

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ibandronsäure SUN 3 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Fertigspritze mit 3 ml Lösung enthält 3 mg Ibandronsäure (entsprechend 3,375 mg Mononatriumibandronat  $1 \text{ H}_2\text{O}$ ).

Die Konzentration an Ibandronsäure in der Injektionslösung beträgt 1 mg pro ml.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
Natrium.

Jede Fertigspritze enthält 0,476 mmol (10,95 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Klare, farblose Lösung mit pH zwischen 4,8 und 6,00 und Osmolalität zwischen 280 und 320 mOsm/kg.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

Eine Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen wurde gezeigt, eine Wirksamkeit hinsichtlich Oberschenkelhalsfrakturen ist nicht ermittelt worden.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Ibandronsäure beträgt 3 mg, alle 3 Monate als intravenöse Injektion über 15–30 Sekunden zu verabreichen.

Patienten müssen ergänzend Calcium und Vitamin D erhalten (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte die Injektion sobald als möglich verabreicht werden. Danach sollten die vorgesehenen Injektionen wieder alle 3 Monate nach dem Termin der letzten Injektion geplant werden.

Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung bei Osteoporose ist nicht festgestellt worden. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen auf Grundlage des Nutzens und potenzieller Risiken von Ibandronsäure SUN für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

**Besondere Patientengruppen****Patienten mit Niereninsuffizienz**

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz mit einem Serumkreatinin-Wert  $\leq 200 \mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) oder einer Kreatinin-Clearance (gemessen oder geschätzt)  $\geq 30 \text{ ml/min}$  ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Anwendung von Ibandronsäure SUN Injektionslösung wird bei Patienten mit ei-

nem Serumkreatinin-Wert über  $200 \mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) oder einer Kreatinin-Clearance (gemessen oder geschätzt)  $< 30 \text{ ml/min}$  wegen begrenzter klinischer Daten aus Studien mit solchen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

**Patienten mit Leberinsuffizienz**

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

**Ältere Patienten (> 65 Jahre)**

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

**Kinder und Jugendliche**

Es gibt keine relevante Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre und Ibandronsäure wurde in dieser Patientenpopulation nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung über 15–30 Sekunden, alle drei Monate.

Das Einhalten des intravenösen Verabreichungswegs ist zwingend erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Hypokalzämie.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung****Anwendungsfehler**

Ibandronsäure SUN darf nicht intraarteriell oder paravenös verabreicht werden, da dies zu Gewebsschäden führen kann.

**Hypokalzämie**

Ibandronsäure kann, wie andere intravenös verabreichte Bisphosphonate, eine vorübergehende Abnahme der Serum-Calcium-Werte bewirken.

Eine bestehende Hypokalzämie muss vor Beginn der Injektionstherapie mit Ibandronsäure SUN behoben werden. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels sollten ebenfalls vor Beginn der Injektionstherapie mit Ibandronsäure SUN wirksam behandelt werden.

Alle Patienten müssen ergänzend Calcium und Vitamin D erhalten.

**Anaphylaktische Reaktion/Schock**

Fälle von anaphylaktischer Reaktion/Schock, einschließlich tödlicher Ereignisse, wurden bei Patienten berichtet, die mit Ibandronsäure intravenös behandelt wurden.

Wenn Ibandronsäure intravenös verabreicht wird, müssen eine entsprechende medizinische Notfallausrüstung und Überwachungsmöglichkeiten zur direkten Anwendung einsatzbereit sein. Wenn anaphylaktische oder andere schwere Überempfindlichkeits-/allergische Reaktionen auftreten, muss die Injektion umgehend abgebrochen und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden.

**Niereninsuffizienz**

Patienten mit Begleiterkrankungen oder solche, die Arzneimittel anwenden, die potenziell Nebenwirkungen auf die Nieren haben können, sollten während der Behand-

lung entsprechend guter medizinischer Praxis regelmäßig überwacht werden.

Wegen begrenzter klinischer Erfahrung wird Ibandronsäure SUN bei Patienten mit einem Serum-Kreatinin-Wert über  $200 \mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) oder einer Kreatinin-Clearance unter  $30 \text{ ml/min}$  nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2).

**Patienten mit Herzinsuffizienz**

Eine Hyperhydratation soll bei Patienten mit Risiko für eine Herzinsuffizienz vermieden werden.

**Kieferknochennekrosen**

Über Kieferknochennekrosen, im Allgemeinen mit Zahnextraktionen und/oder lokalen Infektionen (einschließlich Osteomyelitis) einhergehend, wurde bei Krebspatienten berichtet, deren Behandlungsschemata primär intravenös verabreichte Bisphosphonate einschlossen. Viele dieser Patienten erhielten außerdem eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Kieferknochennekrosen wurden auch bei Patienten mit Osteoporose berichtet, die orale Bisphosphonate erhielten.

Eine zahnärztliche Untersuchung mit geeigneten Präventivmaßnahmen sollte vor der Behandlung mit Bisphosphonaten für Patienten mit begleitenden Risikofaktoren (z. B. Krebs, Chemotherapie, Radiotherapie, Kortikosteroiden und mangelhafter Mundhygiene) in Betracht gezogen werden.

Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Maßnahmen bei diesen Patienten nach Möglichkeit vermieden werden. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Kieferknochennekrose entwickeln, könnte ein zahnärztlicher Eingriff diesen Zustand verschlechtern. Es liegen keine Daten für Patienten vor, die eine zahnärztliche Maßnahme benötigen, und die darauf hinweisen, ob ein Abbruch der Behandlung mit Bisphosphonaten das Risiko von Kieferknochennekrosen reduziert. Der Behandlungsplan jedes Patienten sollte auf der klinischen Beurteilung des behandelnden Arztes, basierend auf einer individuellen Nutzen/Risiko-Beurteilung, beruhen.

**Atypische Femurfrakturen**

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung wegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma, und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leisten-schmerzen, oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie-Fraktur in bildgebenden Verfahren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls untersucht werden. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine

atypische Femurfraktur sollte ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung, in Betracht gezogen werden.

Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten sollte den Patienten geraten werden, über jegliche Oberschenkel-, Hüft-, oder Leistschmerzen zu berichten, und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium in der maximalen Einzeldosis (3 mg/3 ml), d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Metabolische Wechselwirkungen werden als unwahrscheinlich betrachtet, da Ibandronsäure nicht die wesentlichen menschlichen P450-Isoenzyme in der Leber hemmt und an Ratten gezeigt wurde, dass das hepatische Cytochrom-P450-System nicht induziert wird (siehe Abschnitt 5.2). Ibandronsäure wird ausschließlich über die Nieren ausgeschieden und unterliegt keiner Bio-transformation.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Ibandronsäure ist nur zur Anwendung von postmenopausalen Frauen angezeigt und darf nicht von Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden.

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Ibandronsäure bei Schwangeren vor. Studien mit Ratten haben einige reproduktionstoxikologische Effekte gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Iban-

dronsäure SUN sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ibandronsäure in die Muttermilch übergeht. In Studien an laktierenden Ratten wurden nach intravenöser Anwendung geringe Konzentrationen von Ibandronsäure in der Milch nachgewiesen. Ibandronsäure SUN sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

##### Fertilität

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Ibandronsäure auf den Menschen vor. In Reproduktionsstudien mit oral behandelten Ratten verringerte Ibandronsäure die Fertilität. In Studien mit Ratten, die intravenös behandelt wurden, verringerte Ibandronsäure die Fertilität bei hohen Tagesdosen (siehe Abschnitt 5.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auf Grundlage des pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Profils und berichteten Nebenwirkungen wird erwartet, dass Ibandronsäure keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die berichtet wurden, sind anaphylaktische Reaktion/Schock, atypische Femurfrakturen, Kieferknochennekrose, gastrointestinale Reizung und Augenentzündung (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.4).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Arthralgie und Grippe-ähnliche Symptome. Diese Symptome treten übli-

cherweise in Zusammenhang mit der ersten Dosis auf, sind im Allgemeinen von kurzer Dauer, von leichter bis mäßiger Intensität und gehen im Verlauf der weiteren Behandlung ohne Hilfsmaßnahmen zurück (siehe Abschnitt „Grippe-ähnliche Erkrankung“).

##### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 1 stellt eine vollständige Liste der aufgetretenen Nebenwirkungen dar. Die Sicherheit einer oralen Behandlung mit 2,5 mg Ibandronsäure täglich wurde bei 1251 Patienten untersucht, die in vier Placebo-kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, wobei die große Mehrheit der Patienten aus der zulassungsrelevanten 3-jährigen Frakturstudie (MF 4411) kam.

In der zulassungsrelevanten 2-Jahresstudie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (BM 16550) war das Sicherheitsprofil nach intravenöser Verabreichung von 3 mg Ibandronsäure alle 3 Monate ähnlich dem Sicherheitsprofil nach oraler Gabe von 2,5 mg Ibandronsäure täglich. Der Gesamtanteil der Patienten, die Nebenwirkungen erfuhren, betrug nach einem bzw. zwei Jahren 26,0 % bzw. 28,6 % bei intravenöser Verabreichung von Ibandronsäure 3 mg alle 3 Monate. Die meisten der auftretenden Nebenwirkungen führten nicht zu einem Abbruch der Behandlung.

Nebenwirkungen sind nach MedDRA Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie aufgelistet. Häufigkeitskategorien werden nach folgender Konvention definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei postmenopausalen Frauen, die im Verlauf der Phase III Studien BM 16550 und MF 4411 mit 3 mg Ibandronsäure Injektionslösung alle 3 Monate oder 2,5 mg Ibandronsäure täglich behandelt wurden, und nach der Markteinführung auftraten.

| Systemorganklasse  | Häufig  | Gelegentlich                              | Selten  | Sehr selten                       |
|--|---|---|---|-----------------------------------|
| Erkrankungen des Immunsystems                                |   | Asthma-Exazerbation                       | Überempfindlichkeitsreaktionen                          | Anaphylaktische Reaktion/Schock*† |
| Erkrankungen des Nervensystems                               | Kopfschmerzen   |   |   |                                   |
| Augenerkrankungen  |   |   | Entzündliche Augenerkrankungen*†                        |                                   |
| Gefäßerkrankungen  |   | Phlebitis/Thrombophlebitis                |   |                                   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes                     | Gastritis, Dyspepsie, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Obstipation  |   |   |                                   |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | Hautausschlag   |   | Angioödem, Gesichtsschwellung/Ödem, Urtikaria           |                                   |
| Skelettmuskulatur- und Knochenkrankungen                     | Arthralgie, Myalgie, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Rückenschmerzen | Knochenschmerzen                          | Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen† | Kieferknochennekrosen*†           |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Grippeähnliche Erkrankungen*, Müdigkeit                               | Reaktionen am Verabreichungsort, Asthenie |   |                                   |

\* Weitere Informationen siehe ab „Grippe-ähnliche Erkrankungen“

† Nach der Markteinführung beobachtet.

Beschreibung ausgewählter NebenwirkungenGrippe-ähnliche Erkrankungen

Grippe-ähnliche Erkrankungen schließen Ereignisse ein, von denen als Akute-Phase Reaktion oder als Symptome einschließlich Myalgie, Arthralgie, Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Übelkeit, Appetitlosigkeit oder Knochenschmerzen berichtet wurde.

Kieferknochennekrosen

Über Kieferknochennekrosen wurde bei mit Bisphosphonaten behandelten Patienten berichtet. Die Mehrzahl dieser Berichte bezog sich auf Krebspatienten, aber solche Fälle wurden auch bei Patienten berichtet, die gegen Osteoporose behandelt wurden. Kieferknochennekrosen gehen im Allgemeinen mit Zahnextraktionen und/oder lokalen Infektionen (einschließlich Osteomyelitis) einher. Krebsdiagnose, Chemotherapie, Radiotherapie, Kortikosteroide und mangelhafte Mundhygiene werden auch als Risikofaktoren betrachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Entzündliche Augenerkrankungen

Entzündliche Augenerkrankungen wie Uveitis, Episkleritis und Skleritis sind unter Anwendung von Ibandronsäure berichtet worden. In manchen Fällen klangen diese Erkrankungen erst nach Absetzen der Ibandronsäure wieder ab.

Anaphylaktische Reaktion/Schock

Fälle von anaphylaktischer Reaktion/Schock, einschließlich tödlicher Ereignisse, wurden bei Patienten berichtet, die mit Ibandronsäure intravenös behandelt wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Zur Therapie einer Überdosierung mit Ibandronsäure stehen keine speziellen Informationen zur Verfügung.

Basierend auf den Erfahrungen mit dieser Substanzklasse kann jedoch eine intravenöse Überdosierung zu Hypokalzämie, Hypophosphatämie und Hypomagnesiämie führen. Klinisch relevante Abnahmen der Serumspiegel von Calcium, Phosphor und Magnesium sollten durch intravenöse Verabreichung von Calciumgluconat, Kalium- oder Natriumphosphat und Magnesiumsulfat korrigiert werden.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate

ATC-Code: M05B A06

Wirkmechanismus

Ibandronsäure ist ein hochwirksames Bisphosphonat, das zur Gruppe der stickstoffhaltigen Bisphosphonate gehört, die selektiv auf das Knochengewebe wirken und spezifisch die Osteoklastenaktivität hemmen, ohne die Knochenbildung direkt zu betreffen. Es beeinträchtigt nicht die Osteoklastenrekretierung. Ibandronsäure führt zu einem progressiven Nettozuwachs an Knochenmasse und zu einer Abnahme der Inzidenz von Frakturen durch Reduzierung des erhöhten Knochenumbaus hin zu prämenopausalen Werten bei postmenopausalen Frauen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamische Wirkung der Ibandronsäure ist die Inhibierung der Knochenresorption. *In vivo* verhindert Ibandronsäure die experimentell induzierte Knochenzerstörung, die durch die Einstellung der Hormonproduktion in den Gonaden, Retinoide, Tumore oder Tumorextrakte ausgelöst wird. Bei jungen (schnell wachsenden) Ratten wird die endogene Knochenresorption ebenfalls gehemmt, was im Vergleich zu unbehandelten Tieren zu erhöhter normaler Knochensubstanz führt.

Tiermodelle bestätigen, dass Ibandronsäure ein hoch wirksamer Inhibitor der Osteoklastenaktivität ist. Bei heranwachsenden Ratten gab es keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Mineralisation, selbst nach Dosen, die 5000-mal höher waren als für die Osteoporosetherapie erforderlich.

Die tägliche und die intermittierende Langzeitgabe (mit verlängerten dosisfreien Intervallen) an Ratten, Hunde und Affen gingen beide mit der Bildung neuen Knochens normaler Qualität und mit gleichbleibender oder erhöhter mechanischer Festigkeit einher, sogar bei Dosierungen im toxischen Bereich. Beim Menschen wurde die Wirksamkeit von Ibandronsäure sowohl nach täglicher als auch nach intermittierender Gabe mit einem dosisfreien Intervall von 9–10 Wochen in einer klinischen Studie (MF 4411) bestätigt, in der Ibandronsäure eine Fraktur-verhindernde Wirkung zeigte.

In Tiermodellen führte Ibandronsäure zu biochemischen Veränderungen, die auf eine dosisabhängige Inhibierung der Knochenresorption hinweisen, einschließlich der Supprimierung von biochemischen Markern im Harn für den Knochenkollagenabbau (wie z. B. Desoxypyridinolin und die quervernetzten N-Telopeptide des Kollagens Typ I [NTX]).

Beide, die tägliche und die intermittierende (mit einem dosisfreien Intervall von 9–10 Wochen pro Quartal) orale Dosis ebenso wie die intravenöse Dosis von Ibandronsäure erzeugten bei postmenopausalen Frauen biochemische Veränderungen, die auf eine dosisabhängige Inhibierung der Knochenresorption hinweisen.

Die intravenöse Injektion von Ibandronsäure senkte die Spiegel des Serum-C-Telopeptids der alpha-Kette des Kollagens Typ I (CTX) innerhalb von 3–7 Tagen nach Behandlungsbeginn und führte zu einer Abnahme der Osteocalcinspiegel innerhalb von 3 Monaten.

Ein Behandlungsabbruch führt zum Wiederauftreten pathologischer Werte erhöhter Knochenresorption, die mit postmenopausaler Osteoporose in Verbindung stehen, wie vor der Behandlung.

Die histologische Auswertung von Knochenbiopsien zeigte nach 2- und 3-jähriger Behandlung von postmenopausalen Frauen mit täglichen oralen Dosen von Ibandronsäure 2,5 mg und intermittierenden intravenösen Dosen von bis zu 1 mg alle 3 Monate, Knochen von normaler Qualität und keinen Hinweis für einen Mineralisationsdefekt. Ein erwarteter Rückgang des Knochenumbaus, normale Knochenqualität und Fehlen eines Mineralisationsdefektes wurden auch nach 2-jähriger Behandlung mit Ibandronsäure 3 mg Injektionslösung beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Unabhängige Risikofaktoren, z. B. niedrige Knochenmineraldichte, Alter, Frakturen in der Anamnese, Frakturen in der Familiengeschichte, hoher Knochenumbau und niedriger BMI (body mass index) sollten bei der Identifizierung von Frauen mit einem erhöhten Risiko für osteoporotische Frakturen in Betracht gezogen werden.

Ibandronsäure 3 mg Injektionslösung alle 3 Monate**Knochenmineraldichte (BMD)**

In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, 2-jährigen Nichtunterlegenheitsstudie (BM 16550) bei postmenopausalen Frauen (1386 Frauen im Alter von 55–80 Jahren) mit Osteoporose (BMD T-Score der Lendenwirbelsäule unter –2,5 als Ausgangswert) zeigte sich Ibandronsäure 3 mg, alle 3 Monate intravenös verabreicht, als mindestens genauso wirksam wie die orale Gabe von Ibandronsäure 2,5 mg täglich. Dies wurde sowohl in der primären Auswertung nach einem Jahr als auch in der bestätigenden Auswertung am 2-Jahres-Endpunkt gezeigt (siehe Tabelle 2 auf Seite 4).

Die primäre Analyse der Daten der Studie BM 16550 nach einem Jahr und die konfirmatorische Analyse nach 2 Jahren zeigten die Nichtunterlegenheit des intravenösen Dosierungsschemas von 3 mg alle 3 Monate, im Vergleich zum oralen Dosierungsschema mit 2,5 mg täglich, im Hinblick auf mittlere Anstiege der BMD der Lendenwirbelsäule, des gesamten Hüftknochens, des Oberschenkelhalses und des Trochanter (Tabelle 2).

Des Weiteren erwies sich die intravenöse Verabreichung von Ibandronsäure 3 mg alle 3 Monate überlegen gegenüber der oralen Gabe von Ibandronsäure 2,5 mg täglich bei Anstiegen der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule in einer prospektiv geplanten Auswertung nach einem Jahr,  $p < 0,001$  und nach 2 Jahren,  $p < 0,001$ .

Nach einem Jahr Behandlung zeigten 92,1 % der Patienten, die alle 3 Monate 3 mg intravenös erhielten, einen Anstieg oder eine gleichbleibende BMD der Lendenwirbelsäule (d. h. sprachen auf die Behandlung an) im Vergleich zu 84,9 % der Patienten, die täglich 2,5 mg oral erhielten ( $p = 0,002$ ). Nach 2 Jahren Behandlung zeigten 92,8 % bzw. 84,7 % der Patienten,



Tabelle 2: Mittlere relative Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule, des gesamten Hüftknochens, des Oberschenkelhalses und des Trochanters vom Ausgangswert, nach einem Jahr (primäre Analyse) und nach 2-jähriger Behandlung (per protocol population) in der Studie BM 16550

| Mittlere relative Veränderungen vom Ausgangswert in % (95%-Konfidenzintervall) | 1-Jahres-Daten der Studie BM 16550        |  | 2-Jahres-Daten der Studie BM 16550        |  |
|--|---|--|---|--|
|  | Ibandronsäure 2,5 mg täglich<br>(n = 377) | Ibandronsäure 3 mg Injektionslösung alle 3 Monate<br>(n = 365) | Ibandronsäure 2,5 mg täglich<br>(n = 334) | Ibandronsäure 3 mg Injektionslösung alle 3 Monate<br>(n = 334) |
| BMD der Lendenwirbelsäule L2-L4  | 3,8 (3,4; 4,2)                            | 4,8 (4,5; 5,2)   | 4,8 (4,3; 5,4)                            | 6,3 (5,7; 6,8)   |
| BMD des gesamten Hüftknochens  | 1,8 (1,5; 2,1)                            | 2,4 (2,0; 2,7)   | 2,2 (1,8; 2,6)                            | 3,1 (2,6; 3,6)   |
| BMD des Oberschenkelhalses   | 1,6 (1,2; 2,0)                            | 2,3 (1,9; 2,7)   | 2,2 (1,8; 2,7)                            | 2,8 (2,3; 3,3)   |
| BMD des Trochanters  | 3,0 (2,6; 3,4)                            | 3,8 (3,2; 4,4)   | 3,5 (3,0; 4,0)                            | 4,9 (4,1; 5,7)   |

die 3 mg intravenös bzw. 2,5 mg als orale Therapie erhielten, einen Anstieg oder eine gleichbleibende BMD der Lendenwirbelsäule ( $p = 0,001$ ).

Bei der BMD des gesamten Hüftknochens zeigten nach einem Jahr 82,3% der Patienten, die 3 mg intravenös alle 3 Monate erhielten, ein Ansprechen im Vergleich zu 75,1% der Patienten, die täglich 2,5 mg oral erhielten ( $p = 0,02$ ). Nach 2 Jahren Behandlung zeigten 85,6% der Patienten, die 3 mg intravenös erhielten, und 77,0% der Patienten, die täglich 2,5 mg oral erhielten, einen Anstieg oder eine gleichbleibende BMD der Lendenwirbelsäule ( $p = 0,004$ ).

Der Anteil der Patienten, die nach einem Jahr einen Anstieg oder eine gleichbleibende BMD der Lendenwirbelsäule und des gesamten Hüftknochens zeigten, betrug 76,2% im Studienarm mit 3 mg Injektionslösung alle 3 Monate und 67,2% im Studienarm mit 2,5 mg oral täglich ( $p = 0,007$ ). Nach 2 Jahren erfüllten 80,1% bzw. 68,8% der Patienten in den Studienarmen mit 3 mg Injektionslösung alle 3 Monate bzw. 2,5 mg oral täglich dieses Kriterium ( $p = 0,001$ ).

#### Biochemische Marker des Knochenumbaus

Klinisch bedeutende Abnahmen der CTX-Serumspiegel wurden zu allen gemessenen Zeitpunkten beobachtet. Nach einem Jahr betrug die mediane relative Veränderung vom Ausgangswert -58,6% beim intravenösen Dosierungsschema mit 3 mg alle 3 Monate und -62,6% beim oralen Dosierungsschema mit 2,5 mg täglich. Zusätzlich wurde bei 64,8% der Patienten, die 3 mg intravenös alle 3 Monate erhielten, ein Ansprechen identifiziert (definiert als Abfall  $\geq 50\%$  vom Ausgangswert) im Vergleich zu 64,9% der Patienten, die täglich 2,5 mg oral erhalten hatten. Bei mehr als der Hälfte der Patienten, die in den beiden Behandlungsgruppen ein Ansprechen zeigten, hielt die Abnahme des Serum-CTX über 2 Jahre. Basierend auf den Ergebnissen der Studie BM 16550 ist zu erwarten, dass die intravenöse Verabreichung von Ibandronsäure 3 mg alle 3 Monate zur Vorbeugung von Frakturen mindestens so wirksam ist wie das orale Dosierungsschema mit 2,5 mg Ibandronsäure täglich.

#### Ibandronsäure 2,5 mg Tabletten täglich

In der initialen 3-jährigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Frakturstudie (MF 4411) wurde eine statistisch signifikante und klinisch relevante Abnahme

der Inzidenz neuer radiologisch-morphologisch dokumentierter und klinischer vertebraler Frakturen nachgewiesen (Tabelle 3). In dieser Studie wurde Ibandronsäure in oralen Dosierungen von 2,5 mg täglich und 20 mg intermittierend als zu untersuchendes Dosierungsschema geprüft. Ibandronsäure wurde 60 Minuten vor der ersten Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme des jeweiligen Tages eingenommen (Nüchternperiode nach der Einnahme). In die Studie wurden Frauen im Alter von 55 bis 80 Jahren eingeschlossen, die sich seit mindestens 5 Jahren in der Postmenopause befanden, eine BMD der Lendenwirbelsäule von -2 bis -5 SD unterhalb des prämenopausalen Mittelwertes (T-Score) in mindestens einem Wirbel (L1-L4) hatten und bereits eine bis vier vertebrale Frakturen aufwiesen. Alle Patientinnen erhielten täglich 500 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D. Die Wirksamkeit wurde bei 2928 Patientinnen ausgewertet. Ibandronsäure zeigte bei täglicher Verabreichung von 2,5 mg eine statistisch signifikante und klinisch relevante Abnahme der Inzidenz neuer vertebraler Frakturen. Dieses Dosierungsschema reduzierte das Auftreten neuer radiologisch nachgewiesener vertebraler Frakturen während der dreijährigen Studiendauer um 62% ( $p = 0,0001$ ). Es wurde eine Reduzierung des relativen Risikos von 61% nach 2 Jahren beobachtet ( $p = 0,0006$ ). Nach 1-jähriger Behandlungsdauer wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet ( $p = 0,056$ ). Die Frakturverhindernde Wirkung blieb während der Dauer

der Studie erhalten. Es gab keinen Hinweis auf eine mit der Zeit nachlassende Wirkung.

Nach 3 Jahren war die Inzidenz klinischer vertebraler Frakturen ebenfalls um 49% signifikant reduziert ( $p = 0,011$ ). Die starke Wirkung auf die vertebralen Frakturrisiken zeigte sich auch in einer statistisch signifikanten Verringerung des Körpergrößenverlustes im Vergleich zu Placebo ( $p < 0,0001$ ).

Siehe Tabelle 3

Der Behandlungseffekt von Ibandronsäure wurde ferner durch die Analyse einer Subpopulation von Patienten bewertet, die als Ausgangswert einen BMD T-Score der Lendenwirbelsäule unter -2,5 aufwiesen (siehe Tabelle 4 auf Seite 5). Die Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen stimmte sehr gut mit der für die Gesamtpopulation überein.

In der Gesamtpopulation der Studie MF 4411 wurde keine Reduktion des nicht vertebralen Frakturrisikos beobachtet. Jedoch zeigte die tägliche Gabe von Ibandronsäure bei einer Subpopulation mit hohem peripherem Frakturrisiko (BMD T-Score des Oberschenkelhalses  $< -3,0$ ) eine Wirksamkeit, wobei eine Reduktion des Risikos von nicht vertebralen Frakturen um 69% beobachtet wurde.

Die tägliche orale Behandlung mit Ibandronsäure 2,5 mg Tabletten resultierte in einem progressiven Anstieg der BMD in vertebralen und nicht vertebralen Bereichen des Skeletts.

Tabelle 3: Ergebnisse der 3-jährigen Frakturstudie MF 4411 (%; 95%-Konfidenzintervall)

|   | Placebo<br>(n = 974) | Ibandronsäure<br>2,5 mg täglich<br>(n = 977) |
|---|----------------------|--|
| Reduktion des relativen Risikos neuer morphologisch nachgewiesener vertebraler Frakturen        |                      | 62% (40,9; 75,1)                             |
| Inzidenz neuer morphologisch nachgewiesener vertebraler Frakturen                               | 9,56% (7,5; 11,7)    | 4,68% (3,2; 6,2)                             |
| Reduktion des relativen Risikos klinischer vertebraler Frakturen                                |                      | 49% (14,03; 69,49)                           |
| Inzidenz klinischer vertebraler Frakturen   | 5,33% (3,73; 6,92)   | 2,75% (1,61; 3,89)                           |
| BMD – mittlere Veränderung an der Lendenwirbelsäule nach 3 Jahren im Vergleich zum Ausgangswert | 1,26% (0,8; 1,7)     | 6,54% (6,1; 7,0)                             |
| BMD – mittlere Veränderung am gesamten Hüftknochen nach 3 Jahren im Vergleich zum Ausgangswert  | -0,69% (-1,0; -0,4)  | 3,36% (3,0; 3,7)                             |

Tabelle 4: Ergebnisse der 3-jährigen Frakturstudie MF 4411 (%; 95 % Konfidenzintervall) von Patienten mit einem BMD T-Score der Lendenwirbelsäule unter -2,5 als Ausgangswert

|   | Placebo<br>(n = 587)  | Ibandronsäure<br>2,5 mg täglich<br>(n = 575) |
|---|-----------------------|--|
| Reduktion des relativen Risikos neuer morphologisch nachgewiesener vertebraler Frakturen        |                       | 59 % (34,5; 74,3)                            |
| Inzidenz neuer morphologisch nachgewiesener vertebraler Frakturen                               | 12,54 % (9,53; 15,55) | 5,36 % (3,31; 7,41)                          |
| Reduktion des relativen Risikos klinischer vertebraler Frakturen                                |                       | 50 % (9,49; 71,91)                           |
| Inzidenz klinischer vertebraler Frakturen   | 6,97 % (4,67; 9,27)   | 3,57 % (1,89; 5,24)                          |
| BMD – mittlere Veränderung an der Lendenwirbelsäule nach 3 Jahren im Vergleich zum Ausgangswert | 1,13 % (0,6; 1,7)     | 7,01 % (6,5; 7,6)                            |
| BMD – mittlere Veränderung am gesamten Hüftknochen nach 3 Jahren im Vergleich zum Ausgangswert  | -0,70 % (-1,1; -0,2)  | 3,59 % (3,1; 4,1)                            |

Die Zunahme der BMD in der Lendenwirbelsäule während drei Jahren betrug 5,3 % im Vergleich zu Placebo und 6,5 % im Vergleich zum Ausgangswert. Anstiege in der Hüfte betrugen im Vergleich zum Ausgangswert 2,8 % beim Oberschenkelhals, 3,4 % im gesamten Hüftknochen und 5,5 % beim Trochanter.

Die biochemischen Marker des Knochenumbaus (wie Harn-CTX und Serum-Osteocalcin) zeigten das erwartete Muster der Senkung auf prämenopausale Werte und erreichten nach Einnahme von 2,5 mg Ibandronsäure täglich eine maximale Suppression nach 3–6 Monaten.

Eine klinisch bedeutsame Reduktion um 50 % bei den biochemischen Markern der Knochenresorption wurde bereits einen Monat nach Beginn der Therapie mit 2,5 mg Ibandronsäure erreicht.

#### Kinder und Jugendliche

(siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2) Ibandronsäure wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht. Daher liegen für diese Population keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die primären pharmakologischen Wirkungen von Ibandronsäure am Knochen stehen in keiner direkten Beziehung zu den eigentlichen Plasmakonzentrationen, wie in verschiedenen Studien an Tieren und Menschen gezeigt wurde.

Die Plasmakonzentrationen von Ibandronsäure steigen nach intravenöser Verabreichung von 0,5 mg bis 6 mg dosisabhängig an.

#### Resorption

Nicht zutreffend.

#### Verteilung

Nach initialer systemischer Exposition bindet Ibandronsäure rasch an Knochen oder wird mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen beträgt das scheinbare terminale Verteilungsvolumen mindestens 90 l und die Menge der Dosis, die den Knochen erreicht, wird auf 40 %–50 % der zirkulierenden Dosis geschätzt. Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt etwa 85 %–87 % (er-

mittelt *in vitro* bei therapeutischen Ibandronsäure-Konzentrationen), sodass nur geringes Wechselwirkungspotenzial mit anderen Arzneimitteln infolge einer Verdrängung besteht.

#### Biotransformation

Es gibt keinerlei Hinweise, dass Ibandronsäure bei Tieren oder Menschen metabolisiert wird.

#### Elimination

Ibandronsäure wird aus dem Kreislauf über die Knochenresorption (geschätzt etwa 40–50 % bei postmenopausalen Frauen) entfernt, und der Rest wird unverändert über die Nieren ausgeschieden.

Der Bereich der beobachteten scheinbaren Halbwertszeiten ist breit, die scheinbare terminale Halbwertszeit liegt jedoch im Allgemeinen im Bereich von 10–72 Stunden. Da die berechneten Werte größtenteils abhängig sind von der Studiendauer, der eingesetzten Dosis und der Empfindlichkeit der Untersuchung, ist die genaue terminale Halbwertszeit wie bei anderen Bisphosphonaten wahrscheinlich wesentlich länger. Die frühen Plasmaspiegel fallen rasch ab und erreichen innerhalb von 3 und 8 Stunden nach intravenöser bzw. oraler Gabe 10 % der Spitzenwerte.

Die Gesamt-Clearance der Ibandronsäure ist mit Durchschnittswerten im Bereich von 84–160 ml/min niedrig. Die renale Clearance (etwa 60 ml/min bei gesunden postmenopausalen Frauen) beträgt 50–60 % der Gesamt-Clearance und korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Der Unterschied zwischen den scheinbaren Gesamt- und den renalen Clearanceraten wird als Ausdruck der Aufnahme durch den Knochen angesehen.

Der Sekretionsweg scheint keine bekannten sauren oder basischen Transportsysteme einzuschließen, die an der Ausscheidung anderer Wirkstoffe beteiligt sind (siehe Abschnitt 4.5). Außerdem hemmt Ibandronsäure nicht die wesentlichen menschlichen P450-Isoenzyme in der Leber und induziert auch nicht das hepatische Cytochrom-P450-System bei Ratten.

#### Pharmakokinetik in speziellen klinischen Situationen

##### Geschlecht

Die Pharmakokinetik der Ibandronsäure ist bei Männern und Frauen ähnlich.

##### Bevölkerungsgruppen

Es gibt keine Hinweise auf irgendwelche klinisch relevanten interethnischen Unterschiede in der Disposition von Ibandronsäure zwischen Bevölkerungsgruppen asiatischer und kaukasischer Abstammung. Zu Patienten afrikanischer Abstammung liegen nur begrenzt Daten vor.

##### Patienten mit Niereninsuffizienz

Die renale Clearance von Ibandronsäure steht bei Patienten mit verschiedenen ausgeprägter Niereninsuffizienz in linearer Beziehung zur Kreatinin-Clearance ( $CL_{cr}$ ).

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ( $CL_{cr} < 30$  ml/min), die für 21 Tage täglich 10 mg Ibandronsäure oral erhielten, zeigten 2- bis 3-fach höhere Plasmakonzentrationen als Patienten mit normaler Nierenfunktion, und die Gesamt-Clearance der Ibandronsäure betrug 44 ml/min. Nach intravenöser Gabe von 0,5 mg Ibandronsäure nahmen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz die Gesamt-Clearance um 67 %, die renale um 77 % und die nicht-renale Clearance um 50 % ab. Die erhöhte Exposition ging aber nicht mit einer verringerten Verträglichkeit einher. Wegen der begrenzten klinischen Erfahrung wird Ibandronsäure nicht für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4). Die Pharmakokinetik von Ibandronsäure wurde nur an einer kleinen Anzahl von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die durch Hämodialyse behandelt wurden, untersucht. Deshalb ist die Pharmakokinetik von Ibandronsäure bei Patienten, die nicht durch Hämodialyse behandelt werden, nicht bekannt. Wegen der begrenzt verfügbaren Daten sollte Ibandronsäure bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden.

##### Patienten mit Leberinsuffizienz

(siehe Abschnitt 4.2)

Von Patienten mit Leberinsuffizienz liegen keine pharmakokinetischen Daten für Ibandronsäure vor. Die Leber spielt bei der Clearance von Ibandronsäure, die nicht metabolisiert, sondern durch renale Ausscheidung und Aufnahme in den Knochen entfernt wird, keine bedeutende Rolle. Deshalb ist bei Patienten mit Leberinsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich.

##### Ältere Patienten

(siehe Abschnitt 4.2)

In einer Multivariationsanalyse erwies sich das Alter für keinen der untersuchten pharmakokinetischen Parameter als ein unabhängiger Faktor. Da die Nierenfunktion mit dem Alter abnimmt, sollte die Nierenfunktion als einziger Faktor berücksichtigt werden (siehe Abschnitt „Patienten mit Niereninsuffizienz“).

##### Kinder und Jugendliche

(siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.1)

Über die Anwendung von Ibandronsäure in diesen Altersgruppen liegen keine Daten vor.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Toxische Effekte, z. B. Anzeichen eines Nierenschadens, wurden bei Hunden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend weit über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

**Mutagenität/Kanzerogenität**

Ein Hinweis auf ein karzinogenes Potential wurde nicht beobachtet. Untersuchungen zur Genotoxizität erbrachten keine Hinweise auf eine genetische Aktivität der Ibandronsäure.

**Reproduktionstoxizität**

Spezifische Studien zum 3-monatigen Dosierungsschema wurden nicht durchgeführt. In Studien mit einem intravenösen Dosierungsschema mit täglicher Verabreichung konnte bei Ratten und Kaninchen keine direkte fetotoxische oder teratogene Wirkung der Ibandronsäure nachgewiesen werden. Bei Ratten war die Zunahme des Körpergewichts ihrer F<sub>1</sub>-Nachkommen herabgesetzt. In Reproduktionsstudien mit oral behandelten Ratten bestanden die Auswirkungen auf die Fertilität bei Dosierungen von 1 mg/kg/Tag und mehr in erhöhten Präimplantationsverlusten. In Reproduktionsstudien mit intravenös behandelten Ratten verringerte Ibandronsäure bei Dosierungen von 0,3 mg und 1 mg/kg/Tag die Spermienzahl und verringerte bei Männchen die Fertilität bei 1 mg/kg/Tag und bei Weibchen bei 1,2 mg/kg/Tag. Andere unerwünschte Wirkungen von Ibandronsäure in Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten waren dieselben, die bei der Substanzklasse der Bisphosphonate beobachtet wurden. Zu ihnen zählen eine verringerte Anzahl der Nidationsstellen, eine Beeinträchtigung der natürlichen Geburt (Dystokie) und eine Zunahme viszeraler Abweichungen (Nierenbecken-Harnleitersyndrom).

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Essigsäure 99 % (zur pH-Einstellung)  
Natriumacetat-Trihydrat (zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Ibandronsäure SUN 3 mg Injektionslösung darf nicht mit Calcium-haltigen Lösungen gemischt werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Fertigspritzen (5 ml) aus farblosem Glas (Typ I) mit einem grauen Gummistopfen und blauer Polypropylen-Schutzkappe enthalten 3 ml Injektionslösung.

Die Injektionsnadeln sind mit einem (elastischen) Polypropylen-Nadelschutz und einer (festen) Polypropylen-Nadelkappe versehen.

Packungen mit 1, 2, 4 oder 5 Fertigspritzen mit 1, 2, 4 oder 5 Injektionsnadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Wenn das Arzneimittel über einen vorhandenen intravenösen Zugang verabreicht werden soll, sollte sich die verwendete Infusionslösung entweder auf isotonische Kochsalzlösung oder 50 mg/ml (5 %) Glucoselösung beschränken.

Dies gilt auch für Lösungen, die mittels Flügelkanüle oder anderen Vorrichtungen verwendet werden.

Jede nicht verwendete Injektionslösung, Spritze und Injektionsnadel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Die Freisetzung von Arzneimitteln in die Umwelt sollte so gering wie möglich gehalten werden.

Die nachfolgenden Punkte zur Anwendung und Beseitigung von Spritzen und anderen spitzen Gegenständen für den medizinischen Gebrauch sind strikt zu befolgen:

- Nadeln und Spritzen niemals wiederverwenden.
- Alle verwendeten Nadeln und Spritzen in einem durchstichsicheren Behälter entsorgen.
- Diesen Behälter für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Das Entsorgen von benutzten durchstichsicheren Behältern im Hausmüll ist zu vermeiden.
- Den vollen Behälter entsprechend den nationalen Anforderungen oder nach Anweisung des medizinischen Fachpersonals entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

SUN Pharmaceuticals Germany GmbH  
Kandelstr. 7  
79199 Kirchzarten  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

86134.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
11. März 2013

**10. STAND DER INFORMATION**

April 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt