

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibandronic Acid Accord 2 mg concentraat voor oplossing voor infusie
Ibandronic Acid Accord 6 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een flacon met 2 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 2 mg ibandroninezuur (als natrium monohydraat).

Een flacon met 6 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 6 mg ibandroninezuur (als natrium monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ibandroninezuur is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor

- Preventie van voorvallen betreffende het skelet (pathologische fracturen, botcomplicaties die radiotherapie of chirurgie vereisen) bij patiënten met borstkanker en botmetastasen.
- Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie met of zonder metastasen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Patiënten die met ibandroninezuur worden behandeld, moeten de bijsluiter en de herinneringskaart krijgen.

Ibandroninezuur therapie moet alleen geïnitieerd worden door artsen met ervaring in de behandeling van kanker.

Dosering

Preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen

De aanbevolen dosis bij preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen is 6 mg intraveneuze injectie iedere 3-4 weken gegeven. De dosis moet toegediend worden als infuus gedurende ten minste 15 minuten.

Een kortere infusietijd (bijvoorbeeld 15 min.) moet alleen toegepast worden bij patiënten met een normale nierfunctie of een matig verminderde nierfunctie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van een kortere infusietijd bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 50 ml/min. Voorschrijvers moeten de rubriek *Patiënten met verminderde nierfunctie* hieronder raadplegen voor aanbevelingen over dosering en toediening bij deze patiëntgroep.

Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie

Alvorens te starten met de behandeling met ibandroninezuur moet de patiënt adequaat zijn gerehydrateerd met 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride-oplossing. Er moet rekening worden gehouden met de ernst van de hypercalciëmie alsook met het type tumor. Over het algemeen hebben patiënten met osteolytische botmetastasen lagere doses nodig dan patiënten met hypercalciëmie van het humorale type. Bij de meeste patiënten met een ernstige hypercalciëmie (albumine-gecorrigeerd serumcalcium* ≥ 3 mmol/l of ≥ 12 mg/dl) zal 4 mg een adequate eenmalige dosis zijn. Bij patiënten met een matige hypercalciëmie (albumine-gecorrigeerd serumcalcium < 3 mmol/l of < 12 mg/dl) is 2 mg een effectieve dosis. De maximale dosis gebruikt in klinische studies was 6 mg, waarbij echter geen verbetering van de werkzaamheid werd waargenomen.

* NB: albumine-gecorrigeerde serumcalciumconcentraties worden als volgt berekend:

$$\text{albumine-gecorrigeerd serumcalcium (mmol/l)} = \text{serumcalcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumine (g/l)}] + 0,8$$

Of

$$\text{albumine-gecorrigeerd serumcalcium (mg/dl)} = \text{serumcalcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumine (g/dl)}]$$

Voor het omrekenen van albumine-gecorrigeerd serumcalcium van mmol/l naar mg/dl dient men het met 4 te vermenigvuldigen

In de meeste gevallen kan de verhoogde serumcalciumspiegel binnen 7 dagen worden genormaliseerd. De mediane tijd tot recidief (hernieuwde toename van het albumine-gecorrigeerde serumcalcium boven 3 mmol/l) bedraagt 18-19 dagen voor de 2 mg en 4 mg doses. Voor de 6 mg dosis bedroeg de mediane tijd tot recidief 26 dagen.

Een beperkt aantal patiënten (50 patiënten) kreeg een tweede infusie voor hypercalciëmie toegediend. Herhaling van de behandeling kan overwogen worden bij hernieuwd optreden van hypercalciëmie of bij onvoldoende werkzaamheid. Ibandroninezuur concentraat voor oplossing voor infusie moet als een intraveneuze infusie gedurende 2 uur worden toegediend.

Speciale populaties

Patiënten met verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Patiënten met verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een mild verminderde nierfunctie (CLCr ≥ 50 en < 80 ml/min). Bij patiënten met een matig (CLCr ≥ 30 en < 50 ml/min) of ernstig verminderde nierfunctie (CLCr < 30 ml/min) die behandeld worden voor de preventie van voorvallen betreffende het skelet bij borstkanker en botmetastasen, moeten de volgende doseringsaanbevelingen worden gevolgd (zie rubriek 5.2):

Creatinineklaring (ml/min)	Dosis	Infusievolume ¹ en infusietijd ²
≥ 50 CLCr < 80	6 mg (6 ml concentraat voor oplossing voor infusie)	100 ml gedurende 15 minuten
≥ 30 CLCr < 50	4 mg (4 ml concentraat voor oplossing voor infusie)	500 ml gedurende 1 uur
< 30	2 mg (2 ml concentraat voor oplossing voor infusie)	500 ml gedurende 1 uur

¹ 0,9% natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing

² Toediening iedere 3 tot 4 weken

Een infusietijd van 15 minuten is niet onderzocht bij kankerpatiënten met een CLCr < 50 ml/min.

Ouderen (> 65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor intraveneuze toediening.

De inhoud van de injectieflacon moet als volgt worden gebruikt:

- Preventie van voorvallen betreffende het skelet – toegevoegd aan 100 ml isotone natriumchloride-oplossing of 100 ml 5% dextrose-oplossing en toegediend als infuus gedurende ten minste 15 minuten. Zie ook de rubriek over dosering hierboven voor patiënten met een verminderde nierfunctie.
- Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie – toegevoegd aan 500 ml isotone natriumchloride-oplossing of 500 ml 5% dextrose-oplossing en toegediend als infuus gedurende 2 uur.

Enkel voor eenmalig gebruik. Gebruik alleen een heldere oplossing zonder deeltjes.

Ibandroninezuur concentraat voor oplossing voor infusie moet als intraveneus infuus worden toegediend.

Er moet voorzichtigheid betracht worden om Ibandronic Acid Accord niet intra-arterieel of paraveneus toe te dienen omdat dit tot weefselschade kan leiden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Hypocalciëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme

Hypocalciëmie en andere stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme moeten effectief behandeld worden vóór de aanvang van de behandeling met ibandroninezuur voor gemetastaseerde botziekte.

Toereikende inname van calcium en vitamine D is belangrijk bij alle patiënten. Patiënten moeten extra calcium en/of vitamine D krijgen indien de inname via het dieet onvoldoende is.

Anafylactische reactie/shock

Gevalen 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 intraveneus wordt toegediend. Wanneer een anafylactische of andere ernstige overgevoeligheids-/allergische reactie plaatsvindt, stop dan onmiddellijk met de injectie en start een geschikte behandeling.

Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak (ONK) is zeer zelden gemeld in de postmarketing setting bij patiënten die ibandroninezuur krijgen voor kanker (zie rubriek 4.8).

De start van de behandeling of een nieuwe behandelingskuur moet worden uitgesteld bij patiënten met ongenezen laesies in de weke delen van de mond.

Een tandheelkundig onderzoek met preventieve tandheelkunde en een individuele risico-batenalyse wordt aanbevolen vóór de behandeling met ibandroninezuur bij patiënten met bijkomende risicofactoren.

Met de volgende risicofactoren moet rekening worden gehouden wanneer het risico op het ontwikkelen van ONK wordt geevalueerd voor een individuele persoon:

- De potentie van het geneesmiddel dat botresorptie remt (hoger risico voor zeer krachtige verbindingen), de toedieningsweg (hoger risico voor parenterale toediening) en cumulatieve dosis van de botresorptietherapie.
 - Kanker, comorbide condities (bijv. anemie, coagulopathie, infectie), roken
 - Gelijktijdige therapieën: chemotherapie, angiogenese inhibitoren (zie rubriek 4.5), radiotherapie aan de nek en het hoofd, corticosteroïden, chemotherapie, angiogeneseremmers, radiotherapie in het hoofd/halsgebied
- Gebrekkige mondhygiëne, periodontale aandoening, slecht passend kunstgebit, voorgeschiedenis van tandaandoeningen, invasieve tandheelkundige behandelingen, b.v. 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, pijn of zwelling, het niet genezen van zweren of wondvocht. Tijdens de behandeling mogen invasieve tandheelkundige ingrepen alleen na zorgvuldige overweging uitgevoerd worden en dienen vermeden te worden kort voor of na toediening van ibandroninezuur.

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

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 diafysaire femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig voor 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 beoordeling van de voordelen en risico's 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.

Patiënten met verminderde nierfunctie

Klinische studies hebben geen bewijs aangetoond voor verslechtering van de nierfunctie bij langdurige ibandroninezuur therapie. Desalniettemin wordt op geleide van de klinische beoordeling van de individuele patiënt aanbevolen om nierfunctie, serumcalcium, fosfaat en magnesium te controleren bij patiënten die behandeld worden met ibandroninezuur (zie rubriek 4.2).

Patiënten met verminderde leverfunctie

Voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie kan geen dosisadvies worden gegeven daar er geen klinische gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.2).

Patiënten met verminderde hartfunctie

Overhydratatie moet worden vermeden bij patiënten met verhoogd risico op hartfalen.

Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor andere bisfosfonaten

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

Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon; het is dus in 'praktisch 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 bio-transformatie.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd wanneer bisfosfonaten worden toegediend met aminoglycosiden, aangezien beide stoffen de serumcalciumspiegels gedurende langere perioden kunnen verlagen. Aan het mogelijk bestaan van gelijktijdige hypomagnesiëmie moet ook aandacht worden besteed.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

Het is niet bekend of ibandroninezuur wordt uitgescheiden in moedermelk. Studies bij zogende ratten hebben de aanwezigheid van lage spiegels van ibandroninezuur in de melk aangetoond 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 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 behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie gaat het meest frequent gepaard met een verhoging van de lichaamstemperatuur. Minder vaak is een daling van de serumcalciumwaarde tot onder de normale grenzen (hypocalciëmie) gemeld. In de meeste gevallen is er geen specifieke behandeling noodzakelijk en verdwijnen de symptomen na enkele uren/dagen.

Bij de preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen gaat de behandeling het meest frequent gepaard met asthenie gevolgd door een verhoging van de lichaamstemperatuur en hoofdpijn.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 geeft de bijwerkingen weer uit de fase III hoofdstudies (Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie: 311 patiënten behandeld met ibandroninezuur 2 mg of 4 mg; Preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen: 152 patiënten behandeld met ibandroninezuur 6 mg), en uit postmarketing ervaringen.

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

Tabel 1 Bijwerkingen gemeld bij intraveneuze toediening van ibandroninezuur

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie	Cystitis, Vaginitis, Orale candidiasis			
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd		Benigne huidneoplasma			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie, Bloeddyscrasie			
Immuunsysteemaandoeningen				Overgevoel gheid†, bronchospas me†, angio- oedeem†, anafylactisc he reactie/shoc k†***	astma exacerbatie
Endocriene aandoeningen	Parathyroïd aandoening				

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypo-calciëmie**	Hypofosfatemie			
Psychische stoornissen		Slaapstoornis, Angst, Affect-labiliteit			
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, Duizeligheid, Dysgeusie (smaakverstoring)	Cerebrovasculaire aandoening, Zenuwwortel-beschadiging, Amnesie, Migraine, Neuralgie, Hypertonie, Hyperesthesie, Circumorale paresthesie, Parosmie			
Oogaandoeningen	Staar		Oogontstekingen**†		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Doofheid			
Hartaandoeningen	Bundeltakblok	Myocardiale ischemie, Cardiovasculaire aandoening, Palpitaties			
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Zere keel	Longoedeem, Stridor			

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree, Braken, Dyspepsie, Maagdarmpijn, Tandaandoening	Gastro-enteritis, Dysfagie, Gastritis, Mondzweren, Cheilitis			
Lever- en galaandoeningen		Cholelithiasis			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidaandoening, Ecchymose	Uitslag, Alopecia		Stevens-johnsonsyndroom†, erythema multiforme†, bulleuze dermatitis†	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en aandoeningen	Artrose, Myalgie, Artralgie, Gewrichtsaandoening, botpijn		Atypische subtrochantere en diafysaire femur-schacht-fracturen†	Osteonecrose van de kaak**† Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaat klasse)	
Nier- en urinewegaandoeningen		Urineretentie, Niercyste			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Bekkenpijn			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts, Griepachtige ziekteverschijnselen**, Perifeer oedeem, Asthenie, Dorst	Hypothermie			
Onderzoeken	Verhoogd gamma-GT, verhoogd creatinine	Verhoogd bloedalkalinefosfatase, Gewichtsafname			
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Verwonding, pijn op de injectieplaats			

** Zie hieronder voor nadere informatie

† Waargenomen bij postmarketing ervaringen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypocalciëmie

Een verlaagde renale calciumuitscheiding kan gepaard gaan met een verlaging van de serumfosfaatspiegels. Daarvoor zijn geen therapeutische maatregelen noodzakelijk. Het serumcalcium kan dalen tot hypocalciëmie waarden.

Griepachtige ziekteverschijnselen

Griepachtige ziekteverschijnselen bestaande uit koorts, rillingen, bot- en/of spierpijn-achtige pijn zijn voorgekomen. In de meeste gevallen was geen specifieke behandeling noodzakelijk en verdwenen de symptomen na enkele uren/dagen.

Osteonecrose van de kaak

Gevalen van osteonecrose van het kaakbeen werden gerapporteerd, voornamelijk bij kankerpatiënten behandeld met geneesmiddelen die de botresorptie remmen, zoals ibandroninezuur (zie rubriek 4.4). Ook in de postmarketing setting zijn gevallen van ONK gemeld voor ibandroninezuur.

Oogontstekingen

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

Anafylactische reactie/shock

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Tot op heden is geen ervaring opgedaan met acute vergiftigingen door ibandroninezuur concentraat voor oplossing voor infusie. Daar in preklinisch onderzoek bij hoge doses zowel de nieren als de lever de doelwitorganen voor toxiciteit bleken te zijn, moeten de nier- en leverfuncties worden gecontroleerd. Een klinisch relevante hypocalciëmie moet door intraveneuze toediening van calciumgluconaat worden verholpen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

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

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

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

Klinische studies naar de behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie

Klinisch onderzoek naar hypercalciëmie bij maligniteit heeft aangetoond dat de remmende werking van ibandroninezuur op een door tumor geïnduceerde osteolyse en vooral op een door tumor geïnduceerde hypercalciëmie, wordt gekenmerkt door afname van serumcalcium en calciumuitscheiding via de urine.

Binnen de aanbevolen doseringsrichtlijnen zijn de volgende responspercentages met bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen tijdens klinische onderzoeken aangetoond bij patiënten met als uitgangswaarde een albumine-gecorrigeerd serumcalcium $\geq 3,0$ mmol/l na adequate rehydratatie:

Dosis ibandroninezuur	% patiënten met respons	90% betrouwbaarheidsinterval
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

De mediane tijd tot het bereiken van normocalciëmie bij deze patiënten en deze doseringen, bedraagt 4-7 dagen. De mediane tijd tot recidief (toename van albumine-gecorrigeerd serumcalcium boven 3,0 mmol/l) bedroeg 18 tot 26 dagen.

Klinische studies naar de preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen

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

Preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen als gevolg van borstkanker met ibandroninezuur 6 mg intraveneus toegediend werd beoordeeld in één gerandomiseerde placebo gecontroleerde fase III studie met een duur van 96 weken. Vrouwelijke patiënten met borstkanker en radiologisch vastgestelde botmetastasen, werden gerandomiseerd tussen placebo (158 patiënten) en 6 mg ibandroninezuur (154 patiënten). De resultaten van deze studie worden hieronder samengevat.

Primaire werkzaamheidseindpunten

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

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

De analyse van de SMPR werd aangepast aan de tijd en nam in aanmerking dat een of meerdere gebeurtenissen die voorkwamen in een enkele periode van 12 weken mogelijk gerelateerd kunnen zijn. Meerdere gebeurtenissen werden daardoor slechts een keer geteld voor het doel van de analyse. Gegevens uit deze studie toonden een significant voordeel voor intraveneus ibandroninezuur 6 mg boven placebo aan voor wat betreft de reductie van SREs gemeten door een aan de tijd aangepaste SMPR ($p=0,004$). Het aantal SREs was ook significant afgenomen met ibandroninezuur 6 mg en er

was een 40 % afname in het risico van een SRE boven placebo (relatief risico 0,6, p=0,003). De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 2.

Tabel 2 Werkzaamheidsresultaten (borstkanker patiënten met gemetastaseerde botziekte)

	Alle skelet gerelateerde gebeurtenissen (SREs)		
	Placebo n=158	Ibandroninezuur 6 mg n=154	p-waarde
SMPR (per patiënt jaar)	1,48	1,19	p=0,004
Aantal gebeurtenissen (per patiënt)	3,64	2,65	p=0,025
SRE relatief risico	-	0,60	p=0,003

Secundaire werkzaamheidseindpunten

Een statistisch significante verbetering in botpijnscore werd aangetoond voor intraveneus ibandroninezuur 6 mg in vergelijking met placebo. De pijnafname was gedurende de hele studie consistent onder de basiswaarde en ging gepaard met een significant afgenomen gebruik van analgetica. De vermindering in Kwaliteit van Leven was significant minder bij met ibandroninezuur behandelde patiënten vergeleken met placebo. Tabel 3 is een overzichtstabel van deze secundaire werkzaamheidsresultaten.

Tabel 3 Secundaire werkzaamheidsresultaten (borstkanker patiënten met gemetastaseerde botziekte)

	Placebo n=158	Ibandroninezuur 6 mg n=154	p-waarde
Botpijn *	0,21	-0,28	p<0,001
Analgetica gebruik *	0,90	0,51	p=0,083
Kwaliteit van Leven *	-45,4	-10,3	p=0,004

* Gemiddelde verandering vanaf baseline tot de laatste bepaling.

Er was een duidelijke afname van urinemarkers van botresorptie (pyridinoline en deoxypyridinoline) bij patiënten behandeld met ibandroninezuur en deze was statistisch significant in vergelijking met placebo.

In een studie bij 130 patiënten met gemetastaseerde borstkanker is de veiligheid van ibandroninezuur toegediend via een 1 uur durend infuus vergeleken met toediening via een 15 minuten durend infuus. Er werd geen verschil gezien in de indicatoren voor de nierfunctie. Het algemene bijwerkingprofiel van ibandroninezuur na toediening via een 15 minuten durend infuus was consistent met het bekende veiligheidsprofiel voor langere infusietijden en er werden geen nieuwe bevindingen gedaan met betrekking tot veiligheid die gerelateerd waren aan het gebruik van een infusietijd van 15 minuten.

Een infusietijd van 15 minuten werd niet bestudeerd in kankerpatiënten met een creatinineklaring van <50 ml/min.

Pediatrische patiënten De veiligheid en werkzaamheid van ibandroninezuur bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na een twee uur durende infusie van 2, 4 of 6 mg ibandroninezuur zijn de farmacokinetische parameters evenredig met de dosis.

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

Het bereik van waargenomen klaarblijkelijke halfwaardetijden is breed en afhankelijk van de dosis en assaygevoeligheid, maar de klaarblijkelijke terminale halfwaardetijd ligt in het algemeen tussen de 10 en 60 uur. Vroege plasmaspiegels dalen echter snel, waarbij 10 % van de piekwaarden bereikt worden binnen 3 en 8 uur na respectievelijk intraveneuze of orale toediening. Er werd geen systemische ophoping waargenomen wanneer ibandroninezuur intraveneus eenmaal iedere 4 weken gedurende 48 weken toegediend werd aan patiënten met gemetastaseerde botziekte.

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

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

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Geslacht

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

Ras

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

Patiënten met verminderde nierfunctie

De blootstelling aan ibandroninezuur bij patiënten met een verschillende mate van verminderde nierfunctie is gerelateerd aan de creatinineklaring (CL_{cr}). Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (gemiddeld geschatte CL_{cr} = 21,2 ml/min), steeg de dosis-gecorrigeerde gemiddelde AUC_{0-24h} met 110% vergeleken met gezonde vrijwilligers. In de klinisch farmacologische trial WP18551 steeg na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 6 mg (15 minuten infusie), de gemiddelde AUC₀₋₂₄ met 14% en 86%, respectievelijk bij patiënten met milde (gemiddeld geschatte CL_{cr}=68,1 ml/min) en matig (gemiddeld geschatte CL_{cr}=41,2 ml/min) verminderde nierfunctie vergeleken met gezonde vrijwilligers (gemiddeld geschatte CL_{cr}=120 ml/min). De gemiddelde C_{max} was niet verhoogd bij patiënten met mild verminderde nierfunctie en nam met 12% toe bij patiënten

met een matig verminderde nierfunctie. Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een mild verminderde nierfunctie ($CL_{Cr} \geq 50$ en < 80 ml/min). Bij patiënten met een matig ($CL_{Cr} \geq 30$ en < 50 ml/min) of ernstig verminderde nierfunctie ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) die behandeld worden voor de preventie van voorvallen betreffende het skelet bij borstkanker en botmetastasen, wordt een aanpassing van de dosis aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2)

Er zijn geen farmacokinetische gegevens voor ibandroninezuur bij patiënten die verminderde leverfunctie hebben. De lever speelt geen significante rol in de klaring van ibandroninezuur omdat het niet gemetaboliseerd wordt maar geklaard via uitscheiding via de nieren en door opname in het bot. Daarom zijn dosisaanpassingen niet noodzakelijk bij patiënten met verminderde leverfunctie. Bovendien is het onwaarschijnlijk dat hypoproteïnemie bij ernstige leverziekte leidt tot klinisch significante verhogingen in de vrije plasmaconcentraties aangezien eiwitbinding van ibandroninezuur ongeveer 87 % is bij therapeutische concentraties.

Ouderen (zie rubriek 4.2)

In een multivariantieanalyse werd niet gevonden dat leeftijd een onafhankelijke factor van een van de bestudeerde farmacokinetische parameters is. Omdat de nierfunctie daalt met de leeftijd is dit de enige factor waar rekening mee gehouden moet worden (zie paragraaf verminderde nierfunctie)

Pediatrie patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.1)

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Mutageniteit/ carcinogeniteit

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

Reproductietoxiciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumacetaat-trihydraat
Ijsazijn

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Om eventuele onverenigbaarheden te vermijden, moet ibandroninezuur concentraat voor oplossing voor infusie uitsluitend worden verdund met een isotone oplossing van natriumchloride of van 5 % glucose.

Ibandroninezuur concentraat voor oplossing voor infusie mag niet gemengd worden met calcium-bevattende oplossingen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na verdunning:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik na verdunning in 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing is aangetoond voor 36 uur bij 25 °C en 2 °C - 8 °C .

Uit microbiologisch oogpunt dient de oplossing voor infusie onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de gebruiksbehaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zijn normalerwijze niet langer dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C, tenzij verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

6 ml glazen flacon (type I) met stop van ethyleen-tetrafluorethyleen rubber en aluminium zekering met lavendelkleurige flip-off dop. Het wordt geleverd in verpakkingen à 1 flacon met 2 ml concentraat.

6 ml glazen flacon (type I) met stop van ethyleen-tetrafluorethyleen rubber en aluminium zekering met roze flip-off dop. Het wordt geleverd in verpakkingen à 1, 5 of 10 flacons met 6 ml concentraat.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

EU/1/12/798/001
EU/1/12/798/002
EU/1/12/798/003
EU/1/12/798/004

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum eerste vergunningverlening : 19 november 2012
Datum van laatste verlenging: 18 september 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibandronic Acid Accord 3 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén voorgevulde spuit met 3 ml oplossing bevat 3 mg ibandroninezuur (als natriummonohydraat). Elke ml oplossing bevat 1 mg ibandroninezuur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).
Heldere, kleurloze oplossing.

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 met ibandroninezuur worden behandeld, moeten de bijsluiter en de herinneringskaart krijgen.

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

Patiënten met een verminderde nierfunctie

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 rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie 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.

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 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 hulpstof(fen)
- 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

Gevallen 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 intraveneus wordt toegediend. Wanneer een anafylactische of andere ernstige overgevoeligheids-/allergische reactie plaatsvindt, stop dan onmiddellijk met de injectie en start een geschikte behandeling.

Verminderde nierfunctie

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 hartaandoeningen

Overhydratatie moet worden vermeden bij patiënten die een risico lopen op hartfalen. Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak (ONK) is zeer zelden gemeld in de postmarketing setting bij patiënten die ibandroninezuur krijgen voor kanker (zie rubriek 4.8).

De start van de behandeling of een nieuwe behandelingskuur moet worden uitgesteld bij patiënten met ongenezen laesies in de weke delen van de mond.

Een tandheelkundig onderzoek met preventieve tandheelkunde en een individuele risico-batenalyse wordt aanbevolen vóór de behandeling met ibandroninezuur bij patiënten met bijkomende risicofactoren.

Met de volgende risicofactoren moet rekening worden gehouden wanneer het risico op het ontwikkelen van ONK wordt geevalueerd voor een individuele persoon:

- De potentie van het geneesmiddel dat botresorptie remt (hoger risico voor zeer krachtige verbindingen), de toedieningsweg (hoger risico voor parenterale toediening) en cumulatieve dosis van de botresorptietherapie.
 - Kanker, comorbide condities (bijv. anemie, coagulopathie, infectie), roken
 - Gelijktijdige therapieën: chemotherapie, angiogenese inhibitoren (zie rubriek 4.5), radiotherapie aan de nek en het hoofd, corticosteroiden, chemotherapie, angiogeneseremmers, radiotherapie in het hoofd/halsgebied
- Gebrekkige mondhygiëne, periodontale aandoening, slecht passend kunstgebit, voorgeschiedenis van tandaanandoeningen, invasieve tandheelkundige behandelingen, b.v. 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, pijn of zwelling, het niet genezen van zweren of wondvocht. Tijdens de behandeling mogen invasieve tandheelkundige ingrepen alleen na zorgvuldige overweging uitgevoerd worden en dienen vermeden te worden kort voor of na toediening van ibandroninezuur.

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

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 steroiden 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.

Hulpstoffen met bekend effect

Ibandroninezuur injectie is in wezen ‘natrium-vrij’.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Metabole interacties worden niet waarschijnlijk geacht omdat ibandroninezuur de voornaamste humane hepatische P450 iso-enzymen niet remt en het aangetoond is dat ibandroninezuur het hepatische 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

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

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 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 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-maandelijkse 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. In de meeste gevallen hadden de bijwerkingen niet tot gevolg dat de therapie werd beëindigd.

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

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen		Astma exacerbatie	Overgevoeligheidsreactie	Anafylactische reactie/shock*†
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		hypocalciëmie †		
Oogaandoeningen			Oogontstekingen*†	
Bloedvataandoeningen		Flebitis/tromboflebitis		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Gastritis, Dyspepsie, Diarree, Buikpijn, Misselijkheid, Constipatie			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag		Angioedeem, Gezichts-zwelling / oedeem, Urticaria	Stevens-johnsonsyndroom †, erythema multiforme†, bulleuze dermatitis†
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie, Myalgie, Pijn aan de skeletspieren, Rugpijn	Botpijn	Atypische subtrochanter en femur-schacht-fracturen†	Osteonecrose van de kaak*† Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse)
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 osteonecrose van het kaakbeen werden gerapporteerd, voornamelijk bij kankerpatiënten behandeld met geneesmiddelen die de botresorptie remmen, zoals ibandroninezuur (zie rubriek 4.4). Ook in de postmarketing setting zijn gevallen van ONK gemeld voor ibandroninezuur.

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met ibandroninezuur injectie.

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 ibandroninezuur voorkomt botafbraak 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 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 collageenaafbraak (zoals deoxyrydinoline 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 en hoge botturnover, 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, 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 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 daags 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 ≥ 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 ten minste 5 jaar postmenopauzaal waren en waarvan de BMD van de lumbale wervelkolom -2 tot -5 SD onder het premenopauzale gemiddelde (T-score) lag bij ten minste 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 pediatrische 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 ten minste 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 lijkt geen bekende zure of basische transportsystemen te bevatten, die betrokken zijn bij de uitscheiding van andere werkzame stoffen (zie rubriek 4.5). Daarnaast remt ibandroninezuur niet de voornaamste humane P450-isoenzymen in de lever en induceert het niet het cytochroom P450-systeem in de lever van 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.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Nierklaring van ibandroninezuur bij patiënten met verschillende maten van verminderde nierfunctie is lineair gerelateerd aan de creatinineklaring (CLcr).

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

Personen met een ernstig verminderde nierfunctie (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 ernstig verminderde nierfunctie, 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 een verminderde lever functie (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 verminderde leverfunctie.

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 verminderde nierfunctie).

Pediatrie patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.1)

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

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-maandelijke 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 spermatozoiden 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
IJsazijn
Natriumacetaat-trihydraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Ibandroninezuur oplossing voor injectie 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

Voorgevulde spuit, gemaakt van kleurloos glas met grijze rubberen plunjer en het afsluitdopje bevatten 3 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingen met 1 voorgevulde spuit en 1 injectienaald of 4 voorgevulde spuit en 4 injectienaalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Wanneer het geneesmiddel 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, spuiten 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 spuiten 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

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

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

EU/1/12/798/005
EU/1/12/798/006

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum eerste vergunningverlening: 19 november 2012
Datum van laatste verlenging: 18 september 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu/>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polen

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Ibandronic Acid Accord 2 mg en 6 mg concentraat voor oplossing voor infusie (voor oncologische indicaties)

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

Ibandronic Acid Accord 3 mg oplossing voor injectie (voor osteoporose indicaties)

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**

• **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

• **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat de patiëntenherinneringskaart over osteonecrose van het kaakbeen geïmplementeerd is.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibandronic Acid Accord 2 mg concentraat voor oplossing voor infusie
ibandroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere flacon bevat 2 mg ibandroninezuur (als natriummonohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, natriumacetaat-trihydraat, ijszijn en water voor injecties. Zie de bijsluiters voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Contraat voor oplossing voor infusie
1 flacon (2 mg/2 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Intraveneus gebruik, voor infusie na verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Lees de bijsluiters voor houdbaarheid na verdunning.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/12/798/001

13. BATCHNUMMER

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Ibandronic Acid Accord 2 mg steriel concentraat
ibandroninezuur
IV gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 mg/2 ml

6. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BUITENVERPAKKING**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibandronic Acid Accord 6 mg concentraat voor oplossing voor infusie
ibandroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere flacon bevat 6 mg ibandroninezuur (als natrium monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, natriumacetaat-trihydraat, ijsazijn en water voor injecties. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 flacon (6 mg/6 ml)

5 flacons (6 mg/6 ml)

10 flacons (6 mg/6 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik, voor infusie na verdunning.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Lees de bijsluiter voor houdbaarheid na verdunning.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

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

13. BATCHNUMMER

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Ibandronic Acid Accord 6 mg steriel concentraat
ibandroninezuur
IV. gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6 mg/6 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibandronic Acid Accord 3 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Ibandroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een voorgevulde spuit met 3 ml oplossing bevat 3 mg ibandroninezuur (als natriummonohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, ijszijn, natriumacetaat-trihydraat en water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit + 1 injectienaald
4 voorgevulde spuiten + 4 injectienaalden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Alleen voor intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/12/798/005 1 voorgevulde spuit
EU/1/12/798/006 4 voorgevulde spuiten

13. BATCHNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Ibandronic Acid Accord 3 mg oplossing voor injectie
Ibandroninezuur
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ibandronic Acid Accord 2 mg concentraat voor oplossing voor infusie Ibandronic Acid Accord 6 mg concentraat voor oplossing voor infusie ibandroninezuur

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker, of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ibandronic Acid Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ibandronic Acid Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ibandronic Acid Accord bevat de werkzame stof ibandroninezuur. Dit behoort tot een groep geneesmiddelen die bisfosfonaten worden genoemd.

Ibandronic Acid Accord wordt gebruikt bij volwassenen en is aan u voorgeschreven als u borstkanker heeft die zich heeft uitgezaaid naar uw botten (uitzaaiingen worden ook wel botmetastasen genoemd).

- Het helpt botbreuken (fracturen) te voorkomen.
- Het helpt andere botproblemen, waarbij operatie of radiotherapie noodzakelijk kunnen zijn, te voorkomen.

Ibandronic Acid Accord kan ook worden voorgeschreven als u een verhoogd calciumgehalte in uw bloed hebt vanwege een tumor.

Ibandronic Acid Accord werkt door het remmen van de hoeveelheid calcium die uit uw botten verloren gaat. Dit helpt het zwakker worden van uw botten te stoppen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft lage calciumwaarden in uw bloed of u heeft dit ooit gehad.

U mag dit geneesmiddel niet toegediend krijgen als een van bovenstaande op u van toepassing is. Indien u niet zeker bent, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Ibandronic Acid Accord gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Een bijwerking die osteonecrose van de kaak (ONK) genoemd wordt (dit is botbeschadiging in de kaak), is zeer zelden gemeld na het in de handel brengen van dit middel, bij patiënten die Ibandronic Acid Accord gebruiken voor kanker. ONK kan ook optreden na het stoppen met de behandeling.

Het is belangrijk om de ontwikkeling van ONK te voorkomen, omdat dit een pijnlijke aandoening is die soms moeilijk te behandelen is. Om het risico op ONK te verminderen, moet u voorzorgsmaatregelen nemen:

Voordat u begint met de behandeling, moet u het uw arts/apotheker (medische zorgverlener) vertellen als:

- u problemen hebt met uw mond of tanden, zoals een slecht gebit, een tandvleesaandoening of een tand die getrokken moet worden
- u niet regelmatig gebitscontroles ondergaat of al een tijdje niet op controle bij de tandarts bent geweest
- u rookt (omdat dit het risico op gebitsproblemen kan vergroten)
- u al eerder bent behandeld met een bisfosfonaat (een geneesmiddel om botaandoeningen te behandelen of voorkomen)
- u geneesmiddelen gebruikt die corticosteroiden worden genoemd (zoals prednisolon of dexamethason)
- u kanker hebt.

Uw arts kan u vragen om uw gebit te laten nakijken voordat u start met de behandeling van Ibandronic Acid Accord.

Tijdens de behandeling moet u zorgen voor een goede mondhygiëne (waaronder regelmatig uw tanden poetsen) en regelmatig op controle gaan bij de tandarts. Als u een gebit hebt, moet u zorgen dat het goed past. Als u onder behandeling bent bij de tandarts of een gebitsingreep moet ondergaan (b.v. als er een tand getrokken moet worden), vertel uw arts dan over de gebitsbehandeling en vertel uw tandarts dat u behandeld wordt met Ibandronic Acid Accord.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts en tandarts als u problemen krijgt met uw mond of tanden zoals losse tanden, pijn of zwelling, zweertjes die niet genezen of wondvocht. Dit kunnen namelijk tekenen zijn van osteonecrose van de kaak.

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor andere bisfosfonaten.
- Als u hoge of lage waarden van vitamine D, calcium of andere mineralen heeft.
- Als u nierproblemen heeft.
- Als u problemen heeft met uw hart en uw arts heeft aangeraden uw dagelijkse inname van vloeistoffen te beperken.

Gevallen van ernstige, soms fatale, allergische reacties zijn gemeld bij patiënten die intraveneus behandeld werden met ibandroninezuur.

Als u een van de volgende verschijnselen krijgt, zoals kortademigheid/moeilijkheden met ademen, een strak gevoel in de keel, zwelling van de tong, duizeligheid, een gevoel van bewustzijnsverlies, roodheid of zwelling van het gezicht, uitslag op het lichaam, misselijkheid en overgeven, moet u direct uw arts of verpleegkundige waarschuwen (zie rubriek 4).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Ibandronic Acid Accord mag niet gebruikt worden bij kinderen en tieners jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ibandronic Acid Accord nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is omdat Ibandronic Acid Accord de wijze waarop andere geneesmiddelen werken kan beïnvloeden. Ook kunnen sommige andere geneesmiddelen de wijze waarop Ibandronic Acid Accord werkt beïnvloeden.

In het bijzonder, vertel het uw arts of apotheker indien u een type antibioticum injectie ontvangt die 'aminoglycoside' wordt genoemd, zoals gentamicine. Dit is omdat aminoglycosiden en Ibandronic Acid Accord beide de hoeveelheid calcium in uw bloed kunnen verlagen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Gebruik dan geen Ibandronic Acid Accord. Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U mag rijden en machines bedienen, omdat het te verwachten is dat Ibandronic Acid Accord geen of een verwaarloosbare invloed zal hebben op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen. Neem eerst contact op met uw arts als u een voertuig wilt besturen, machines of gereedschap wilt gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dit betekent dat het in wezen 'natrium-vrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik van dit geneesmiddel

- Ibandronic Acid Accord wordt meestal gegeven door een arts of ander medisch personeel met ervaring met de behandeling van kanker.
- Het wordt gegeven als een infusie in uw ader

Uw arts kan regelmatig bloedtesten uitvoeren terwijl u Ibandronic Acid Accord gebruikt. Dit is om te controleren of u de juiste hoeveelheid van dit geneesmiddel ontvangt.

Hoeveel u moet gebruiken

Uw arts zal uitzoeken hoeveel Ibandronic Acid Accord aan u toegediend zal worden afhankelijk van uw ziekte.

Als u borstkanker heeft die uitgezaaid is naar uw botten, dan is de aanbevolen dosering 6 mg iedere 3-4 weken, als een infusie in uw ader gedurende tenminste 15 minuten.

Als u een verhoogd calciumgehalte in uw bloed heeft vanwege een tumor, dan is de aanbevolen dosering een enkele toediening van 2 mg of 4 mg, afhankelijk van de ernst van uw ziekte. Het geneesmiddel moet worden toegediend als een infusie in uw ader gedurende 2 uur. Een herhaalde dosis kan worden overwogen in het geval er onvoldoende respons is of wanneer uw ziekte opnieuw optreedt.

Uw arts kan uw dosis en duur van de intraveneuze infusie aanpassen indien u nierproblemen heeft.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Raadpleeg onmiddellijk een verpleegkundige of een arts indien u een van de volgende ernstige bijwerkingen ondervindt – u kunt urgente medische behandeling nodig hebben

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 personen)

- aanhoudende oogpijn of oogontsteking
- pijn, zwakte of een onprettig gevoel in uw dij, heup of lies, die u niet eerder had. U heeft mogelijk vroege verschijnselen van een mogelijke, ongebruikelijke breuk van uw dijbeen.

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 personen)

- pijn of pijnlijke plek in de mond of kaak. U heeft mogelijk vroege verschijnselen van ernstige kaakproblemen (necrose (dood botweefsel) in het kaakbot)
- praat met uw arts als u oorpijn, een afscheiding uit uw oor en/of een oorontsteking krijgt. Dit kunnen tekenen zijn van botbeschadiging in uw oor.
- jeuk, zwelling van uw gezicht, lippen, tong en keel met ademhalingsmoeilijkheden. U kunt een ernstige, mogelijk levensbedreigende, allergische reactie hebben op het geneesmiddel (zie rubriek 2).
- ernstige huidreacties

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- astma-aanval

Andere mogelijke bijwerkingen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen)

- griepachtige verschijnselen, waaronder koorts, beven en rillen, zich ongemakkelijk voelen, vermoeidheid, botpijn en pijnlijke spieren en gewrichten. Deze verschijnselen verdwijnen doorgaans binnen enkele uren of dagen. Vertel het een verpleegkundige of arts indien de bijwerkingen hinderlijk worden of langer dan een paar dagen aanhouden
- stijging van de lichaamstemperatuur
- maag- of buikpijn, indigestie, misselijkheid, overgeven of diarree (dunne ontlasting)
- lage calcium- of fosfaatgehalten in uw bloed
- veranderingen in resultaten van uw bloedtesten, zoals Gamma GT of creatinine
- een hartritme probleem dat 'bundeltakblok' wordt genoemd
- pijn in uw botten of spieren
- hoofdpijn, duizelig voelen, zwak voelen
- dorstig gevoel, zere keel, verandering in smaakervaring
- gezwollen benen of voeten
- gewrichtspijn, gewrichtsontsteking, of andere gewrichtsproblemen
- problemen met uw bijnier
- kneuzingen
- infecties
- een probleem met uw ogen dat 'cataract' of 'staar' wordt genoemd
- huidproblemen
- tandproblemen

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 personen)

- beven of rillen
- uw lichaamstemperatuur wordt te laag (hypothermie)
- een aandoening die de bloedvaten in uw hersenen beïnvloedt, 'cerebrovasculaire aandoening' genaamd (beroerte of hersenbloeding)
- problemen met hart- en bloedsomloop (waaronder hartkloppingen, hartaanval, hypertensie (hoge bloeddruk) en spataderen)
- veranderingen in uw bloedcellen (anemie)
- een hoog gehalte alkalische fosfatase in uw bloed
- vochtophoping en zwelling (lymfoedeem)
- vocht in uw longen
- maagproblemen zoals buikgriep (gastro-enteritis) of ontsteking van het maagslijmvlies (gastritis)
- galstenen

- niet kunnen urineren, blaasontsteking (cystitis)
- migraine
- zenuwpijn, beschadigde zenuwwortel
- doofheid
- verhoogde gevoeligheid voor geluid, smaak, aanraking of veranderingen in reuk
- moeite met slikken
- mondzweren, gezwollen lippen (cheilitis), spruw
- jeuk of tintelende huid om uw mond
- pijn in het bekken, afscheiding, jeuk of pijn in de vagina
- een huidangroei, goedaardig huidneoplasme genaamd
- geheugenverlies
- problemen met slapen, angstig voelen, emotionele instabiliteit of stemmingsveranderingen
- huiduitslag
- haarverlies
- verwonding of pijn op de injectieplaats
- gewichtsverlies
- niercyste (met vocht gevulde holte in de nieren)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik na verdunning in 0,9% natriumchloride of 5% glucoseoplossing is aangetoond voor 36 uur bij 25 °C en 2-8°C.

Uit microbiologisch oogpunt dient de oplossing voor infusie onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de gebruiksbewaartijden en –omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zijn normalerwijze niet langer dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C, tenzij verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Gebruik dit middel niet als u merkt dat de oplossing niet helder is of deeltjes bevat.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ibandroninezuur.

Ibandronic Acid Accord 2 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Eén flacon met 2 ml van een concentraat voor oplossing voor infusie bevat 2 mg ibandroninezuur (als 2,25 mg ibandronine natrium monohydraat).

Ibandronic Acid Accord 6 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Eén flacon met 6 ml van een concentraat voor oplossing voor infusie bevat 6 mg ibandroninezuur (als 6,75 mg ibandronine natrium monohydraat).

- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, natriumacetaat-trihydraat, ijszijn en water voor injecties.

Hoe ziet Ibandronic Acid Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ibandronic Acid Accord is een concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat). Kleurloze, heldere oplossing.

Het wordt geleverd in glazen flacons (type I) met rubber stop en aluminium flip-off dop.

Ibandronic Acid Accord 2 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Elke flacon bevat 2 ml concentraat. Elke doos bevat 1 flacon.

Ibandronic Acid Accord 6 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Elke flacon bevat 6 ml concentraat. Het wordt geleverd als verpakkingen à 1, 5 of 10 flacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spanje

Fabrikant

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomińska 50,95-200 Pabianice, Polen

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Nederland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Dosering: Preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen

De aanbevolen dosis voor preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen is 6 mg intraveneus gegeven elke 3-4 weken. De dosis moet gedurende minstens 15 minuten via een infuus worden toegediend.

Patiënten met verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een mild verminderde nierfunctie (CLCr \geq 50 en $<$ 80 ml/min). Bij patiënten met een matige (CLCr \geq 30 en $<$ 50 ml/min) of ernstig verminderde nierfunctie (CLCr $<$ 30 ml/min) die behandeld worden voor de preventie van voorvallen betreffende het skelet bij borstkanker en botmetastasen, moeten de volgende doseringsaanbevelingen worden gevolgd:

Creatinineklaring (ml/min)	Dosis	Infusievolume ¹ en infusietijd ²
\geq 50 CLCr $<$ 80	6 mg (6 ml concentraat voor oplossing voor infusie)	100 ml gedurende 15 minuten
\geq 30 CLCr $<$ 50	4 mg (4 ml concentraat voor oplossing voor infusie)	500 ml gedurende 1 uur
$<$ 30	2 mg (2 ml concentraat voor oplossing voor infusie)	500 ml gedurende 1 uur

¹ 0,9% natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing

² Toediening iedere 3 tot 4 weken

Een infusietijd van 15 minuten werd niet onderzocht bij kankerpatiënten met een CLCr $<$ 50 ml/min.

Dosering: Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie

Ibandronic Acid Accord wordt over het algemeen toegediend in een ziekenhuisomgeving. De dosis wordt door de arts bepaald met inachtneming van de volgende factoren.

Voorafgaand aan behandeling met Ibandronic Acid Accord moet de patiënt voldoende gerehydrateerd worden met 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride. Zowel de ernst van de hypercalciëmie als het type tumor moeten worden overwogen. Bij de meeste patiënten met ernstige hypercalciëmie (voor albumine-gecorrigeerd serumcalcium* \geq 3 mmol/l of \geq 12 mg/dl) zal 4 mg als enkele dosering voldoende zijn. Bij patiënten met een matige hypercalciëmie (voor albumine-gecorrigeerd serumcalcium $<$ 3 mmol/l of $<$ 12 mg/dl) is 2 mg een effectieve dosering. De hoogste dosis gebruikt in klinische studies was 6 mg, maar deze dosis heeft geen toegevoegde waarde qua werkzaamheid.

* NB:albumine-gecorrigeerd serumcalcium-concentraties worden als volgt berekend:

albumine-gecorrigeerd serumcalcium (mmol/l)	=	serumcalcium (mmol/l) - [0.02 x albumine (g/l)] + 0.8
of		
albumine-gecorrigeerd serumcalcium (mg/dl)	=	serumcalcium (mg/dl) + 0.8 x [4 - albumine (g/dl)]
Voor het omrekenen van albumine-gecorrigeerd serumcalcium van mmol/l naar mg/dl dient men het met 4 te vermenigvuldigen.		

In de meeste gevallen kan een verhoogde serumcalciumspiegel teruggebracht worden naar de normale waarde binnen 7 dagen. De mediane tijd tot terugval (opnieuw stijgen van voor albumine-gecorrigeerd serumcalciumspiegel tot boven 3 mmol/l) was 18-19 dagen voor de 2 mg en 4 mg doses. De mediane tijd tot terugval was 26 dagen bij een dosis van 6 mg.

Dosering en wijze van toediening

Ibandronic Acid Accord concentraat voor oplossing voor infusie moet worden toegediend als een intraveneuze infusie.

Voor dit doel wordt de inhoud van de flacon als volgt gebruikt:

- Preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen – toegevoegd aan 100 ml isotone natriumchlorideoplossing of 100 ml 5% dextrose-oplossing en toegediend via een infuus gedurende minstens 15 minuten. Zie ook bovenstaande doseringsrubriek voor patiënten met verminderde nierfunctie.
- Behandeling van tumor-geïnduceerde hypercalciëmie – toegevoegd aan 500 ml isotone natriumchlorideoplossing of 500 mg 5% dextroseoplossing en toegediend via een infuus gedurende 2 uur.

Let op:

Om mogelijke onverenigbaarheden te voorkomen, moet Ibandronic Acid Accord concentraat voor oplossing voor infusie alleen gemengd worden met isotone natriumchlorideoplossing of met 5% glucoseoplossing. Calcium-bevattende oplossingen mogen niet gemengd worden met Ibandronic Acid Accord concentraat voor oplossing voor infusie.

Verdunde oplossingen zijn voor eenmalig gebruik. Alleen heldere oplossingen zonder deeltje mogen worden gebruikt.

Het wordt aanbevolen om het product onmiddellijk na verdunning te gebruiken (zie punt 5 van deze bijsluiter “Hoe bewaart u dit middel?”).

Ibandronic Acid Accord moet als intraveneus infuus worden toegediend.

Er moet voorzichtigheid betracht worden om Ibandronic Acid Accord niet intra-arterieel of paraveneus toe te dienen omdat dit tot weefselschade kan leiden.

Frequentie van toediening

Voor de behandeling van tumor-geïnduceerde hypercalciëmie wordt Ibandronic Acid Accord concentraat voor oplossing voor infusie meestal als eenmalige infusie toegediend.

Voor de preventie van voorvallen betreffende het skelet bij patiënten met borstkanker en botmetastasen wordt de Ibandronic Acid Accord infusie herhaald met tussenpozen van 3-4 weken.

Duur van de behandeling

Een beperkt aantal patiënten (50 patiënten) kreeg een tweede infusie toegediend voor hypercalciëmie. Herhaalde behandeling kan overwogen worden bij terugkerende hypercalciëmie of onvoldoende werkzaamheid.

Bij patiënten met borstkanker en botmetastasen moet Ibandronic Acid Accord infusie elke 3-4 weken worden toegediend. In klinische studies is de behandeling voortgezet tot 96 weken.

Overdosering

Tot nu toe is er geen ervaring met acute vergiftiging door Ibandronic Acid Accord concentraat voor oplossing voor infusie. Aangezien zowel de nier als de lever doelwitorganen bleken te zijn voor toxiciteit in preklinische studies met hoge doseringen, moeten zowel de nier- als leverfunctie gecontroleerd worden.

Klinisch relevante hypocalciëmie (zeer lage serumcalciumwaarden) moet worden gecorrigeerd door intraveneuze toediening van calciumgluonaat.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Ibandronic acid Accord 3 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit Ibandroninezuur

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ibandronic acid Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ibandronic acid Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ibandronic acid Accord behoort tot de groep van geneesmiddelen die bisfosfonaten worden genoemd. Het bevat het werkzame bestanddeel ibandroninezuur.

Ibandronic acid Accord kan botverlies tegengaan door het voorkomen van verdere botafbraak en het verhogen van de botmassa bij de meeste vrouwen die het middel innemen, hoewel zij het verschil niet zullen kunnen zien of voelen. Ibandronic acid Accord kan het risico op botbreuken (fracturen) verminderen. Een vermindering van wervelfracturen is aangetoond, maar niet van heupfracturen.

Ibandronic acid Accord is aan u voorgeschreven om postmenopauzale osteoporose te behandelen omdat u een verhoogd risico op fracturen heeft. Osteoporose is het dunner en brozer worden van de botten. Dit komt vaak voor bij vrouwen na de menopauze (overgang). Tijdens de menopauze stoppen de eierstokken van een vrouw met het aanmaken van het vrouwelijke hormoon oestrogeen. Dit hormoon helpt om het skelet van de vrouw gezond te houden.

Hoe eerder een vrouw in de menopauze komt, des te groter is haar kans op fracturen als gevolg van osteoporose.

Andere factoren die het risico op osteoporose kunnen verhogen, zijn:

- niet genoeg calcium en vitamine D in het dieet
- roken of overmatig alcoholgebruik
- niet voldoende wandelen of andere oefeningen die uw botten belasten
- een familiegeschiedenis van osteoporose

Een gezonde levensstijl zal ook helpen om zoveel mogelijk voordeel van uw behandeling te hebben. Dit omvat:

- het eten van een uitgebalanceerd dieet, rijk aan calcium en vitamine D
- wandelen of het doen van andere oefeningen die de botten belasten
- niet roken en niet teveel alcohol drinken

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Als u een laag calciumgehalte in het bloed heeft of dit in het verleden heeft gehad. Overleg in dat geval met uw arts.
- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Een bijwerking die osteonecrose van de kaak (ONK) genoemd wordt (dit is botbeschadiging in de kaak), is zeer zelden gemeld na het in de handel brengen van dit middel, bij patiënten die Ibandronic Acid Accord gebruiken voor kanker. ONK kan ook optreden na het stoppen met de behandeling.

Het is belangrijk om de ontwikkeling van ONK te voorkomen, omdat dit een pijnlijke aandoening is die soms moeilijk te behandelen is. Om het risico op ONK te verminderen, moet u voorzorgsmaatregelen nemen:

Voordat u begint met de behandeling, moet u het uw arts/apotheker (medische zorgverlener) vertellen als:

- u problemen hebt met uw mond of tanden, zoals een slecht gebit, een tandvleesaandoening of een tand die getrokken moet worden
- u niet regelmatig gebitscontroles ondergaat of al een tijdje niet op controle bij de tandarts bent geweest
- u rookt (omdat dit het risico op gebitsproblemen kan vergroten)
- u al eerder bent behandeld met een bisfosfonaat (een geneesmiddel om botaandoeningen te behandelen of voorkomen)
- u geneesmiddelen gebruikt die corticosteroïden worden genoemd (zoals prednisolon of dexamethason)
- u kanker hebt.

Uw arts kan u vragen om uw gebit te laten nakijken voordat u start met de behandeling van Ibandronic Acid Accord.

Tijdens de behandeling moet u zorgen voor een goede mondhygiëne (waaronder regelmatig uw tanden poetsen) en regelmatig op controle gaan bij de tandarts. Als u een gebit hebt, moet u zorgen dat het goed past. Als u onder behandeling bent bij de tandarts of een gebitsingreep moet ondergaan (b.v. als er een tand getrokken moet worden), vertel uw arts dan over de gebitsbehandeling en vertel uw tandarts dat u behandeld wordt met Ibandronic Acid Accord.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts en tandarts als u problemen krijgt met uw mond of tanden zoals losse tanden, pijn of zwelling, zweertjes die niet genezen of wondvocht. Dit kunnen namelijk tekenen zijn van osteonecrose van de kaak.

Sommige patiënten moeten extra voorzichtig zijn wanneer zij Ibandronic acid Accord gebruiken.

Raadpleeg uw arts voordat u Ibandronic acid Accord krijgt toegediend:

- Wanneer u problemen met de nieren heeft of heeft gehad, lijdt aan nierfalen of ooit gedialyseerd bent of wanneer u een andere ziekte heeft die invloed heeft op uw nieren.
- Wanneer u een stoornis heeft van de mineraal stofwisseling (zoals vitamine D gebrek).
- U dient aanvullende calcium en vitamine D supplementen te gebruiken wanneer u Ibandronic acid Accord gebruikt. Wanneer dit voor u niet mogelijk is, dan moet u dit uw arts vertellen.
- Als u hartproblemen heeft en de arts heeft u aangeraden uw dagelijkse inname van vloeistoffen te beperken.

Gevallen van ernstige, soms fatale, allergische reacties zijn gemeld bij patiënten die intraveneus behandeld werden met ibandroninezuur.

Als u een van de volgende verschijnselen krijgt, zoals kortademigheid/moeilijkheden met ademen, een strak gevoel in de keel, zwelling van de tong, duizeligheid, een gevoel van bewustzijnsverlies, roodheid of zwelling van het gezicht, uitslag op het lichaam, misselijkheid en overgeven, moet u direct uw arts of verpleegkundige waarschuwen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Ibandronic acid Accord moet niet worden gebruikt bij kinderen of adolescenten onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ibandronic acid Accord nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Ibandronic acid Accord is alleen bestemd voor gebruik door postmenopauzale vrouwen en mag niet gebruikt worden door vrouwen die nog zwanger kunnen worden.

Gebruik Ibandronic acid Accord niet wanneer u zwanger bent of borstvoeding geeft. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U mag rijden en machines bedienen, omdat het te verwachten is dat Ibandronic acid Accord geen of een verwaarloosbare invloed zal hebben op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen.

Ibandronic acid Accord bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis (3 ml), d.w.z. dat het in wezen 'natrium-vrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De aanbevolen dosering van Ibandronic acid Accord als intraveneuze injectie is 3 mg (1 voorgevulde spuit) eenmaal per 3 maanden.

De injectie dient in de ader toegediend te worden door een arts of daartoe bevoegde verpleegkundige. U mag de injectie niet bij uzelf toedienen.

De oplossing voor injectie mag alleen in een ader worden toegediend, en niet op een andere plek in het lichaam.

Ibandronic acid Accord blijven gebruiken

Om zo veel mogelijk baat te hebben bij de behandeling, is het belangrijk dat u de injecties iedere 3 maanden toegediend blijft krijgen, zolang uw arts het u voorschrijft. Ibandronic acid Accord kan osteoporose alleen behandelen zolang u het gebruikt, ondanks dat u geen verschil zal zien of voelen. Nadat u 5 jaar Ibandronic acid Accord heeft gebruikt, overleg dan met uw arts of het nodig is om Ibandronic acid Accord te blijven gebruiken.

U dient aanvullende calcium en vitamine D producten te gebruiken, zoals geadviseerd door uw arts.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Het is mogelijk dat de hoeveelheid calcium, fosfor of magnesium in uw bloed te laag wordt. Indien het nodig is, zal uw arts dit corrigeren door u een injectie te geven met deze mineralen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

U dient zo spoedig mogelijk een afspraak te maken voor een nieuwe injectie. Ga vervolgens vanaf de datum van deze laatste injectie verder met het ontvangen van de injecties iedere 3 maanden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elke geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem direct contact op met een arts of verpleegkundige wanneer u last krijgt van de volgende bijwerkingen - mogelijk heeft u met spoed medische behandeling nodig:

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 personen):

- jeuk, zwelling van uw gezicht, lippen, tong en keel, met moeilijkheden bij het ademen
- aanhoudende oogpijn en oogontsteking (indien langdurig)
- pijn, zwakte of een onprettig gevoel in uw dij, heup of lies, die u niet eerder had. U heeft mogelijk vroege verschijnselen van een mogelijke, ongebruikelijke breuk van uw dijbeen.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 personen):

- pijn of pijnlijke plek in de mond of kaak. U heeft mogelijk vroege verschijnselen van ernstige kaakproblemen (necrose (dood botweefsel) in het kaakbot).
- praat met uw arts als u oorpijn, een afscheiding uit uw oor en/of een oorontsteking krijgt. Dit kunnen tekenen zijn van botbeschadiging in uw oor.
- ernstige, mogelijk levensbedreigende, allergische reactie (zie rubriek 2)
- ernstige huidreacties

Andere mogelijke bijwerkingen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen):

- hoofdpijn
- maagpijn (zoals maagontsteking) of buikpijn, problemen met de spijsvertering, misselijkheid, diarree (dunne ontlasting) of verstopping
- pijn in uw spieren, gewrichten of rug
- zich vermoeid en uitgeput voelen
- griepachtige verschijnselen waaronder koorts, trillen en rillingen, zich ongemakkelijk voelen, botpijn en pijnlijke spieren en gewrichten. Vertel het een verpleegkundige of arts indien u last krijgt van bijwerkingen of deze bijwerkingen langer dan een paar dagen aanhouden.
- huiduitslag

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 personen):

- ontsteking van een ader
- pijn of letsel op de injectieplaats
- botpijn
- zich zwak voelen
- astma-aanvallen
- symptomen van lage calciumspiegels in het bloed (hypocalciëmie), waaronder spierkrampen of -spasmen en/of tintelingen in de vingers of rond de mond.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 personen):

- netelroos

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden

via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Diegene die de injectie toedient, dient een eventuele ongebruikte oplossing weg te gooien en de gebruikte spuit en injectienaald in een daarvoor geschikte afvalcontainer te stoppen.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Een voorgevulde spuit van 3 ml bevat 3 mg ibandroninezuur (als natriummonohydraat). Elke ml oplossing bevat 1 mg ibandroninezuur..
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, azijnzuur, natriumacetaattrihydraat en water voor injecties

Hoe ziet Ibandronic acid Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ibandronic acid Accord 3 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuiten is een heldere, kleurloze oplossing. Elke voorgevulde spuit bevat 3 ml oplossing. Ibandronic acid Accord is beschikbaar in verpakkingen met 1 voorgevulde spuit en 1 injectienaald of met 4 voorgevulde spuiten en 4 injectienaalden.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polen

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Zie de samenvatting van de productkenmerken voor meer informatie.

Toediening van Ibandronic acid Accord 3 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Ibandronic acid Accord 3 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit dient intraveneus geïnjecteerd te worden in 15-30 seconden.

De oplossing is irriterend, daarom is het belangrijk dat de oplossing enkel en alleen intraveneus toegediend wordt. Indien er onbedoeld geïnjecteerd wordt in het weefsel rondom de ader, zal de patiënt mogelijk op de plaats van toediening lokale irritatie, pijn en ontsteking ontwikkelen.

Ibandronic acid Accord 3 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit **mag niet** gemengd worden met calciumhoudende oplossingen (zoals Ringer-lactaat-oplossing, calcium heparine) of andere geneesmiddelen die intraveneus toegediend worden. Wanneer Ibandronic acid Accord toegediend wordt via een bestaande intraveneuze infusielijn, dan dient het intraveneuze infusaat beperkt te worden tot een isotone zoutoplossing of 50 mg/ml (5 %) glucose-oplossing.

Vergeten dosering

Indien een dosis vergeten is, dient de injectie zo snel mogelijk toegediend te worden. Vervolgens dienen de injecties vanaf de datum van de laatste injectie om de drie maanden toegediend te worden.

Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering met Ibandronic acid Accord injectie.

Gebaseerd op de beschikbare kennis over deze groep geneesmiddelen, kan intraveneuze overdosering resulteren in hypocalciëmie, hypofosfatemie en hypomagnesiëmie, wat paresthesiën kan veroorzaken. In ernstige gevallen kan intraveneuze infusie van gepaste hoeveelheden calciumgluconaat, kalium- of natriumfosfaat en magnesiumsulfaat nodig zijn.

Algemeen advies

Ibandronic acid Accord 3 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit kan, zoals andere intraveneus toegediende bisfosfonaten, een tijdelijke daling van de serumcalciumwaarden veroorzaken.

Hypocalciëmie en andere stoornissen in bot- en mineraalmetabolisme dienen te worden beoordeeld en effectief behandeld te worden alvorens te starten met Ibandronic acid Accord injectietherapie. Adequate inname van calcium en vitamine D is belangrijk voor alle patiënten. Alle patiënten dienen calcium en vitamine D supplementen te ontvangen.

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.

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