BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibandroninezuur Teva 50 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, biconvexe, capsulevormige filmomhulde tabletten, bedrukt met “50” aan de ene zijde en blanco aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ibandroninezuur Teva is geïndiceerd bij volwassenen voor de preventie van skeletaandoeningen (door ziekte veroorzaakte fracturen, botcomplicaties waarvoor radiotherapie of chirurgie nodig is) bij patiënten met borstkanker en botmetastasen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Speciale populaties
Verminderde leverfunctie
Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2)

Verminderde nierfunctie
Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een milde nierfunctiestoornis (CLcr ≥50 en <80 ml/min).

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (CLcr ≥30 en <50 ml/min) wordt aanbevolen om de dosis aan te passen naar één 50 mg filmomhulde tablet om de dag (zie rubriek 5.2).

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

Oudere patiënten (> 65 jaar)
Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Ibandroninezuur Teva 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 oraal gebruik.

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

- De tabletten dienen in zijn geheel met een vol glas water (180 tot 240 ml) doorgeslikt te worden terwijl de patiënt rechtop zit of staat.

- Na de inname van Ibandroninezuur Teva mogen patiënten gedurende 60 minuten niet gaan liggen.

- Patiënten mogen niet op de tablet kauwen of zuigen en mogen de tablet niet fijnmalen vanwege mogelijke oropharynx ulceratie.

- Water is de enige drank die met Ibandroninezuur Teva genomen mag worden.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

Artsen dienen alert te zijn op tekenen en symptomen die een mogelijke slokdarmreactie aanduiden en

patiënten dienen dan geïnstrueerd te worden om te stoppen met Ibandroninezuur Teva en medische hulp te zoeken indien zij dysfagie, odynofagie, retrosternale pijn of nieuw of erger wordend brandend maagzuur ontwikkelen.

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

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

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

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

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

Met de volgende risicofactoren moet rekening gehouden worden wanneer het risico op het ontwikkelen van ONJ wordt geëvalueerd voor een patiënt:
- De potentie van het geneesmiddel om de botresorptie te remmen (hoger risico voor zeer krachtige middelen), de toedieningsweg (hoger risico voor parenterale toediening) en cumulatieve dosis van het middel tegen botresorptie
- Kanker, comorbiditeiten (bijv. bloedarmoede, stollingsstoornissen, infectie), roken
- Gelijktijdige behandelingen: corticosteroïden, chemotherapie, angiogeneseremmers, radiotherapie aan hoofd en nek
- Gebrekkige mondhygiëne, periodontale aandoening, slecht passend kunstgebit, geschiedenis van gebitsaandoeningen, invasieve tandheelkundige ingrepen (bijv. tandextracties).

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

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

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

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

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

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

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

Nierfunctie
Klinische studies hebben geen bewijs aangetoond voor verslechtering van de nierfunctie bij langdurige Ibandroninezuur Teva-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 Teva.

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

Hulpstof(fen)
Natrium
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Interacties met andere geneesmiddelen
Metabole interacties worden niet waarschijnlijk geacht, omdat ibandroninezuur de voornaamste humane hepatische P450 isoenzymen niet remt en het is aangetoond dat het het levercytochroom P450

systeem bij ratten niet induceert (zie rubriek 5.2). Ibandroninezuur wordt alleen geëlimineerd door renale secretie en ondergaat geen bio-transformatie.

H2-antagonisten en andere geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen
Bij gezonde mannelijke vrijwilligers en bij postmenopauzale vrouwen veroorzaakte intraveneus ranitidine een verhoging van de biologische beschikbaarheid van ibandroninezuur met ongeveer 20% (wat de normale variatie van de biologische beschikbaarheid van ibandroninezuur is) waarschijnlijk als gevolg van een verminderde maagactiviteit. Er is echter geen dosisaanpassing vereist wanneer Ibandroninezuur Teva wordt toegediend met H_2-antagonisten of andere geneesmiddelen die de maag pH verhogen.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

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

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 Teva geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

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

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie. Frequentiecategorieën zijn gedefinieerd als zeer vaak (≥1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 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 gemeld zijn voor oraal toegediend Ibandroninezuur

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Anemie			
Immuun-systeem-aandoeningen					Overgevoelig-heid†, broncho-spasme†, angio-oedeem†, anafylactische reactie/shock†*	Astma-exacerbatie
Voedings- en stofwisselings-stoornisssen		Hypo-calciëmie*				
Zenuwstelsel-aandoeningen			Paresthesie, dysgeusie (smaak-verstoring)			
Oog-aandoeningen				Oogont-steking†*		
Maagdarmstel-sel-aandoeningen		Oesofagitis, buikpijn, dyspepsie, misselijkheid	Bloeding, duodenale zweer, gastritis, dysfagie, droge mond			
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Pruritus		Stevens-johnson-syndroom†, erythema multiforme†, bulleuze dermatitis†	
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen				Atypische sub-trochantere en femur-schacht-fracturen†	Osteo-necrose van de kaak†*, osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de	Atypische fracturen van andere lange botten dan het dijbeen

					bisfosfonaat-klasse)†	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Azotemie (uremie)			
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen		Asthenie	Pijn op de borst, influenza-achtige ziekte, malaise, pijn			
Onderzoeken			Parathyroïd hormoon in het bloed verhoogd			

* Zie hieronder voor nadere informatie
† Waargenomen bij postmarketing ervaringen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypocalciëmie
Een vermindering van de renale calciumuitscheiding kan samengaan met een daling in het serum-fosfaatgehalte, die geen therapeutische maatregelen behoeft. Het serum-calciumgehalte kan dalen tot hypocalciëmische waarden.

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

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

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

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 Teva. Orale overdosering kan echter resulteren in voorvallen in het bovenste maagdarmkanaal, zoals maagklachten, brandend maagzuur, oesophagitis, gastritis of een maagzweer.

Melk en antacida dienen gegeven te worden om Ibandroninezuur Teva te binden. Vanwege het risico van slokdarmirritatie, mag braken niet opgewekt te worden en de patiënt dient volledig rechtop te blijven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Ibandroninezuur behoort tot de groep van de 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 ^{45}Ca kinetische studies en door het vrijkomen van radio-actieve tetracycline, die tevoren in het skelet was geïncorporeerd.

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

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

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

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

Primaire werkzaamheid eindpunten
Het primaire eindpunt van de studie was de Skelet Morbiditeits Periode Ratio (SMPR). Dit was een samengesteld eindpunt dat de volgende skeletgerelateerde voorvallen (SRE) als subcomponenten had:

- radiotherapie op het bot voor behandeling van fracturen/ dreigende fracturen,
- chirurgie van het bot voor behandeling van fracturen,
- wervelfracturen,
- niet-wervelfracturen.

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

Tabel 2 Werkzaamheidsresultaten (Borstkankerpatiënten met gemetastaseerde botziekte)

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

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

Tabel 3 Secundaire werkzaamheidsresultaten (borstkankerpatiënten met gemetastaseerde botziekte)

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

* Gemiddelde verandering vanaf baseline tot de laatste bepaling
** Mediane verandering vanaf baseline tot de laatste bepaling

Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2)
De veiligheid en werkzaamheid van Ibandroninezuur Teva bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

De biologische beschikbaarheid was met ongeveer 75% afgenomen wanneer ibandroninezuur tabletten ongeveer 2 uur na een standaardmaaltijd werden toegediend. Daarom wordt het aanbevolen dat de

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

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

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

Eliminatie
Het geabsorbeerde deel van ibandroninezuur wordt uit de circulatie verwijderd via botabsorptie (geschat op 40-50%) en het overige wordt onveranderd uitgescheiden via de nieren. Het niet geabsorbeerde deel van ibandroninezuur wordt via de feces onveranderd uitgescheiden.

Het bereik van waargenomen klaarblijkelijke halfwaardetijden is breed en afhankelijk van de dosis en assaygevoeligheid, maar de klaarblijkelijke terminale halfwaardetijd ligt in het algemeen tussen de 10 en 60 uur. Vroege plasmaspiegels dalen echter snel, waarbij 10% van de piekwaarden bereikt worden binnen 3 en 8 uur na respectievelijk intraveneuze of orale toediening.

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

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

<u>Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen</u>

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

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

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

Patiënten met gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.2)
Er zijn geen farmacokinetische gegevens voor ibandroninezuur bij patiënten die een leverfunctiestoornis hebben. De lever speelt geen significante rol in de klaring van ibandroninezuur

aangezien het niet gemetaboliseerd wordt maar geklaard door renale uitscheiding en door opname in het bot. Daarom is dosisaanpassing niet noodzakelijk bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Bovendien is het onwaarschijnlijk dat hypoproteïnemie bij ernstige leverziekte leidt tot klinisch significante toenames in de vrije plasmaconcentratie, aangezien de eiwitbinding van ibandroninezuur ongeveer 87% is bij therapeutische concentraties.

Ouderen (zie rubriek 4.2)
In een multivariantieanalyse werd gevonden dat leeftijd geen onafhankelijke factor is van de bestudeerde farmacokinetische parameters. Aangezien de nierfunctie afneemt met de leeftijd is dit de enige factor die in overweging dient te worden genomen. (zie paragraaf verminderde nierfunctie).

Pediatrische patiënten (zie rubrieken 4.2 en 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 carcinogeen potentieel waargenomen. Testen voor genotoxiciteit onthulden geen bewijs voor genetische activiteit voor ibandroninezuur.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Microkristallijne cellulose
Povidon K-30
Crospovidon (type A)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Stearinezuur

Tabletomhulling:
Opadry wit YS-1-7003
Titaandioxide (E 171)
Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aclar/PVC-aluminium blisters in kartonnen doosjes met 28 of 84 tabletten.

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. In het milieu terechtkomen van geneesmiddelen moet worden geminimaliseerd.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/10/642/001	28 filmomhulde tabletten in PVC/Aclar/PVC – Aluminium blisterverpakking in kartonnen doos
EU/1/10/642/002	84 filmomhulde tabletten in PVC/Aclar/PVC – Aluminium blisterverpakking in kartonnen doos

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 september 2010
Datum van laatste verlenging: 25 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1 december 2014

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibandroninezuur Teva 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg ibandroninezuur (als natrium monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, biconvexe, capsulevormige filmomhulde tabletten, bedrukt met “I150” aan de ene zijde en blanco aan de andere zijde.

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 wervelfracturen is aangetoond; de werkzaamheid bij femurhalsfracturen is niet vastgesteld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Indien een dosis vergeten is, dient de patiënt geïnstrueerd te worden om 1 tablet Ibandroninezuur Teva 150 mg in te nemen de ochtend nadat de vergeten dosis werd herinnerd, tenzij de periode tot de volgende geplande dosis 7 dagen of minder is. Patiënten dienen vervolgens hun dosis eens per maand in te nemen op de oorspronkelijk geplande datum. Indien de periode tot de volgende geplande dosis 7 dagen of minder is, dienen patiënten te wachten tot hun volgende dosis en dienen ze vanaf dan 1 tablet per maand in te nemen zoals oorspronkelijk gepland. Patiënten mogen geen 2 tabletten in dezelfde week innemen.

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

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 Teva voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

Speciale populaties
Verminderde nierfunctie
Ibandroninezuur Teva wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring lager dan

30 ml/min vanwege de beperkte klinische ervaring (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie waarbij de creatinineklaring groter of gelijk is aan 30 ml/min.

Verminderde leverfunctie
Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten (> 65 jaar)
Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2)

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

Wijze van toediening:
Voor oraal gebruik.

- De tabletten dienen in hun geheel met een glas water (180 tot 240 ml) te worden ingenomen terwijl de patiënt rechtop zit of staat. Er mag geen water worden gebruikt met een hoge concentratie calcium. Als er een vermoeden is van een eventuele hoge calciumconcentratie in het leidingwater (hard water), wordt het aangeraden om gebotteld water te gebruiken met een lage concentratie mineralen.
- Na de inname van Ibandroninezuur Teva mogen patiënten gedurende 1 uur niet gaan liggen.
- Water is de enige vloeistof waarmee Ibandroninezuur Teva ingenomen mag worden.
- Patiënten mogen niet op de tablet kauwen of zuigen vanwege mogelijke orofaryngeale ulceratie.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Gastro-intestinale irritaties
Oraal toegediende bisfosfonaten kunnen lokale irritatie van de bovenste gastro-intestinale mucosa veroorzaken. Vanwege deze mogelijke irriterende effecten en het potentieel voor verslechtering van de onderliggende ziekte, dient Ibandroninezuur Teva met voorzichtigheid toegediend te worden aan patiënten met actieve aandoeningen van de bovenste gastro-intestinale tractus (bijv. vastgestelde barrettslokdarm, dysfagie, andere aandoeningen van de slokdarm, gastritis, duodenitis of zweren). Bijwerkingen zoals oesofagitis, zweren van de slokdarm en oesofageale erosies, die in sommige gevallen ernstig waren en leidden tot ziekenhuisopname, zelden met bloeding of gevolgd door slokdarmvernauwing of -perforatie, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met orale bisfosfonaten. Het risico op ernstige oesofageale bijwerkingen lijkt groter te zijn bij patiënten die zich niet houden aan de doseringsinstructies en/of die orale bisfosfonaten blijven innemen na het ontwikkelen van symptomen die duiden op oesofageale irritatie. Patiënten dienen bijzondere aandacht te besteden aan de doseringsinstructies en dienen zich daaraan te kunnen houden (zie rubriek 4.2).

Artsen dienen alert te zijn op tekenen en symptomen die een mogelijke slokdarmreactie aanduiden en patiënten dienen geïnstrueerd te worden om te stoppen met Ibandroninezuur Teva en medische hulp te zoeken indien zij dysfagie, odynofagie, retrosternale pijn of nieuw of erger wordend brandend maagzuur ontwikkelen.

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

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

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

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

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

Met de volgende risicofactoren moet rekening gehouden worden wanneer het risico op het ontwikkelen van ONJ wordt geëvalueerd voor een patiënt:
- De potentie van het geneesmiddel om de botresorptie te remmen (hoger risico voor zeer krachtige middelen), de toedieningsweg (hoger risico voor parenterale toediening) en cumulatieve dosis van het middel tegen botresorptie
- Kanker, comorbiditeiten (bijv. bloedarmoede, stollingsstoornissen, infectie), roken
- Gelijktijdige behandelingen: corticosteroïden, chemotherapie, angiogeneseremmers, radiotherapie aan hoofd en nek
- Gebrekkige mondhygiëne, periodontale aandoening, slecht passend kunstgebit, geschiedenis van gebitsaandoeningen, invasieve tandheelkundige ingrepen (bijv. tandextracties).

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

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

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

Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden vanaf direct onder de trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze fracturen treden op na minimaal of geen trauma. Sommige patiënten ervaren pijn in de dij of lies, weken tot maanden voor het optreden van een volledige femorale fractuur, vaak samen met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek. De fracturen zijn in veel gevallen bilateraal. Daarom moet het contralaterale femur worden onderzocht bij patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld en een femurschachtfractuur hebben opgelopen. Ook is slechte genezing van deze fracturen gemeld. Op basis van een individuele inschatting van de voor- en nadelen moet worden overwogen om de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met verdenking op een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt.
Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup of lies te melden. Elke patiënt die zich met zulke symptomen aandient, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur (zie rubriek 4.8).

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

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

Hulpstof(fen)
Natrium
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Interacties met andere geneesmiddelen
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.

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

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

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

Bij gezonde mannelijke vrijwilligers en postmenopauzale vrouwen veroorzaakt intraveneuze toediening van ranitidine een toename in de biologische beschikbaarheid van ibandroninezuur van ongeveer 20%, waarschijnlijk als gevolg van een verminderde zuurgraad van de maag. Aangezien deze toename binnen de normale spreiding van de biologische beschikbaarheid van ibandroninezuur ligt, wordt een dosisaanpassing niet noodzakelijk geacht wanneer Ibandroninezuur Teva toegediend wordt met H_2-antagonisten of andere werkzame stoffen die de pH in de maag verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van ibandroninezuur bij zwangere vrouwen. Studies bij ratten hebben enige reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Ibandroninezuur Teva mag tijdens de zwangerschap niet gebruikt worden.

Borstvoeding
Het is niet bekend of ibandroninezuur wordt uitgescheiden in moedermelk. Studies bij zogende ratten hebben de aanwezigheid van lage hoeveelheden ibandroninezuur in de melk aangetoond na intraveneuze toediening. Ibandroninezuur Teva 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 Teva geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meest ernstige bijwerkingen die zijn gemeld zijn anafylactische reactie/shock, atypische femurfracturen, osteonecrose van de kaak, gastro-intestinale irritatie en oogontsteking (zie paragraaf "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen" en rubriek 4.4).

De 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 orale therapie met ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks werd geëvalueerd bij 1251 patiënten behandeld in 4 placebogecontroleerde klinische studies; de grote meerderheid van deze patiënten kwam uit de driejarige registratiestudie naar fracturen (MF 4411).

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

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie. Frequentiecategorieën zijn gedefinieerd als zeer vaak (≥1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 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 150 mg eens per maand of ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks in de fase III studies BM 16549 en MF 4411 en bij postmarketing ervaringen.

Systeem/orgaanklasse	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Immuunsysteemaandoeningen		Astma exacerbatie	Overgevoeligheidsreactie	Anafylactische reactie/shock*†	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		hypocalciëmie†			
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid			
Oogaandoeningen			Oogontstekingen*†		
Maagdarmstelselaandoeningen*	Oesofagitis, Gastritis, Gastro-oesofageale refluxziekte, Dyspepsie, Diarree, Buikpijn, Misselijkheid	Oesofagitis inclusief slokdarm-ulceraties of stricturen en dysfagie, Braken, Flatulentie	Duodenitis		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag		Angioedeem, Gezichts-oedeem, Urticaria	Stevens-johnson-syndroom†, Erythema multiforme†, Bulleuze dermatitis†	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie, Myalgie, Pijn aan de skeletspieren,	Rugpijn	Atypische subtrochantere en femur-schacht-	Osteonecrose van de kaak*†, osteonecrose van de	Atypische fracturen van andere lange botten dan

	Spierkramp, Stijfheid van de skeletspieren		fracturen†	uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaat-klasse)†	het dijbeen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Griepachtige ziektever-schijnselen*	Vermoeidheid			

* Zie hieronder voor nadere informatie
† Waargenomen bij postmarketing ervaringen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bijwerkingen van het maagdarmstelsel
In de 'eens per maand-dosering' studie waren patiënten opgenomen met gastro-intestinale aandoeningen in de anamnese, inclusief patiënten met ulcera peptica zonder recente bloedingen of ziekenhuisopname en patiënten met behandelde dyspepsie of reflux. De incidentie van bijwerkingen op het bovenste deel van het maagdarmkanaal verschilde bij de met 150 mg eens per maand behandelde patiënten niet vergeleken met de met 2,5 mg dagelijks behandelde patiënten.

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

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

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

Oogontstekingen
Oogontstekingen zoals uveïtis, episcleritis en scleritis zijn gemeld bij ibandroninezuur. In sommige gevallen verdwenen de bijwerkingen niet totdat ibandroninezuurde bisfosfonaten 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 Teva.
Echter gebaseerd op de kennis van de klasse van stoffen, kan orale overdosering resulteren in

bijwerkingen op het bovenste deel van het maagdarmkanaal (zoals maagklachten, dyspepsie, oesophagitis, gastritis of ulceraties) of hypocalciëmie. Om Ibandroninezuur Teva te binden, dienen melk of antacida gegeven te worden en bijwerkingen moeten symptomatisch behandeld worden. Vanwege het risico van slokdarmirritaties mag braken niet opgewekt worden en de patiënt dient volledig rechtop te blijven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme
Ibandroninezuur is een zeer krachtig bisfosfonaat, behorend tot de stikstof-bevattende groep bisfosfonaten, die selectief werken op botweefsel en specifiek de osteoclastactiviteit remmen zonder direct de botvorming te beïnvloeden. Het interfereert niet met de osteoclast aanmaak. Ibandroninezuur resulteert in een progressieve netto verhoging van de botmassa en een verminderde incidentie van fracturen door middel van het verminderen van toegenomen botturnover tot premenopauzale waarden bij postmenopauzale vrouwen.

Farmacodynamische effecten
De farmacodynamische werking van ibandroninezuur is remming van de botresorptie. In vivo voorkomt ibandroninezuur experimenteel geïnduceerde botafbraak veroorzaakt door het stilleggen van gonadefunctie, retinoïden, tumoren of tumorextracten. Bij jonge (snel groeiende) ratten, wordt de endogene botresorptie ook geremd, wat leidt tot toegenomen normale botmassa in vergelijking met onbehandelde dieren. Diermodellen bevestigen dat ibandroninezuur een zeer krachtige remmer is van de osteoclastactiviteit. Bij groeiende ratten was er geen bewijs voor verstoorde mineralisatie, zelfs niet bij doses meer dan 5000 maal de dosis vereist voor osteoporose behandeling.

Zowel dagelijkse als intermitterende (met verlengde dosisvrije intervals) 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 werkzaamheid van zowel dagelijkse en intermitterende toediening (dosisvrij interval van 9-10 weken) van ibandroninezuur vastgesteld in een klinische studie (MF 4411), waarin de ibandroninezuur anti-fractuurwerkzaamheid werd aangetoond.

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

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

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

<u>Ibandroninezuur 150 mg eens per maand</u>

Botmineraaldichtheid (BMD)
Ibandroninezuur 150 mg eens per maand bleek minstens even effectief in het verhogen van de BMD als ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks, in een 2 jaar durende, dubbelblinde, multicenter studie (BM 16549) bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose (lumbale wervelkolom BMD T-score lager dan -2,5 SD bij aanvang). Dit werd aangetoond in zowel de primaire analyse één jaar na aanvang en in de bevestigende eindpuntanalyse twee jaar na aanvang (zie Tabel 2).

Tabel 2: Gemiddelde relatieve verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van lumbale wervelkolom, totale heup, femurhals en trochanter BMD één jaar na aanvang (primaire analyse) en twee jaar na aanvang van de behandeling (Per-Protocol Populatie) in studie BM 16549.

	Gegevens na 1 jaar in studie BM 16549		Gegevens na 2 jaar in studie BM 16549	
Gemiddelde relatieve verandering ten opzichte van uitgangswaarde % [95% BI]	Ibandronine-zuur 2,5 mg dagelijks (N=318)	Ibandroninezuur 150 mg eens per maand (N=320)	Ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks (N=294)	Ibandronine-zuur 150 mg eens per maand (N=291)
Lumbale wervelkolom L2-L4 BMD	3,9 (3,4-4,3)	4,9 (4,4-5,3)	5,0 (4,4-5,5)	6,6 (6,0-7,1)
Totale heup BMD	2,0 (1,7-2,3)	3,1 (2,8-3,4)	2,5 (2,1-2,9)	4,2 (3,8-4,5)
Femurhals BMD	1,7 (1,3-2,1)	2,2 (1,9-2,6)	1,9 (1,4-2,4)	3,1 (2,7-3,6)
Trochanter BMD	3,2 (2,8-3,7)	4,6 (4,2-5,1)	4,0 (3,5-4,5)	6,2 (5,7-6,7)

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

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

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

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

Biochemische markers van botturnover
Een klinisch significante reductie van de serum CTX-waarden werd gezien op alle meetmomenten, dat wil zeggen na 3, 6, 12 en 24 maanden. Een jaar na aanvang (primaire analyse) waren de mediane relatieve veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde -76% voor de ibandroninezuur 150 mg eens per maand dosering en -67% voor de ibandroninezuur 2,5 mg dagelijkse dosering. Twee jaar na aanvang was de mediane relatieve verandering -68% en -62% voor respectievelijk de 150 mg maandelijkse dosering en de 2,5 mg dagelijkse dosering.

Een jaar na aanvang werden 83,5% (p=0,006) van de patiënten die ibandroninezuur 150 mg eens per

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

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

Ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks

In de initiële 3 jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, fractuurstudie (MF 4411), werd een statistisch significante en medisch relevante afname in de incidentie van nieuwe röntgenologische morfometrische en klinische wervelfracturen aangetoond (tabel 3). In deze studie werd ibandroninezuur geëvalueerd bij orale doses van 2,5 mg dagelijks en 20 mg intermitterend als een experimenteel doseerregime. Ibandroninezuur werd 60 minuten voor de eerste vloeistof- of voedselinname van de dag (post-dosis nuchtere periode) ingenomen. Aan de studie namen vrouwen deel in de leeftijd van 55 tot 80 jaar, die tenminste 5 jaar postmenopauzaal waren en waarvan de BMD van de lumbale wervelkolom 2 tot 5 SD onder het premenopauzale gemiddelde (T-score) lag bij tenminste één wervel [L1-L4], en die één tot vier prevalente wervelfracturen 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 wervelfracturen. 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-fractuureffect 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 wervelfracturen was ook significant afgenomen met 49% (p=0,011). Het sterke effect op wervelfracturen kwam bovendien tot uitdrukking door een statistisch significante reductie van lengteverlies in vergelijking met placebo (p<0,0001).

Tabel 3: Resultaten uit 3 jaar durende fractuurstudie MF 4411 (%, 95% BI)

	Placebo (N=974)	Ibandroninezuur 2,5 mg dagelijks (N=977)
Relatieve Risico Afname Nieuwe morfometrische wervelfracturen		62% (40,9; 75,1)
Incidentie van nieuwe morfometrische wervelfracturen	9,56% (7,5; 11,7)	4,68% (3,2; 6,2)
Relatieve risico afname van klinische wervelfracturen		49% (14,03; 69,49)
Incidentie van klinische wervelfracturen	5,33% (3,73; ,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. De vermindering van het risico op wervelfracturen was zeer consistent met wat gezien werd

in de gehele populatie.

Tabel 4: Resultaten uit een 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 wervelfracturen		59% (34,5; 74,3)
Incidentie van nieuwe morfometrische wervelfracturen	12,54% (9,53; 15,55)	5,36% (3,31; 7,41)
Relatieve risico afname van klinische wervelfracturen		50% (9,49; 71,91)
Incidentie van klinische wervelfracturen	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 niet-wervelfracturen werd binnen de gehele patiëntenpopulatie van studie MF4411 geen reductie waargenomen, echter dagelijkse inname van ibandronaat bleek effectief te zijn in een hoog-risico subpopulatie (femurhals BMD T-score< -3,0), waar een non-vertebrale risicoreductie van 69% werd gezien.

Dagelijkse behandeling met 2,5 mg resulteerde in toenemende verhoging van BMD op vertebrale en non-vertebrale plaatsen van het skelet.

Drie-jaars wervelkolom BMD toename in vergelijking met placebo was 5,3% en 6,5% in vergelijking met de uitgangswaarde. Toenames bij de heup ten opzichte van de uitgangswaarde waren 2,8% bij de femurhals, 3,4% bij de totale heup en 5,5% bij de trochanter. Biochemische markers van de botturnover (zoals urinair CTX en serumosteocalcine) vertoonden het verwachte patroon van suppressie tot pre-menopauzale spiegels en bereikten maximale suppressie binnen een periode van 3 tot 6 maanden. Een klinische significante afname van 50% van de biochemische markers van botresorptie werd al na 1 maand na de start van de behandeling met ibandroninezuur 2,5 mg waargenomen. Volgend op het stoppen van de behandeling, is er een terugkeer tot de pathologische snelheid van verhoogde botresorptie geassocieerd met postmenopauzale osteoporose van voor de behandeling. De histologische analyse van botbiopsieën na twee en drie jaar van behandeling van post-menopauzale vrouwen vertoonden bot van normale kwaliteit en geen indicatie van een mineralisatiedefect.

Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2)
Er zijn geen studies uitgevoerd met Ibandroninezuur Teva in pediatrische patiënten, daarom zijn er geen gegevens beschikbaar over werkzaamheid of veiligheid voor deze patiëntenpopulatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De primaire farmacologische effecten van ibandroninezuur op het bot zijn niet direct gerelateerd aan de werkelijke plasmaconcentraties, zoals aangetoond in verscheidene studies bij dieren en bij mensen.

Absorptie
De absorptie van ibandroninezuur in het bovenste deel van het maagdarmstelsel treedt snel op na orale toediening en plasmaconcentraties nemen op een dosis-proportionele wijze toe tot 50 mg orale

inname; boven deze dosis werden meer dan dosis-proportionele toenames waargenomen. Maximale waargenomen plasmaconcentraties werden bereikt binnen 0,5 tot 2 uur (mediaan 1 uur) in nuchtere toestand en de absolute biologische beschikbaarheid was ongeveer 0,6%. De mate van absorptie is verstoord wanneer het samen met voedsel of dranken (anders dan water) ingenomen wordt. De biologische beschikbaarheid neemt met ongeveer 90% af wanneer ibandroninezuur wordt toegediend met een standaard ontbijt in vergelijking met de biologische beschikbaarheid die gezien wordt bij nuchtere personen. Er is geen significante afname in biologische beschikbaarheid op voorwaarde dat ibandroninezuur ingenomen wordt 60 minuten voor het eerste voedsel van de dag. Zowel de biologische beschikbaarheid als de BMD toenames zijn geringer wanneer voedsel of dranken binnen 60 minuten na inname van ibandroninezuur ingenomen worden.

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

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

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

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

Totale klaring van ibandroninezuur is laag met gemiddelde waarden tussen 84-160 ml/min. Nierklaring (ongeveer 60 ml/min bij gezonde postmenopauzale vrouwen) neemt 50-60% van de totale klaring voor zijn rekening en is gerelateerd aan de creatinineklaring. Het verschil tussen de klaarblijkelijke totale en nierklaring wordt verondersteld de opname in het bot weer te geven.

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

<u>Farmacokinetiek in bijzondere klinische situaties</u>

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 blanken qua ibandroninezuur dispositie. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten van Afrikaanse herkomst.

Patiënten met een verminderde nierfunctie
Nierklaring van ibandroninezuur bij patiënten met een verschillende graad van verminderde

nierfunctie is lineair gerelateerd aan de creatinineklaring (CLcr).

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

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

Patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2)
Er zijn geen farmacokinetische gegevens voor ibandroninezuur bij patiënten die een verminderde leverfunctie 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 multivariatieanalyse werd gevonden dat leeftijd geen onafhankelijke factor is van de bestudeerde farmacokinetische parameters. Aangezien de nierfunctie afneemt met de leeftijd is dit de enige factor die in overweging dient te worden genomen (zie paragraaf verminderde nierfunctie).

Pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.1)
Er zijn geen gegevens over het gebruik van ibandroninezuur bij deze leeftijdsgroepen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxische effecten, 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 mogelijk carcinogeen potentieel waargenomen. Testen voor genotoxiciteit leverden geen bewijs van genetische activiteit van ibandroninezuur.

Reproductietoxiciteit
Er was geen bewijs voor een direct foetaal toxisch of teratogeen effect van ibandroninezuur bij oraal behandelde ratten en konijnen en er waren geen bijwerkingen op de ontwikkeling van F_1 nakomelingen bij ratten bij een geëxtrapoleerde blootstelling van tenminste 35 maal boven de humane blootstelling. In reproductiestudies bij ratten waar oraal werd toegediend bestonden de effecten op de vruchtbaarheid uit een toename van pre-implantatieverlies bij doseringen van 1 mg/kg/dag en hoger. In reproductiestudies bij ratten waar intraveneus werd toegediend, verminderde ibandroninezuur het aantal spermatozoïden bij doseringen van 0,3 en 1 mg/kg/dag, verminderde vruchtbaarheid bij mannetjes bij 1 mg/kg/dag en bij vrouwtjes bij 1,2 mg/kg/dag. Bijwerkingen van ibandroninezuur in reproductietoxiciteitsstudies in de rat waren die bijwerkingen die waargenomen worden bij bisfosfonaten als klasse. Ze omvatten een verminderd aantal innestelingplaatsen, abnormaal baringsproces (dystokie) en een verhoging van viscerale variaties (nierbekken ureter syndroom)

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Microkristallijne cellulose
Povidon K-30
Crospovidon (type A)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Stearinezuur

Tabletomhulling:
Opadry wit YS-1-7003
Titaandioxide (E 171)
Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aclar/PVC-aluminium blisters in kartonnen doosjes met 1 of 3 tabletten.

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. In het milieu terechtkomen van geneesmiddelen moet worden geminimaliseerd.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/10/642/003	1 filmomhulde tablet in PVC/Aclar/PVC – Aluminium blisterverpakking in kartonnen doos
EU/1/10/642/004	3 filmomhulde tabletten in PVC/Aclar/PVC – Aluminium blisterverpakking in kartonnen doos

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 september 2010
Datum van laatste verlenging: 25 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1 december 2014

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

BIJLAGE II

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

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

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Hongarije

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nederland

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29/305
747 70 Opava-Komarov
Tsjechië

Teva Operations Poland Sp.z o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polen

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

Ibandroninezuur Teva 50 mg: Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

Ibandroninezuur Teva 150 mg: Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (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 OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibandroninezuur Teva 50 mg filmomhulde tabletten
ibandroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

28 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Zuig of kauw niet op de tabletten en maal ze niet fijn.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/10/642/001 28 filmomhulde tabletten
EU/1/10/642/002 84 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ibandroninezuur Teva 50 mg filmomhulde tabletten

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 BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibandroninezuur Teva 50 mg filmomhulde tabletten
ibandroninezuur

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. OVERIGE

Ma
Di
Wo
Do
Vr
Za
Zo

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibandroninezuur Teva 150 mg filmomhulde tabletten
ibandroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg ibandroninezuur (als natrium monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

1 filmomhulde tablet
3 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Zuig of kauw niet op de tablet en maal deze niet fijn
Eénmaal per maand een tablet.
Schrijf op op welke dag u de tablet inneemt.
Maand 1 __/__/__
Maand 2 __/__/__
Maand 3 __/__/__

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/10/642/003 1 filmomhulde tablet
EU/1/10/642/004 3 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ibandroninezuur Teva 150 mg filmomhulde tabletten

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 BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ibandroninezuur Teva 150 mg filmomhulde tabletten
ibandroninezuur

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. OVERIGE

Verpakking 3 filmomhulde tabletten
Maand 1
Maand 2
Maand 3

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Ibandroninezuur Teva 50 mg filmomhulde tablet
ibandroninezuur

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen 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.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel 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 Ibandroninezuur Teva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ibandroninezuur Teva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ibandroninezuur Teva bevat de werkzame stof ibandroninezuur. Dit behoort tot een groep geneesmiddelen die bisfosfonaten worden genoemd.

Ibandroninezuur Teva 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.

Ibandroninezuur Teva 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 innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- als u bepaalde problemen heeft met uw keel/slokdarm (oesophagus), zoals vernauwing of moeite met slikken
- als u niet in staat bent ten minste een uur lang (60 minuten) te staan of rechtop te zitten
- als u lage calciumwaarden in uw bloed heeft of die in het verleden heeft gehad.

U mag dit geneesmiddel niet innemen 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 dit middel inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Sinds het op de markt komen is een bijwerking genaamd ‘osteonecrose van de kaak’ (botschade in de kaak) zeer zelden gemeld bij patiënten die Ibandroninezuur Teva krijgen tegen kankergerelateerde aandoeningen. Osteonecrose van de kaak kan ook optreden na het stoppen van de behandeling.

Het is belangrijk om te proberen om osteonecrose van de kaak te voorkomen aangezien het een pijnlijke aandoening is die moeilijk te behandelen kan zijn. Om het risico op het ontwikkelen van osteonecrose van de kaak te verminderen, zijn er enkele voorzorgen die u moet nemen.

Voordat u behandeld wordt, vertel het uw arts/verpleegkundige (beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg) als:
- u problemen heeft met uw mond of tanden/kiezen, zoals een slecht gebit, tandvleesproblemen, of als u een afspraak heeft om een tand of kies te laten trekken
- u geen routinematige mondzorg krijgt of als u heel lang geen gebitscontrole heeft gehad
- u rookt (aangezien dit de kans op gebitsproblemen kan verhogen)
- u eerder behandeld werd met een bisfosfonaat (gebruikt om botaandoeningen te behandelen of voorkomen)
- u geneesmiddelen gebruikt die corticosteroïden worden genoemd (zoals prednisolon of dexamethason)
- u kanker heeft

Uw arts kan u vragen een tandheelkundig onderzoek te ondergaan voordat u de behandeling met Ibandroninezuur Teva begint.

Tijdens uw behandeling moet u een goede mondhygiëne aanhouden (waaronder regelmatig tanden poetsen) en moet uw gebit regelmatig worden gecontroleerd. Als u een kunstgebit draagt, moet u er zeker van zijn dat dit goed past. Als u onder tandheelkundige behandeling bent of een tandheelkundige ingreep (bijv. het trekken van een of meer tanden of kiezen) zal ondergaan, informeer dan uw arts over de tandheelkundige behandeling en vertel uw tandarts dat u behandeld wordt met Ibandroninezuur Teva.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts en tandarts als u problemen ervaart met uw mond of gebit, zoals losse tanden of kiezen, pijn of zwelling, of het niet genezen van zweren of wondvocht, aangezien dit tekenen kunnen zijn van osteonecrose van de kaak.

Er zijn ook zeldzame breuken (atypische fracturen) van de lange botten gemeld, zoals in de ellepijp (ulna) en het scheenbeen (tibia), bij patiënten die langdurig met ibandroninezuur worden behandeld. Deze breuken treden op na minimaal of geen trauma en sommige patiënten ervaren pijn in het gebied van de fractuur voordat er sprake is van een volledige fractuur.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:
- als u allergisch bent voor andere bisfosfonaten
- als u problemen heeft met slikken of maagdarmproblemen heeft
- als u hoge of lage waarden van vitamine D of andere mineralen heeft.
- als u nierproblemen heeft.

Irritatie, ontsteking of zweren van de slokdarm (oesophagus) kunnen voorkomen. Vaak gaan deze gepaard met symptomen als ernstige pijn op de borst, ernstige pijn bij het doorslikken van eten en/of drinken, ernstige misselijkheid of braken, vooral wanneer u geen vol glas water drinkt en/of wanneer u binnen een uur na inname van Ibandroninezuur Teva gaat liggen. Als u deze symptomen krijgt, stop dan met de inname van Ibandroninezuur Teva en neem direct contact op met uw arts (zie rubriek 3 en rubriek 4).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Ibandroninezuur Teva dient niet gebruikt te worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?
Neemt u naast Ibandroninezuur Teva nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is omdat Ibandroninezuur Teva de wijze waarop andere geneesmiddelen werken kan beïnvloeden. Ook kunnen sommige andere geneesmiddelen de wijze waarop Ibandroninezuur Teva werkt beïnvloeden.

In het bijzonder, vertel het uw arts of apotheker indien u één van onderstaande geneesmiddelen gebruikt:
- supplementen die calcium, magnesium, ijzer of aluminium bevatten
- acetylsalicylzuur en niet-steroïdale anti-ontstekingsmiddelen, NSAIDs genoemd, zoals ibuprofen of naproxen. NSAIDs en Ibandroninezuur Teva kunnen beiden uw maag en darm irriteren
- een type antibioticum injectie die "aminoglycoside" wordt genoemd, zoals gentamicine. Dit is omdat aminoglycosiden en Ibandroninezuur Teva beiden de hoeveelheid calcium in uw bloed kunnen verlagen.

Het gebruik van geneesmiddelen die de hoeveelheid maagzuur verminderen zoals cimetidine en ranitidine, kunnen de effecten van Ibandroninezuur Teva licht vermeerderen.

Waarop moet u letten met eten en drinken?
Neem Ibandroninezuur Teva niet in met voedsel of andere dranken dan water, omdat Ibandroninezuur Teva minder effectief is als het met voedsel of drinken wordt ingenomen (zie rubriek 3).

Neem Ibandroninezuur Teva in ten minste 6 uur nadat u voor het laatst iets gegeten, gedronken of andere geneesmiddelen of supplementen (bijv. producten die calcium (melk), aluminium, magnesium en ijzer bevatten) ingenomen heeft, behalve water. Wacht, nadat u uw tablet heeft ingenomen, ten minste 30 minuten. Daarna kunt u weer uw eerste voedsel en drinken nemen en andere geneesmiddelen of supplementen (zie rubriek 3).

Zwangerschap en borstvoeding
Gebruik geen Ibandroninezuur Teva als u zwanger bent, wilt zwanger worden 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 Ibandroninezuur Teva 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.

Ibrandoninezuur Teva bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Neem uw tablet in ten minste 6 uur nadat u voor het laatst iets gegeten, gedronken of andere geneesmiddelen of supplementen ingenomen heeft, behalve water. Water met een hoog gehalte aan calcium mag niet worden gebruikt. Als er een vermoeden is van een eventueel hoog gehalte aan calcium in het leidingwater (hard water), wordt het aangeraden om water uit een fles met een laag gehalte aan mineralen te gebruiken.

Uw arts kan regelmatig bloedtesten uitvoeren terwijl u Ibandroninezuur Teva inneemt. Dit is om te controleren dat u de juiste hoeveelheid van dit geneesmiddel ontvangt.

Gebruik van dit geneesmiddel
Het is belangrijk dat u Ibandroninezuur Teva op het juiste tijdstip en op de juiste wijze inneemt. Dit is omdat het irritatie, ontsteking of zweren in uw slokdarm (oesophagus) kan veroorzaken.

U kunt dit voorkomen door het volgende te doen:

- Neem uw tablet in zodra u wakker wordt, voordat u uw eerste voedsel, drank, geneesmiddel of supplement inneemt.
- Neem uw tablet in met alleen een vol glas water (ongeveer 200 ml). Neem uw tablet niet met een andere drank dan water.
- Slik de tablet in zijn geheel in. Kauw, zuig of vermaal de tablet niet. Laat de tablet niet in uw mond oplossen.
- Wacht ten minste 30 minuten nadat u de tablet Ibandroninezuur Teva hebt genomen. Daarna kunt u uw eerste eten en drinken innemen en andere medicatie of supplementen gebruiken.
- Blijf rechtop (zitten of staan) terwijl u uw tabletten neemt en gedurende een uur (60 minuten) daarna. Anders kan een deel van het geneesmiddel weer in uw slokdarm (oesophagus) terugkomen.

Hoeveel moet u innemen?
De gebruikelijke dosering van Ibandroninezuur Teva is 1 tablet per dag. Als u matige nierproblemen heeft, kan uw arts de dosering verminderen naar 1 tablet om de dag. Als u ernstige nierproblemen heeft, kan uw arts uw dosering verminderen naar 1 tablet per week.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?
Als u teveel tabletten neemt, raadpleeg onmiddellijk een arts of ga naar het ziekenhuis. Drink een vol glas melk voordat u gaat. Laat uzelf niet overgeven. Ga niet liggen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?
Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u dagelijks een tablet inneemt, sla dan de gemiste dosis volledig over. Vervolg als gebruikelijk op de volgende dag. Indien u een tablet om de dag of iedere week inneemt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Als u stopt met het innemen van dit middel
Blijf Ibandroninezuur Teva innemen zolang uw arts u dit aangeeft. Dit is omdat het geneesmiddel alleen zal werken als het de gehele tijd wordt ingenomen.

Ibandroninezuur Teva toegediend blijven krijgen

Het is belangrijk dat u Ibandroninezuur Teva elke maand toegediend blijft krijgen, zolang uw arts het u voorschrijft. Nadat u 3-5 jaar Ibandroninezuur Teva toegediend heeft gekregen, overleg dan met uw arts of het nodig is om Ibandroninezuur Teva toegediend te blijven krijgen.

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

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

Vaak (komen voor bij minde dan 1 op de 10 personen)
- misselijk zijn, brandend maagzuur en ongemak tijdens het slikken (ontsteking van uw slokdarm)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 personen)
- ernstige maagpijn. Dit kan een teken zijn van een zweer in het eerste deel van de darmen (twaalfvingerige darm) die aan het bloeden is, of van een ontsteking van uw maag (gastritis).

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 personen):
- aanhoudende oogpijn en 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 een zweer in uw mond of kaak. U heeft mogelijk vroege verschijnselen van ernstige kaakproblemen (necrose [dood botweefsel] in het kaakbot)
- neem contact op met uw arts als u oorpijn, uitscheiding uit het oor en/of een oorinfectie heeft. Dit kunnen tekenen van botschade in het oor zijn.
- jeuk, zwelling van uw gezicht, lippen, tong en keel met ademhalingsmoeilijkheden. U kunt een ernstige, mogelijk levensbedreigende, allergische reactie hebben op het geneesmiddel.
- ernstige huidreacties.

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
- astma-aanval.

Andere mogelijke bijwerkingen

Vaak (komen voor bij maximaal 1 op 10 personen)
- maagpijn, indigestie
- laag calciumgehalte in uw bloed
- Gevoel van zwakte.

Soms (komen voor bij maximaal 1 op 100 personen)
- pijn op de borst
- jeuk of tintelende huid (paresthesie)
- griepachtige symptomen, een algemeen gevoel van onwel zijn of pijn
- droge mond, vreemde smaak in uw mond of problemen met slikken
- anemie (bloedarmoede)
- hoge waarden van ureum of hoge waarden van bijschildklierhormoon in uw bloed.

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 vindt u op de doordrukstrip en 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.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ibandroninezuur. Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg ibandroninezuur (als natrium monohydraat).

De andere stoffen in dit middel zijn:

- tabletkern: microkristallijne cellulose, povidon K-30, crospovidon (type A), colloïdaal watervrij siliciumdioxide, stearinezuur
- tabletomhulling: titaandioxide (E171), hypromellose, macrogol 400, polysorbaat 80.

Hoe ziet Ibandroninezuur Teva eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
De filmomhulde tabletten Ibandroninezuur Teva zijn wit, biconvex, capsulevormig, bedrukt met “50” aan de ene zijde en blanco aan de andere zijde.

Ibandroninezuur Teva is verpakt in blisters (PVC/Aclar/PVC-Aluminium) in doosjes met 28 of 84 tabletten.

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:
Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Fabrikant:
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen
Hongarije

Pharmachemie BV
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nederland

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29/305,
747 70 Opava-Komarov
Tsjechische Republiek

Teva Operations Poland Sp.z o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polen

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България
Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Ibandroninezuur Teva 150 mg filmomhulde tablet
ibandroninezuur

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen 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.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel 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 Ibandroninezuur Teva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ibandroninezuur Teva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ibandroninezuur Teva behoort tot de groep van geneesmiddelen die bisfosfonaten worden genoemd. Het bevat de werkzame stof ibandroninezuur. Ibandroninezuur Teva 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. Ibandroninezuur Teva kan het risico op botbreuken (fracturen) verminderen. Een vermindering van wervelfracturen is aangetoond, maar niet van heupfracturen.

Ibandroninezuur Teva 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 het bot. 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 risico op fracturen als gevolg van osteoporose.

Andere factoren die het risico op fracturen kunnen verhogen, zijn:
- niet genoeg calcium en vitamine D in het dieet,
- roken of overmatig alcoholgebruik,
- niet genoeg lopen 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 innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- als u bepaalde problemen heeft met uw keel/slokdarm (oesophagus), zoals vernauwing of moeite met slikken.
- als u niet in staat bent ten minste een uur lang (60 minuten) te staan of rechtop te zitten.
- **als u een laag calciumgehalte in het bloed heeft of deze in het verleden heeft gehad.** Overleg in dat geval met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Sinds het op de markt komen is een bijwerking genaamd ‘osteonecrose van de kaak’ (botschade in de kaak) zeer zelden gemeld bij patiënten die Ibandroninezuur Teva kregen tegen osteoporose. Osteonecrose van de kaak kan ook optreden na het stoppen van de behandeling.

Het is belangrijk om te proberen om osteonecrose van de kaak te voorkomen aangezien het een pijnlijke aandoening is die moeilijk te behandelen kan zijn. Om het risico op het ontwikkelen van osteonecrose van de kaak te verminderen, zijn er enkele voorzorgen die u moet nemen.

Er zijn ook zeldzame breuken (atypische fracturen) van de lange botten gemeld, zoals in de ellepijp (ulna) en het scheenbeen (tibia), bij patiënten die langdurig met ibandroninezuur worden behandeld. Deze breuken treden op na minimaal of geen trauma en sommige patiënten ervaren pijn in het gebied van de fractuur voordat er sprake is van een volledige fractuur.

Voordat u behandeld wordt, vertel het uw arts/verpleegkundige (beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg) als:
- u problemen heeft met uw mond of tanden/kiezen, zoals een slecht gebit, tandvleesproblemen, of als u een afspraak heeft om een tand of kies te laten trekken
- u geen routinematige mondzorg krijgt of als u heel lang geen gebitscontrole heeft gehad
- u rookt (aangezien dit de kans op gebitsproblemen kan verhogen)
- u eerder behandeld werd met een bisfosfonaat (gebruikt om botaandoeningen te behandelen of voorkomen)
- u geneesmiddelen gebruikt die corticosteroïden worden genoemd (zoals prednisolon of dexamethason)
- u kanker heeft

Uw arts kan u vragen een tandheelkundig onderzoek te ondergaan voordat u de behandeling met Ibandroninezuur Teva begint.

Tijdens uw behandeling moet u een goede mondhygiëne aanhouden (waaronder regelmatig tanden poetsen) en moet uw gebit regelmatig worden gecontroleerd. Als u een kunstgebit draagt, moet u er zeker van zijn dat dit goed past. Als u onder tandheelkundige behandeling bent of een tandheelkundige ingreep (bijv. het trekken van een of meer tanden of kiezen) zal ondergaan, informeer dan uw arts over de tandheelkundige behandeling en vertel uw tandarts dat u behandeld wordt met Ibandroninezuur Teva.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts en tandarts als u problemen ervaart met uw mond of gebit, zoals losse tanden of kiezen, pijn of zwelling, of het niet genezen van zweren of wondvocht, aangezien dit tekenen kunnen zijn van osteonecrose van de kaak.

Sommige mensen moeten extra voorzichtig zijn wanneer zij Ibandroninezuur Teva gebruiken. Neem contact op met uw arts voordat u Ibandroninezuur Teva inneemt:
- wanneer u stoornissen heeft van het mineraal metabolisme (zoals vitamine D gebrek).
- wanneer uw nieren niet normaal functioneren.
- wanneer u problemen heeft met slikken of met de spijsvertering.

Irritatie, ontsteking of het ontwikkelen van zweren van de keel/slokdarm (oesophagus), vaak met symptomen van ernstige pijn op de borst, ernstige pijn na het doorslikken van eten en/of drinken, ernstige misselijkheid of braken, vooral als u geen vol glas water drinkt en/of als u gaat liggen binnen een uur na het innemen van Ibandroninezuur Teva. Als u deze symptomen krijgt, stop dan met het innemen van Ibandroninezuur Teva en vertel het onmiddellijk aan uw arts (zie rubriek 3).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Ibandroninezuur Teva dient niet gebruikt te worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?
Neemt u naast Ibandroninezuur Teva nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. In het bijzonder:

- **Supplementen die calcium, magnesium, ijzer of aluminium bevatten**, omdat deze de werking van Ibandroninezuur Teva kunnen beïnvloeden.
- Acetylsalicylzuur en andere niet-steroïdale anti-ontstekingsmiddelen (NSAIDs) (onder andere ibuprofen, natriumdiclofenac en naproxen) kunnen de maag en darm irriteren. Ibandroninezuur Teva kan dat ook doen. Wees dus extra voorzichtig als u pijnstillers of ontstekingsremmers neemt terwijl u Ibandroninezuur Teva gebruikt.

Nadat u uw maandelijkse Ibandroninezuur Teva tablet heeft doorgeslikt **moet u 1 uur wachten voordat u andere geneesmiddelen neemt**, waaronder spijsverteringstabletten, calciumsupplementen of vitaminen.

Waarop moet u letten met eten en drinken?
Neem Ibandroninezuur Teva niet in met voedsel of melk. Ibandroninezuur Teva werkt minder goed als het samen met voedsel ingenomen wordt.

U mag water drinken, maar geen andere vloeistoffen

Nadat u Ibandroninezuur Teva heeft ingenomen, wacht dan 1 uur voordat u uw eerste voedsel of ander drinken neemt (zie rubriek 3. Hoe neemt u dit middel in?).

Zwangerschap en borstvoeding
Ibandroninezuur Teva is alleen bestemd voor gebruik door postmenopauzale vrouwen en mag niet gebruikt worden door vrouwen die nog zwanger kunnen worden.

Neem Ibandroninezuur Teva niet in 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 Ibandroninezuur Teva geen of een verwaarloosbare invloed zal hebben op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen.

Ibrandoninezuur Teva bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosis van Ibandroninezuur Teva is 1 tablet eens per maand.

Het innemen van uw maandelijkse tablet
Het is belangrijk dat u deze instructies nauwkeurig opvolgt. Zij zijn opgesteld om ervoor te zorgen dat de tablet Ibandroninezuur Teva uw maag snel bereikt, waardoor de kans op irritatie afneemt.

- **Neem 1 Ibandroninezuur Teva 150 mg tablet eens per maand.**
- **Kies een dag van de maand** die gemakkelijk te onthouden is. U kunt bijvoorbeeld steeds dezelfde datum kiezen (zoals de eerste dag van elke maand) of dezelfde dag (zoals de eerste zondag van elke maand) om de tablet Ibandroninezuur Teva in te nemen. Kies een datum die het beste bij uw routine past.
- Neem de tablet Ibandroninezuur Teva in **ten minste 6 uur nadat u voor het laatst iets gegeten of gedronken** heeft, anders dan water.

- Neem de tablet Ibandroninezuur Teva
  - **'s ochtends na het opstaan** en
  - **voordat u iets eet of drinkt** (op een nuchtere maag).

- **Neem uw tablet in met een vol glas water** (ten minste 180 ml).

Neem uw tablet **niet** in met water met een hoog gehalte aan calcium, vruchtensap of andere dranken. Als er een vermoeden is van een mogelijk hoog gehalte aan calcium in het leidingwater (hard water), wordt het aangeraden om water uit een fles met een laag gehalte aan mineralen te gebruiken.

- **Slik uw tablet heel door** – niet erop kauwen, niet fijnmalen en niet laten smelten in uw mond.

- **Voor het volgende uur (60 minuten)** nadat u uw tablet heeft ingenomen, geldt het volgende:
  - **Ga niet liggen**; als u niet rechtop blijft (staan of zitten), kan er wat van het geneesmiddel teruglopen in uw slokdarm

  - **Eet niets**

  - **Drink niets** (behalve leidingwater als u dit nodig heeft)
  - **Neem geen andere geneesmiddelen**.

- Nadat u een uur gewacht heeft, kunt u uw eerste eten of drinken van de dag gebruiken. Als u eenmaal gegeten heeft, kunt u gaan liggen als u dat wilt en kunt u andere geneesmiddelen innemen.

Ibandroninezuur Teva blijven gebruiken
Het is belangrijk dat u Ibandroninezuur Teva elke maand blijft gebruiken, zolang uw arts het u voorschrijft. Nadat u 3-5 jaar Ibandroninezuur Teva heeft gebruikt, overleg dan met uw arts of het nodig is om Ibandroninezuur Teva te blijven gebruiken.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?
Als u per vergissing meer dan 1 tablet heeft ingenomen, **drink dan een vol glas melk en neem onmiddellijk contact op met uw arts**.

Probeer niet over te geven en ga niet liggen – dit kan ertoe leiden dat Ibandroninezuur Teva slokdarmirritatie veroorzaakt.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u vergeet de tablet op de ochtend van de door u gekozen dag in te nemen, **neem dan geen tablet later op deze dag,** maar kijk op uw kalender om te zien wanneer uw volgende dosis gepland staat.

- **Als u vergeten bent uw tablet in te nemen op de door u gekozen dag en indien de volgende tablet binnen 1 tot 7 dagen ingenomen moet worden…**

  Neem nooit 2 Ibandroninezuur Teva-tabletten in dezelfde week. U dient te wachten tot het moment dat u de volgende dosis zou innemen. Neem dan een tablet als gewoonlijk. Neem vervolgens één tablet een keer per maand op de oorspronkelijk geplande dagen, zoals aangegeven op uw kalender.

- **Als u vergeten bent uw tablet in te nemen op de door u gekozen dag en indien de volgende dosis meer dan 7 dagen later ingenomen moet worden…**
  Neem 1 tablet de volgende morgen, na de dag dat u er weer aan denkt. Neem vervolgens één tablet per maand op de oorspronkelijk geplande dagen, zoals aangegeven op uw kalender.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

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

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

- hevige pijn op de borst, ernstige pijn na het doorslikken van eten of drinken, ernstige misselijkheid of braken, moeilijkheden bij het slikken. U kunt een ernstige ontsteking van uw slokdarm hebben, mogelijk met een zweer of een vernauwing van de keel/slokdarm

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

- jeuk, zwelling van uw gezicht, lippen, tong en keel, met moeilijkheden bij het ademhalen.
- aanhoudende oogpijn en 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 een zweer in uw mond of kaak. U heeft mogelijk vroege verschijnselen van ernstige kaakproblemen (necrose [dood botweefsel] in het kaakbot)
- neem contact op met uw arts als u oorpijn, uitscheiding uit het oor en/of een oorinfectie heeft. Dit kunnen tekenen van botschade in het oor zijn
- Ernstige, mogelijk levensbedreigende, allergische reactie
- ernstige huidreacties.

Andere mogelijke bijwerkingen

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

- hoofdpijn
- brandend maagzuur, ongemak bij het slikken, maag- of buikpijn (kan veroorzaakt zijn door een ontsteking van de maag), problemen met de spijsvertering, misselijkheid, diarree (dunne ontlasting) of verstopping

- spierkrampen, stijfheid van uw gewrichten en ledematen
- 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 (komen voor bij minder dan 1 op de 100 personen):
- duizeligheid
- winderigheid (winderigheid, opgeblazen gevoel)
- rugpijn
- zich vermoeid en uitgeput 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 1000 personen):
- ontsteking van de twaalfvingerige darm (eerste deel van de darm), die maagpijn veroorzaakt
- 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 vindt u op de buitenverpakkingdoos 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.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in dit middel is ibandroninezuur.
  Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg ibandroninezuur (als natrium monohydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  tabletkern: microkristallijne cellulose, povidon K-30, crospovidon (type A), colloïdaal watervrij siliciumdioxide, stearinezuur
  tabletomhulling: titaniumdioxide (E171), hypromellose, macrogol 400, polysorbaat 80.

Hoe ziet Ibandroninezuur Teva eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
De filmomhulde tabletten Ibandroninezuur Teva zijn wit, biconvex, capsulevormig, bedrukt met “I150” aan de ene zijde en blanco aan de andere zijde.

Ibandroninezuur Teva is verpakt in blisters (PVC/Aclar/PVC-Aluminium) in doosjes met 1 of 3 tabletten.

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:
Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Fabrikant:
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen
Hongarije

Pharmachemie BV
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nederland

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29/305, 747 70
Opava-Komarov
Tsjechische Republiek

Teva Operations Poland Sp.z o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polen

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България
Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in 12/2014.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.