

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibandronate EG 3 mg/3 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén voorgevulde spuit met 3 ml oplossing voor injectie 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 behandeld met ibandroninezuur oplossing voor injectie moeten de bijsluiter en de patiëntenherinneringskaart krijgen

Dosering

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

Patiënten dienen aanvullend calcium en vitamine D te krijgen (zie rubrieken 4.4 en 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 serumcreatinine 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 rubrieken 4.4 en 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).

Bejaarden (> 65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante ervaring met ibandroninezuur bij kinderen onder de leeftijd van 18 jaar en ibandroninezuur werd niet onderzocht bij deze populatie (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening:

Voor intraveneus gebruik gedurende 15 – 30 seconden, om de 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 een 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

Bij patiënten behandeld met intraveneus ibandroninezuur werden gevallen van anafylactische reactie/shock, waaronder fatale voorvallen, gerapporteerd.

Bij toediening van ibandroninezuur oplossing voor injectie dienen aangewezen medische ondersteunings- en controlemaatregelen gemakkelijk toegankelijk te zijn. Indien anafylactische of andere ernstige overgevoeligheidsreacties/allergische reacties optreden, dient de injectie onmiddellijk te worden gestopt en een aangewezen behandeling te worden opgestart.

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 5.2).

Patiënten met hartinsufficiëntie

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

Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak (ONK) werd tijdens de postmarketingperiode zeer zelden gerapporteerd bij patiënten die ibandroninezuur kregen voor de behandeling van osteoporose (zie rubriek 4.8).

De start van de behandeling of van een nieuwe behandelingscyclus moet worden uitgesteld bij patiënten met niet genezen open laesies van het mondslijmvlies.

Een tandonderzoek met preventieve tandheelkunde en een individuele baten-risicoanalyse wordt aanbevolen voor de behandeling met ibandroninezuur bij patiënten met concomitante risicofactoren.

Bij de evaluatie van het risico voor een patiënt op de ontwikkeling van ONK dient met de volgende risicofactoren rekening te worden gehouden:

- De potentie van het geneesmiddel dat de botresorptie remt (hoger risico voor zeer krachtige verbindingen), de toedieningsweg (hoger risico voor parenterale toediening) en cumulatieve dosis botresorptietherapie
- Kanker, comorbide aandoeningen (bijv. anemie, coagulopathieën, infectie), roken
- Concomitante therapieën: corticosteroïden, chemotherapie, angiogeneseremmers, radiotherapie van hoofd en hals
- Gebrekkige mondhygiëne, periodontale ziekte, slecht passend kunstgebit, voorgeschiedenis van tandziekten, invasieve tandheelkundige ingrepen, bijv. tandextracties

Alle patiënten moeten worden aangemoedigd te zorgen voor een goede mondhygiëne, regelmatig hun tanden te laten controleren en elk oraal symptoom onmiddellijk te melden zoals loszittende tanden, pijn of zwelling, het niet genezen van wonden of mondsecretie tijdens de behandeling met ibandroninezuur. Tijdens de behandeling dienen invasieve tandheelkundige ingrepen slechts na zorgvuldige overweging te worden uitgevoerd en te worden vermeden bij toediening van ibandroninezuur in die periode.

Het behandelplan voor patiënten die ONK ontwikkelen, moet worden opgezet in nauwe samenwerking tussen de behandelende arts en een tandarts of kaakchirurg met expertise in ONK. Tijdelijke onderbreking van de behandeling met ibandroninezuur moet worden overwogen totdat de aandoening verdwenen is en bijdragende risicofactoren waar mogelijk verminderd zijn.

Osteonecrose van het externe gehoorkanaal

Met bisfosfonaten werd osteonecrose van het externe gehoorkanaal gerapporteerd, hoofzakelijk in associatie met langetermijnbehandeling. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van het externe gehoorkanaal zijn o. a. het gebruik van steroïden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Men dient rekening te houden met de kans op osteonecrose van het externe gehoorkanaal bij patiënten die bisfosfonaten toegediend krijgen en die oorklachten hebben zoals chronische oorinfecties.

Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten werden atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, voornamelijk 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 een 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 vaak bilateraal; daarom moet het contralaterale femur worden onderzocht bij patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld en een femurschachtfractuur hebben opgelopen. Ook werd een slechte genezing van deze fracturen gemeld. Op basis van een individuele inschatting van de voordelen

en risico's moet worden overwogen de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met vermoedelijk een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt.

Patiënten moeten het advies krijgen tijdens een behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup of lies te melden. Elke patiënt met zulke symptomen moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis (3 ml), d.w.z. 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 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ibandronate EG 3 mg/3 ml oplossing voor injectie is enkel voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen en mag niet genomen worden door vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

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 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 het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest ernstige gerapporteerde bijwerkingen zijn anafylactische reactie/shock, atypische fracturen van het femur, osteonecrose van het kaakbeen en oogontsteking (zie paragraaf "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen" en rubriek 4.4). De meest gemelde bijwerkingen zijn artralgie en griepachtige ziekteverschijnselen. Deze symptomen zijn typisch geassocieerd met de eerste dosis en zijn over het algemeen van korte duur, licht of matig in intensiteit en verdwijnen meestal gedurende voortzetting van de behandeling zonder dat medische maatregelen noodzakelijk zijn (zie paragraaf "Griepachtige ziekteverschijnselen").

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 1 staat een complete lijst van bekende bijwerkingen.

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 het cruciale driejarige onderzoek naar fracturen (MF 4411).

Tijdens het cruciale 2 jaar durende onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose (BM 16550) bleek het globale veiligheidsprofiel van het driemaandelijks via intraveneuze injectie toegediende ibandroninezuur 3 mg en van het dagelijks oraal toegediende ibandroninezuur 2,5 mg vergelijkbaar. Het totale aantal patiënten dat een bijwerking ondervond was 26,0% en 28,6% voor het eens per 3 maanden toegediende ibandroninezuur 3 mg via injectie na respectievelijk één en twee jaar. In de meeste gevallen leidden de bijwerkingen niet tot het staken van de therapie.

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentiecategorieën. Frequentiecategorieën worden op basis van de volgende conventie gedefinieerd: 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), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen die voorkwamen bij postmenopauzale vrouwen die behandeld werden met ibandroninezuur 3 mg oplossing voor injectie eens per 3 maanden of ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks in de fase III studies BM 16550 en MF 4411 en bij postmarketingervaringen.

Systeem/ Orgaan Klasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Immuunsysteem-aandoeningen		Verergering van astma	Overgevoelighedsreactie	Anafylactische reactie/shock*†
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		hypocalciëmie †		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn			
Oogaandoeningen			Oogontstekingen*†	
Bloedvat-aandoeningen		Flebitis/tromboflebitis		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Gastritis, Dyspepsie, Diarree, Buikpijn, Misselijkheid, Constipatie			
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huiduitslag		Angioedeem, Gezichtszwelling/oedeem, Urticaria	Stevens-johnsonsyndroom †, erythema multiforme†, bulleuze dermatitis†
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie, Myalgie, Pijn aan de skeletspieren, Rugpijn	Botpijn	Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen†	Osteo-necrose van de kaak*†. Osteonecrose van het externe gehoorkanaal (bijwerking van de klasse der bisfosfonaten)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Griepachtige ziekteverschijnselen*, Vermoeidheid	Reacties op de injectie-plaats, Asthenie		

*Zie hieronder voor nadere informatie

†Waargenomen bij postmarketing ervaring

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Griepachtige ziekteverschijnselen

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

Osteonecrose van de kaak

Gevallen van osteonecrose van de kaak werden gerapporteerd, voornamelijk bij kankerpatiënten behandeld met geneesmiddelen die de botresorptie remmen, zoals ibandroninezuur (zie rubriek 4.4). Voor ibandroninezuur werden tijdens de postmarketingperiode gevallen van ONK gerapporteerd.

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

Bij patiënten behandeld met intraveneus ibandroninezuur werden gevallen van anafylactische reactie/shock, waaronder fatale voorvallen, gerapporteerd.

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

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 stikstofbevattende 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 botafractuur experimenteel 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 van 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 met een dosisvrij interval van 9-10 weken van ibandroninezuur bevestigd in een klinische studie (MF 4411), waarin de ibandroninezuur anti-fractureffectiviteit werd aangetoond.

In diermodellen geeft ibandroninezuur biochemische veranderingen die een aanwijzing zijn voor dosisafhankelijke remming van botresorptie, inclusief suppressie van urine biochemische merkers van bot collageenafbraak (zoals deoxyypyridinoline 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 botturnover en lage body mass index, 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 toegediend 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 (BM 16550) 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 BM 16550 1 jaar na aanvang en de bevestigende analyse 2 jaar na aanvang toonde de non-inferioriteit van de 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 BM 16550.

	Gegevens 1 jaar na aanvang uit studie BM 16550		Gegevens 2 jaar na aanvang uit studie BM 16550	
	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% B I]				
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, waren 82,3% van de patiënten die 3 mg per injectie elke 3 maanden toegediend hadden gekregen 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 turn-over

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 BM 16550 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 (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 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 MF 4411 (%; 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	-0,69%	3,36%

verandering t.o.v. uitgangswaarde totaal heup na 3 jaar	(-1,0; -0,4)	(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 MF 4411 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 rubrieken 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.

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 ibandroninezuurconcentraties), 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 secretieroute lijkt geen bekende zure of basische transportsystemen te omvatten die betrokken zijn bij de uitscheiding van andere werkzame stoffen (zie rubriek 4.5). 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

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 zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten van Afrikaanse herkomst.

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 (CLcr gelijk of groter dan 30 ml/min).

Personen met ernstige nierinsufficiëntie (CLcr 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 rubrieken 4.2 en 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.

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.

Bejaarden (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).

Pediatrische patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.1)

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

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 calciumbevattende 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

Voorgevulde spuit (3 ml), gemaakt van kleurloos glas type I met 3 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingen met 1 voorgevulde spuit en 1 injectienaald, 5 voorgevulde spuit en 5 injectienaalden of 10 voorgevulde spuit en 10 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 vlieder of andere medische hulpmiddelen.

Alle ongebruikte oplossing voor injectie, spuit en injectienaalden dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

In het milieu terecht komen van geneesmiddelen moet worden geminimaliseerd.

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

- Naalden en spuit mogen nooit worden hergebruikt.
- Plaats alle gebruikte naalden en spuit 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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22

1020 Brussel

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

BE411564

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/02/2012.

Datum van laatste verlenging: 27/08/2016

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2022.

Datum van herziening van de tekst: 01/2023.