

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ibandronsäure Chemi 3 mg Injektionslösung in Fertigspritze

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natrium (weniger als 1 mmol pro Dosis).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung 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,

#### Art und Dauer der Anwendung

##### Dosierung

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

Die 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 wie möglich verabreicht werden. Danach sollten die vorgesehenen Injektionen wieder alle 3 Monate nach dem Termin der letzten Injektion geplant werden.

##### Bestimmte Patientengruppen

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Eine Injektion mit Ibandronsäure Chemi wird nicht empfohlen bei Patienten mit einem Serum-Kreatinin über  $200 \mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) oder mit einer Kreatinin-Clearance (gemessen oder errechnet) unter  $30 \text{ ml/min}$  aufgrund der begrenzten klinischen Daten aus Studien, die diese Patienten eingeschlossen hatten (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von Ibandronsäure Chemi bei Kindern; Ibandronsäure Chemi wurde in dieser Gruppe nicht untersucht.

### Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung

### Behandlungsdauer

Die optimale Dauer einer Behandlung mit Bisphosphonat bei Osteoporose ist nicht festgelegt. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen auf Grundlage von Nutzen und potenziellen Risiken von Ibandronsäure Chemi für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

Die Einhaltung des intravenösen Verabreichungsweges ist zwingend erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.3 Gegenanzeigen

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Anwendungsfehler

Ibandronsäure Chemi Injektionslösung darf nicht intraarteriell oder paravenös verabreicht werden, da dies zu Gewebeschäden führen kann.

#### Hypocalcämie

Ibandronsäure Chemi kann, wie andere intravenös verabreichte Bisphosphonate, eine vorübergehende Abnahme der Calciumwerte im Serum bewirken.

Eine bestehende Hypocalcämie muss vor Beginn der Injektionstherapie mit Ibandronsäure Chemi behoben werden. Andere Beeinträchtigungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels sollten vor Beginn der Injektionstherapie mit Ibandronsäure ebenfalls wirksam behandelt werden.

Alle Patienten müssen ergänzend Calcium und Vitamin D erhalten.

#### Nierenfunktionsstörung

Patienten mit Begleiterkrankungen oder solche, die Arzneimittel anwenden, die potenzielle Nebenwirkungen auf die Nieren haben, sollten während der Behandlung entsprechend den Grundsätzen der guten medizinischen Praxis regelmäßig überwacht werden.

Aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrung wird Ibandronsäure Chemi Injektionslösung bei Patienten mit einem Serumkreatinin 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).

#### Kieferknochennekrosen

Über Kieferknochennekrosen, die im Allgemeinen mit Zahnextraktionen bzw. lokalen Infektionen (einschließlich Osteomyelitis) einhergehen, wurde bei Krebspatienten berichtet, deren Behandlungsschemata primär

intravenös verabreichte Bisphosphonate einschlossen. Viele dieser Patienten erhielten auch eine Chemotherapie und Corticosteroide. Osteonekrose des Kiefers wurde auch bei Osteoporosepatienten berichtet, die orale Bisphosphonate erhielten.

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

Während der Behandlung sollten diese Patienten invasive zahnärztliche Eingriffe (so weit möglich) vermeiden. 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 auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung beruhen.

#### Atypische Femurfrakturen

Unter Bisphosphonat-Therapie wurden atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen 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 häufig nach einem minimalen oder ohne Trauma, und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leisten-schmerzen, oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Belastungsfraktur, nachgewiesen 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 erlitten, der kontralaterale Femur ebenfalls untersucht werden. Es wurde auch über die schlechte Heilung dieser Frakturen berichtet. 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-Abwägung, in Betracht gezogen werden.

Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten sollte den Patienten geraten werden, jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leisten-schmerzen zu berichten. Daraufhin sollte jeder Patient auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Ibandronsäure Chemi enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis (3 ml).

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Metabolische Wechselwirkungen werden als unwahrscheinlich betrachtet, da Iban-

dronsäure nicht die wesentlichen menschlichen P450-Isoenzyme in der Leber hemmt, und an Ratten gezeigt wurde, dass das hepatische Cytochrom-P450-System nicht induziert wird. Zudem beträgt die Plasma-proteinbindung etwa 85 %–87 % (ermittelt in vitro bei therapeutischen Ibandronsäurekonzentrationen), daher besteht nur ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit anderen Arzneimitteln infolge Verdrängung. Ibandronsäure wird nur über die Niere ausgeschieden und unterliegt keiner Biotransformation. Der Sekretionsweg scheint keine bekannten sauren oder basischen Transportsysteme einzuschließen, die an der Ausscheidung anderer Wirkstoffe beteiligt sind.

In pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien mit postmenopausalen Frauen wurde kein Wechselwirkungspotenzial mit Tamoxifen oder mit einer Hormonersatztherapie (Östrogene) nachgewiesen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Melphalan/Prednisolon bei Patienten mit multiplem Myelom wurden keine Wechselwirkungen beobachtet.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

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. Ibandronsäure Chemi 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 Chemi 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

Zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurden keine Studien durchgeführt.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit einer oralen Behandlung mit 2,5 mg Ibandronsäure täglich wurde bei 1251 Patienten untersucht, die in 4 placebo-kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, wobei die große Mehrheit der Patienten aus der zulassungsrelevanten 3-jährigen Frakturstudie (MF 4411) kam. Insgesamt war bei diesen Studien das Sicherheitsprofil nach Gabe von 2,5 mg Ibandronsäure täglich mit jenem von Placebo vergleichbar.

In der zulassungsrelevanten 2-Jahres-Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (BM 16550) war das Sicherheitsprofil nach intravenöser Verabreichung von Ibandronsäure 3 mg alle 3 Monate ähnlich dem Sicherheitsprofil nach oraler Gabe von Ibandronsäure 2,5 mg täglich. Der Gesamtanteil der Patienten, bei denen es zu Nebenwirkungen kam, betrug nach einem bzw. zwei Jahren 26,0 % bzw. 28,6 % bei intravenöser Verabreichung von Ibandronsäure 3 mg alle 3 Monate. Die meisten dieser Ne-

benwirkungen waren von leichter bis mäßiger Intensität. Die meisten der auftretenden Nebenwirkungen führten nicht zu einem Abbruch der Behandlung.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren grippeähnliche Beschwerden.

Nebenwirkungen, die von Prüfern als möglich oder wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Ibandronsäure-Behandlung bewertet wurden, sind im Folgenden nach Systemorganklassen aufgelistet.

Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere angegeben.

Siehe Tabelle 1

##### Grippeähnliche Beschwerden

Vorübergehende grippeähnliche Symptome wurden bei Patienten mit intravenöser Injektion von Ibandronsäure 3 mg alle 3 Monate berichtet, üblicherweise in Verbindung mit der ersten Dosis.

Grippeähnliche Beschwerden schließen Ereignisse ein, von denen als Akute-Phase-Reaktion oder als Symptome einschließlich Myalgie, Arthralgie, Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Übelkeit, Appetitlosigkeit oder Knochenschmerzen berichtet wurde. Solche Symptome waren im Allgemeinen von kurzer Dauer, von leichter bis mäßiger Intensität und bildeten sich im Verlauf der weiteren Behandlung ohne Hilfsmaßnahmen zurück.

##### 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,

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei postmenopausalen Frauen, die im Verlauf der Phase-III-Studien BM 16550 und MF 4411 mit 3 mg Ibandronsäure Injektion 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			Überempfindlichkeitsreaktion	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Augenerkrankungen			Entzündliche Augenerkrankung*†	
Gefäßerkrankungen		Phlebitis, Thrombophlebitis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastritis, Dyspepsie, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Verstopfung			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag		Angioödem, Gesichtsschwellung/Ödem, Urtikaria	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Myalgie, Schmerzen des Bewegungsapparates, Rückenschmerzen	Knochenschmerzen	Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen† (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)	Kieferknochennekrosen*†
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Grippeähnliche Erkrankungen*, Erschöpfung	Reaktionen am Verabreichungsort, Asthenie		

\* Weitere Informationen siehe unten

† Nach der Markteinführung beobachtet

die gegen Osteoporose behandelt wurden. Kieferknochennekrosen gehen im Allgemeinen mit Zahnextraktionen bzw. lokalen Infektionen (einschließlich Osteomyelitis) einher. Krebsdiagnose, Chemotherapie, Strahlentherapie, Corticoide 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.

#### 4.9 Überdosierung

Spezifische Angaben zur Behandlung einer Überdosierung mit Ibandronsäure Chemi liegen nicht vor.

Basierend auf den Erfahrungen mit dieser Substanzklasse kann jedoch eine intravenöse Überdosierung zu Hypocalcämie, 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: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate, ATC-Code: M05BA06

##### 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 Osteoklastenrekrutierung. 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 Hemmung der Knochenresorption. *In vivo* verhindert Ibandronsäure die Knochenzerstörung, die experimentell durch die Einstellung der Hormonproduktion in Gonaden, Retinoiden, Tumoren oder Tumorextrakten ausgelöst wird. Bei jungen (schnell wachsenden) Ratten wird die endogene Knochenresorption ebenfalls gehemmt, was im Vergleich zu unbehandelten Tieren zu erhöhter normaler Knochen-substanz führt.

Tiermodelle bestätigen, dass Ibandronsäure ein hochwirksamer 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.

Sowohl tägliche als auch intermittierende (mit verlängerten dosisfreien Intervallen)

Langzeitgabe an Ratten, Hunde und Affen gingen mit der Bildung neuen Knochens normaler Qualität und 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 Hemmung der Knochenresorption hinweisen, einschließlich der Supprimierung biochemischer Marker im Harn für den Abbau von Knochenkollagen (z. B. Desoxypyridinolin und die quervernetzten N-Telopeptide des Kollagens Typ I [NTX]).

Sowohl tägliche und intermittierende (mit einem dosisfreien Intervall von 9–10 Wochen pro Quartal) orale Dosis als auch die intravenöse Dosis von Ibandronsäure erzeugten bei postmenopausalen Frauen biochemische Veränderungen, die auf eine dosisabhängige Hemmung 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.

Nach Behandlungsabbruch stieg die Knochenresorptionsrate wieder auf pathologisch hohe Werte, wie sie vor der Behandlung bestanden hatten und wie sie typischerweise bei postmenopausaler Osteoporose zu beobachten sind.

Die histologische Auswertung von Knochenbiopsien zeigte nach 2- und 3-jähriger Behandlung von postmenopausalen Frauen mit täglich und intermittierenden oralen Dosen von Ibandronsäure 2,5 mg und 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 Injektion beobachtet.

#### Klinische Wirksamkeit

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

Ibandronsäure Chemi 3 mg Injektion alle 3 Monate

#### Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density – BMD)

Eine zweijährige, randomisierte, multizentrische, doppelblinde Nichtunterlegenheitsstudie (BM 16550) mit postmenopausalen Frauen (1386 Frauen im Alter von 55–80 Jahren) mit Osteoporose (BMD T-Score der Lendenwirbelsäule unter –2,5 als Ausgangswert) zeigte, dass intravenös verabreichte Ibandronsäure 3 mg alle 3 Monate mindestens genauso wirksam war wie die tägliche orale Gabe von Ibandronsäure 2,5 mg. Dies wurde sowohl in der primären Auswertung nach einem Jahr als auch in der bestätigenden Auswertung am 2-Jahres-Endpunkt gezeigt (Tabelle 2).

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

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

Nach 1 Jahr Behandlungszeit zeigten 92,1 % der Patienten, die alle 3 Monate 3 mg intravenös erhielten, einen Anstieg oder eine gleichbleibende BMD der Lenden-

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

	1-Jahres-Daten der Studie BM 16550		2-Jahres-Daten der Studie BM 16550	
Mittlere relative Veränderungen vom Ausgangswert in % (95 %-Konfidenzintervall)	Ibandronsäure 2,5 mg täglich (N = 377)	Ibandronsäure 3 mg Injektion alle 3 Monate (N = 365)	Ibandronsäure 2,5 mg täglich (N = 334)	Ibandronsäure 3 mg Injektion alle 3 Monate (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 Femurhalses	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]

# IBANDRONSÄURE CHEMI 3 mg



wirbelsäule (d. h., sie sprachen auf die Behandlung an) im Vergleich zu 84,9 % der Patienten, die täglich 2,5 mg oral erhielten ( $p = 0,002$ ). Nach 2-jähriger Behandlungszeit zeigten 92,8 % bzw. 84,7 % der Patienten, 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-jähriger Behandlungszeit 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 des gesamten Hüftknochens ( $p = 0,004$ ).

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 zwei 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. Darüber hinaus 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. Die Abnahme des Serum-CTX hielt bei mehr als der Hälfte der Patienten, die in beiden Behandlungsgruppen ein Ansprechen zeigten, über 2 Jahre an. Auf Basis der Ergebnisse der Studie BM16550 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 Ibandronsäure 2,5 mg täglich.

## Kinder und Jugendliche

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 dosisproportional nach intravenöser Verabreichung von 0,5 mg bis 6 mg.

## Resorption

Nicht zutreffend

## Verteilung

Nach anfänglicher systemischer Exposition bindet Ibandronsäure rasch an den 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 im Kreislauf befindlichen Dosis geschätzt. Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt etwa 85 %–87 % (ermittelt in vitro bei therapeutischen Arzneimittelkonzentrationen von Ibandronsäure), sodass nur ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit anderen Arzneimitteln infolge einer Verdrängung besteht.

## Biotransformation

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

## Elimination

Die resorbierte Fraktion der 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 bzw. 8 Stunden nach intravenöser bzw. oraler Gabe 10 % der Spitzenwerte.

Die Gesamtklearance von 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 Gesamtklearance und korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Die Differenz zwischen der scheinbaren Gesamtklearance und der renalen Clearance wird als Ausdruck der Aufnahme durch den Knochen angesehen.

## Pharmakokinetik in speziellen klinischen Situationen

### Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Ibandronsäure ist bei Männern und Frauen ähnlich.

### Bevölkerungsgruppen

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

## Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die renale Clearance von Ibandronsäure steht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verschiedenen Grades in linearer Beziehung zur Kreatinin-Clearance (CL<sub>cr</sub>).

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (CL<sub>cr</sub>  $\geq 30$  ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

## Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Ibandronsäure vor. Die Leber spielt keine signifikante Rolle bei der Clearance von Ibandronsäure, da diese nicht metabolisiert, sondern durch Ausscheidung über die Niere sowie durch Aufnahme in den Knochen entfernt wird. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich.

## Ältere Patienten

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

## Kinder und Jugendliche

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/Karzinogenität:**

Ein Hinweis auf ein karzinogenes Potenzial wurde nicht beobachtet. Untersuchungen zur Genotoxizität ergaben keine Hinweise auf eine genetische Aktivität von 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 und 1 mg/kg/Tag die Spermienzahl und die Fertilität bei 1 mg/kg/Tag bei Männchen und bei Weibchen bei 1,2 mg/kg/Tag. Andere unerwünschten 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%  
Natriumacetat-Trihydrat  
Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Ibandronsäure Chemi Injektionslösung darf nicht mit calciumhaltigen Lösungen oder anderen intravenös zu verabreichenden Arzneimitteln gemischt werden.

Ibandronsäure Injektionslösung wird direkt intravenös über eine Dauer von 15–30 Sekunden injiziert. Die Gabe zusammen mit anderen intravenös verabreichten Arzneimitteln wird nicht empfohlen.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Fertigspritze aus Kunststoff (5 ml) mit Kunststoffkappe und einem Stopfen aus Styrol-Butadien-Kautschuk (SBR) verschlossen mit 3 ml Injektionslösung.

Packungsgrößen zu 1 oder 4 Fertigspritzen mit Injektionsnadeln.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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 beseitigen.

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

- Nadeln und Spritzen nicht wiederverwenden.
- Alle verwendeten Nadeln und Spritzen in einer Kanülenabwurfbox (durchstichsicherer Einwegbehälter) entsorgen.
- Diesen Behälter für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Kanülenabwurfboxen nicht im Haushaltsabfall entsorgen.
- Den vollen Behälter entsprechend den nationalen Anforderungen oder nach Anweisung des medizinischen Fachpersonals beseitigen.

**7. Inhaber der Zulassung**

Chemi S.p.A.  
Via dei Lavoratori,  
54-Cinisello Balsamo  
Italien

Mitvertreiber:  
Bendalis GmbH  
Keltenring 17  
82041 Oberhaching

**8. Zulassungsnummer(n)**

85843.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung**

27.09.2012

**10. Stand der Information**

April 2013

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin