkingen zijn anafylactische reactie/shock, atypische femurfracturen, osteonecrose van de kaak, gastrointestinale irritatie en oogontsteking (zie paragraaf “beschrijving van geselecteerde bijwerkingen” en rubriek 4.4).

De meest frequent 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 van bijwerkingen

In tabel 1 wordt een complete lijst van bekende bijwerkingen weergegeven. De veiligheid van orale therapie 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 (MF 4411).

Tijdens een 2 jaar durende studie bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose (BM 16549) bleken de veiligheidsprofielen van Ibandroninezuur 150 mg eens per maand en ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks overeen te komen. Het aantal patiënten dat een bijwerking ondervond was 22,7 % en 25,0 % voor Ibandroninezuur 150 mg eens per maand na respectievelijk één en twee jaar. In de meeste gevallen werd de therapie niet beëindigd.

Ibandroninezuur Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118143	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2405 Pag. 7 van 16

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens het MedDRA systeem orgaanklasse en op frequentie categorie. De frequentie categorie wordt gedefinieerd met de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1000$) en zeer zelden ($\geq 1/10.000$). Niet bekend (kan niet worden vastgesteld met de beschikbare gegevens). Binnen elke frequentiegroep, zijn de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen die voorkwamen bij postmenopauzale vrouwen die behandeld werden met Ibandroninezuur 150 mg eens per maand of ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks in de fase III studies BM16549 en MF4411 en bij postmarketing ervaringen.

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen		Astma exacerbatie	Overgevoeligheidsreactie	Anafylactische reactie/shock*†	
Metabolisme en voedingsstoornissen		Hypocalcaemie†			
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid			
Oogaandoeningen			Oogontsteking*†		
Maagdarmsstelselaandoeningen*	Oesofagitis, Gastritis, Gastro- oesofageale reflux, Dyspepsie, Diarree, Buikpijn, Misselijkheid	Oesofagitis, inclusief oesofageale ulceraties of stricturen en dysfagie, Braken, Flatulentie	Duodenitis		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag		Angio-oedeem, Gezichtsoedeem, Urticaria	Stevens- Johnson Syndroom†, Erythema Multiforme †, Bulleuze Dermatitis†	
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Artralgie, Myalgie, Pijn in de skeletspieren, Spierkrampen, Skeletspierstijfheid	Rugpijn	Atypische subtrochantere en diafysaire femurfracturen†	Osteonecrose van de kaak*† †Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bisfosfonaat klasse bijwerking)†	Atypische fracturen van andere lange botten dan he dijbeen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Op griep lijkende verschijnselen*	Vermoeidheid			


* Zie hieronder voor nadere informatie

† Waargenomen bij postmarketing ervaringen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Maagdarmsstelselaandoeningen

In de ‘eens per maand-dosering’ studie waren patiënten opgenomen met gastro-intestinale aandoeningen in de anamnese, inclusief patiënten met ulcera peptica zonder recente bloedingen of

Ibandroninezuur Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118143	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2405 Pag. 8 van 16

ziekenhuisopname en patiënten met behandelde dyspepsie of reflux. De incidentie van bijwerkingen op het bovenste deel van het maagdarmkanaal verschilde bij de met 150 mg eens per maand behandelde patiënten niet vergeleken met de met 2,5 mg dagelijks behandelde patiënten.

Griepachtige ziekteverschijnselen

Griepachtige ziekteverschijnselen omvatten gemelde bijwerkingen als acute fase reactie of symptomen als myalgie, artralgie, koorts, rillingen, vermoeidheid, misselijkheid, verminderde eetlust of 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 een anafylactische reactie/shock, waaronder fatale gevallen, zijn gemeld bij patiënten behandeld met intraveneus ibandroninezuur.

Meldingen 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 (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosis met Ibandroninezuur. Echter gebaseerd op de kennis van de klasse van stoffen, kan orale overdosis resulteren in bijwerkingen op het bovenste deel van het maagdarmkanaal (zoals maagklachten, dyspepsie, oesophagitis, gastritis of ulceraties) of hypocalciëmie. Om Ibandroninezuur te binden, dienen melk of antacida gegeven te worden en bijwerkingen moeten symptomatisch behandeld worden. Vanwege het risico van slokdarmirritaties mag braken niet opgewekt worden en de patiënt dient volledig rechtop te blijven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Ibandroninezuur Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118143	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2405 Pag. 9 van 16

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 osteoclast aanmaak. Ibandroninezuur resulteert in een progressieve netto verhoging van de botmassa en een verminderde incidentie van fracturen door middel van het verminderen van toegenomen botturnover tot premenopauzale waarden bij postmenopauzale vrouwen.

Farmacodynamische effecten

De farmacodynamische werking van ibandroninezuur is remming van de botresorptie. In vivo voorkomt ibandroninezuur experimenteel geïnduceerde botafbraak veroorzaakt door het stilleggen van gonadefunctie, retinoïden, 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 en intermitterende toediening (dosisvrij interval van 9-10 weken) van ibandroninezuur vastgesteld in een klinische studie (MF 4411), 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 markers van bot collageenafbraak (zoals deoxypyridinoline en cross-linked N-telopeptiden van type I collageen (NTX)).

In een fase 1 bio-equivalentiestudie, uitgevoerd met 72 postmenopauzale vrouwen die in totaal 4 doses 150 mg oraal om de 28 dagen toegediend kregen, werd inhibitie van serum CTX al 24 uur na de eerste dosis gezien (mediane inhibitie 28 %), met een mediane maximale inhibitie (69 %) 6 dagen later. Na de derde en vierde dosis was 6 dagen na inname de mediane maximale inhibitie 74 %, met verlaging tot een mediane inhibitie van 56 % 28 dagen na de vierde dosis. Indien niet verder gedoseerd wordt, vermindert de suppressie van biochemische markers van botresorptie.


Klinische werkzaamheid

Onafhankelijke risicofactoren, bijvoorbeeld lage BMD, leeftijd, het voorkomen van eerder opgelopen fracturen, een familiehistorie van fracturen en hoge botturnover, dienen beoordeeld te worden, met als doel vrouwen te identificeren met een verhoogd risico op osteoporotische fracturen.

Ibandroninezuur 150 mg eens per maand

Botmineraaldichtheid (BMD)

Ibandroninezuur 150 mg eens per maand bleek minstens even effectief in het verhogen van de BMD als ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks, in een 2 jaar durende, dubbelblinde, multicenter studie (BM 16549) bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose (lumbale wervelkolom BMD T-score lager dan

Ibandroninezuur Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118143	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2405 Pag. 10 van 16

-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).

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 BM 16549

	Gegevens na 1 jaar in onderzoek BM 16549		Gegevens na 2 jaar in onderzoek BM 16549	
	Ibandroninezuur 2,5 mg per dag (N=318)	Ibandroninezuur 150 mg eenmaal per maand (N=320)	Ibandroninezuur 2,5 mg per dag (N=294)	Ibandroninezuur 150 mg eenmaal per maand (N=291)
Gemiddelde relatieve veranderingen t.o.v. aanvang in % [95% CI]				
BMD lumbale wervels L2-L4	3,9 [3,4, 4,3]	4,9 [4,4, 5,3]	5,0 [4,4, 5,5]	6,6 [6,0, 7,1]
BMD totale heup	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
BMD femurhals	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
BMD trochanter	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

Verder bleek Ibandroninezuur 150 mg eens per maand voor toename in lumbale wervelkolom BMD superieur te zijn aan ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks, in een prospectief geplande analyse één jaar na aanvang, $p=0,002$ en twee jaar na aanvang, $p<0,001$.


Eén jaar na aanvang (primaire analyse) bleek 91,3 % ($p=0,005$) van de patiënten die Ibandroninezuur 150 mg eens per maand ontvingen, een lumbale wervelkolom BMD toename te hebben boven of gelijk aan de uitgangswaarde (BMD responders), vergeleken met 84,0 % van de patiënten die ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks ontvingen. Twee jaar na aanvang bleek 93,5 % ($p=0,004$) en 86,4 % van de patiënten die respectievelijk Ibandroninezuur 150 mg eens per maand of ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks ontvingen, responder te zijn.

Voor totale heup BMD, had een jaar na aanvang 90,0 % ($p<0,001$) van de patiënten die Ibandroninezuur 150 mg eens per maand ontvingen en 76,7 % van de patiënten die ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks ontvingen een totale heup BMD toenamen boven of gelijk aan de uitgangswaarde. Twee jaar na aanvang had 93,4 % ($p<0,001$) van de patiënten die Ibandroninezuur 150 mg eens per maand ontvingen en 78,4 % van de patiënten die ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks ontvingen totale heup BMD toenamen boven of gelijk aan de uitgangswaarde.

Indien een stringenter criterium wordt gehanteerd, waarbij lumbale wervelkolom en totale heup BMD gecombineerd worden, bleek een jaar na aanvang 83,9 % ($p<0,001$) en 65,7 % van de patiënten die respectievelijk Ibandroninezuur 150 mg eens per maand of ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks ontvingen, responder te zijn. Twee jaar na aanvang voldeden 87,1 % ($p<0,001$) en 70,5 % van de respectievelijk 150 mg eens per maand en 2,5 mg dagelijks groep aan dit criterium.

Biochemische markers van botturnover

Een klinisch significante reductie van de serum CTX-waarden werd gezien op alle meetmomenten, dat wil zeggen na 3, 6, 12 en 24 maanden. Een jaar na aanvang (primaire analyse) waren de mediane relatieve veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde - 76 % voor de Ibandroninezuur 150 mg eens per maand dosering en - 67 % voor de ibandroninezuur 2,5 mg dagelijkse dosering. Twee jaar na

Ibandroninezuur Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118143	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2405 Pag. 11 van 16

aanvang was de mediane relatieve verandering - 68 % en - 62 % voor respectievelijk de 150 mg maandelijkse dosering en de 2,5 mg dagelijkse dosering.

Een jaar na aanvang werden 83,5 % (p=0,006) van de patiënten die ibandroninezuur 150 mg eens per maand ontvingen en 73,9 % van de patiënten die ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks ontvingen, geïdentificeerd als responders (gedefinieerd als een vermindering ≥ 50 % ten opzichte van de uitgangswaarde). Twee jaar na aanvang werden 78,7 % (p=0,002) en 65,6 % van de patiënten geïdentificeerd als responders in respectievelijk de 150 mg maandelijkse dosering en de 2,5 mg dagelijkse dosering groepen.

Gebaseerd op de resultaten van studie BM 16549 wordt verwacht dat ibandroninezuur 150 mg eens per maand minstens even effectief is bij het voorkomen van fracturen als ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks.


Ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks

In de initiële 3 jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, fractuurstudie (MF 4411), 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 antifractureffect 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 % (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 MF 4411 (% , 95 % BI)

	Placebo (N=974)	ibandroninezuur 2,5 mg per dag (N=977)
Relatieve risicovermindering 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 risicovermindering van klinische vertebrale fracturen		49 % (14,03, 69,49)

Ibandroninezuur Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118143	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2405 Pag. 12 van 16

Incidentie van klinische vertebrale fracturen	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
BMD – gemiddelde verandering t.o.v. aanvang lumbale wervels na 3 jaar	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)
BMD – gemiddelde verandering t.o.v. aanvang totale 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. 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 % CI) voor patiënten met een wervelkolom BMD T-score lager dan -2,5 als uitgangswaarde

	Placebo (N=587)	ibandroninezuur 2,5 mg per dag (N=575)
Relatieve risicovermindering 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 risicovermindering 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. aanvang lumbale wervels na 3 jaar	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)
BMD – gemiddelde verandering t.o.v. aanvang totale 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 behandeling met 2,5 mg resulteerde in toenemende verhoging 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.

Ibandroninezuur Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118143	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2405 Pag. 13 van 16

Biochemische markers van de botturnover (zoals urinair CTX en serumosteocalcine) vertoonden het verwachte patroon van suppressie tot pre-menopauzale spiegels en bereikten maximale suppressie binnen een periode van 3 tot 6 maanden.

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. Volgend op het stoppen van de behandeling, is er een terugkeer tot de pathologische snelheid van verhoogde botresorptie geassocieerd met postmenopauzale osteoporose van voor de behandeling. De histologische analyse van botbiopsies na twee en drie jaar van behandeling van post-menopauzale vrouwen vertoonden bot van normale kwaliteit en geen indicatie van een mineralisatie defect.

Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en 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.

Absorptie

De absorptie van ibandroninezuur in het bovenste deel van het maag-darmstelsel treedt snel op na orale toediening en plasmaconcentraties nemen op een dosis-proportionele wijze toe tot 50 mg orale inname; boven deze dosis werden meer dan dosis-proportionele toenames waargenomen. Maximale waargenomen plasmaconcentraties 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 of dranken (anders dan leidingwater) ingenomen wordt. De biologische beschikbaarheid neemt met ongeveer 90 % af wanneer ibandroninezuur wordt toegediend met een standaard ontbijt in vergelijking met de biologische beschikbaarheid die gezien wordt bij nuchtere personen. Er is geen betekenisvolle afname in biologische beschikbaarheid op voorwaarde dat ibandroninezuur ingenomen wordt 60 minuten voor het eerste voedsel van de dag. Zowel de biologische beschikbaarheid als de BMD toenames zijn geringer wanneer voedsel of dranken binnen 60 minuten na inname van ibandroninezuur ingenomen worden.

Distributie


Na de initiële systemische blootstelling bindt ibandroninezuur snel aan het bot of wordt uitgescheiden in de urine. Bij mensen is het klaarblijkelijke 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 geneesmiddel-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

Het geabsorbeerde deel van ibandroninezuur wordt verwijderd uit de circulatie via botabsorptie (naar schatting 40-50 % bij postmenopauzale vrouwen) en het overblijfsel wordt onveranderd uitgescheiden via de nier. Het niet geabsorbeerde deel van ibandroninezuur wordt onveranderd uitgescheiden via de faeces.

Ibandroninezuur Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118143	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2405 Pag. 14 van 16

De spreiding van de waargenomen klaarblijkelijke halfwaardetijden is breed, maar 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 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 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 in bijzondere klinische situaties

Geslacht

Biologische beschikbaarheid en farmacokinetiek van ibandroninezuur zijn 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 zijn enkele gegevens beschikbaar bij patiënten van Afrikaanse herkomst.

Patiënten met verstoorde nierfunctie


Nierklaring van ibandroninezuur bij patiënten met verschillende maten van verstoorde nierfunctie is lineair gerelateerd aan creatinineklaring.

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring gelijk of groter dan 30 ml/min), zoals aangetoond in studie BM 16549, waar de meerderheid van de patiënten een milde tot matig verstoorde nierfunctie had.

Personen met ernstig nierfalen (creatinineklaring 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 normale nierfunctie en de totale klaring van ibandroninezuur was 44 ml/min. Na intraveneuze toediening van 0,5 mg, 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 een ernstige nierfunctiestoornis, wordt Ibandroninezuur bij deze groep patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4). De farmacokinetiek van ibandroninezuur werd niet beoordeeld bij patiënten met eindstadium nierziekte die onder controle gehouden wordt op een andere manier dan door hemodialyse. De farmacokinetiek van ibandroninezuur bij deze patiënten is onbekend en ibandroninezuur dient onder deze omstandigheden niet gebruikt te worden.

Patiënten met verstoorde 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 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.

Ibandroninezuur Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118143	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2405 Pag. 15 van 16

Ouderen (zie rubriek 4.2)

In een multivariatieanalyse 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 nierfunctiestoornis).

Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.1)

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Ibandroninezuur bij deze leeftijdsgroepen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxische effecten bij dieren, bijv. tekenen van nierbeschadiging, werden uitsluitend waargenomen bij honden 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

Er was geen bewijs voor een direct foetaal toxisch of teratogeen effect van ibandroninezuur bij oraal behandelde ratten en konijnen en er waren geen bijwerkingen op de ontwikkeling van F₁ nakomelingen bij ratten bij een geëxtrapoleerde blootstelling van tenminste 35 maal boven de humane blootstelling. 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 reproductietoxiciteitsstudies in de rat waren die 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

Tabletkern

Microkristallijne cellulose,
Povidon (K-25),
Colloïdaal watervrij silica,
Crosopovidon (Type-B),
Natriumstearylfumaraat

Tabletomhulsel

Hypromellose 2910,
Titaniumdioxide (E171),
Talk,
Glyceroltriacetaat

Ibandroninezuur Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten	RVG 118143	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2405 Pag. 16 van 16

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten worden geleverd in drievoudig gelaagd, helder PVC / PE / PVDC-aluminiumfolie blisterverpakkingen van 1, 3, of 50 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmaterialen dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ibandroninezuur Aurobindo 150 mg, filmomhulde tabletten RVG 118143.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 april 2017
Datum van laatste verlenging: 16 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 1 augustus 2024