

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ibandronsäure Ibisqus 2 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Durchstechflasche mit 2 ml Lösung enthält 2 mg Ibandronsäure (entsprechend 2,25 mg Ibandronsäure, Mononatriumibandronat 1 H₂O).

1 ml Lösung enthält 1 mg Ibandronsäure (entsprechend 1,13 mg Ibandronsäure, Mononatriumibandronat 1 H₂O).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natrium (weniger als 1 mmol pro Dosis).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Klare, farblose Lösung.

pH-Wert des unverdünnten Produkts: 4,9–5,5

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Ibandronsäure ist bei Erwachsenen indiziert zur

- Prävention skelettbezogener Ereignisse (pathologische Frakturen, Knochenkomplikationen, die eine Radiotherapie oder einen chirurgischen Eingriff erfordern) bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen.
- Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie mit oder ohne Metastasen

4.2 Dosierung und Art Dauer der Anwendung

Die Therapie mit Ibandronsäure darf nur von in der Behandlung von Krebs erfahrenen Ärzten begonnen werden.

Für Anweisungen zur Verdünnung dieses Arzneimittels vor Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

Dosierung

Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen

Die empfohlene Dosis zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen beträgt 6 mg intravenös in Abständen von 3–4 Wochen. Die Dosis sollte über mindestens 15 Minuten infundiert werden. Für Infusionszwecke sollte der Inhalt der Durchstechflasche(n) zu 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung oder 100 ml 5%iger Glucoselösung hinzugefügt werden.

Eine kürzere Infusionszeit (d.h. 15 Minuten) sollte nur bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung angewendet werden. Es liegen keine Daten vor, welche die Anwendung einer kürzeren Infusionszeit bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min beschreiben. Der verschreibende Arzt sollte bei dieser Patientengruppe die Empfehlun-

gen zu Dosierung und Verabreichung im Abschnitt Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Abschnitt 4.2) beachten.

Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie

Vor der Behandlung mit Ibandronsäure sollte bei den Patienten ein angemessener Flüssigkeitsausgleich (Rehydratation) mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung vorgenommen werden. Bei der Dosierung sollte der Schweregrad der Hyperkalzämie und die Art des Tumors berücksichtigt werden. Im Allgemeinen benötigen Patienten mit osteolytischen Knochenmetastasen geringere Dosen als Patienten mit humoraler Hyperkalzämie. Bei den meisten Patienten mit schwerer Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serum-Calcium-Spiegel* ≥ 3 mmol/l oder ≥ 12 mg/dl) ist eine Einmaldosis von 4 mg ausreichend. Bei Patienten mit mäßiggradiger Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serum-Calcium-Spiegel < 3 mmol/l oder < 12 mg/dl) ist eine Einmaldosis von 2 mg ausreichend. Die höchste in klinischen Studien eingesetzte Dosis betrug 6 mg; diese Dosis führte jedoch zu keiner weiteren Wirkungssteigerung.

* Hinweis: Der Albumin-korrigierte Serum-Calcium-Spiegel wird wie folgt berechnet:

Albumin-korrigierter Serum-Calcium-Spiegel (mmol/l) =
Serum-Calcium (mmol/l) – $[0,02 \times \text{Albumin (g/l)}] + 0,8$

oder

Albumin-korrigierter Serum-Calcium-Spiegel (mg/dl) =
Serum-Calcium (mg/dl) + $0,8 \times [4 - \text{Albumin (g/dl)}]$

Zur Umrechnung des Albumin-korrigierten Wertes des Serum-Calcium-Spiegels von mmol/l in mg/dl ist der mmol/l-Wert mit Faktor 4 zu multiplizieren.

In den meisten Fällen kann ein erhöhter Serum-Calcium-Spiegel innerhalb von 7 Tagen in den Normbereich gesenkt werden. Die mediane Dauer bis zum Rezidiv (Wiederanstieg des Albuminkorrigierten Serum-Calcium-Spiegels über 3 mmol/l) betrug bei einer Dosis von 2 mg bzw. 4 mg 18–19 Tage. Bei einer Dosis von 6 mg betrug die mediane Dauer bis zum Rezidiv 26 Tage.

Eine begrenzte Anzahl von Patienten (50 Patienten) erhielt eine zweite Infusion zur Behandlung der Hyperkalzämie. Eine Wiederholung der Behandlung kann in Betracht gezogen werden, falls die Hyperkalzämie wieder auftritt, oder bei ungenügender Wirksamkeit.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (CLCr ≥ 50 und < 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich ist. Für Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 30 und < 50 ml/min) oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), die zur Prävention

skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen behandelt werden, gelten folgende Dosierungsempfehlungen (siehe Abschnitt 5.2):

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosierung/ Infusionszeit ¹	Infusionsvolumen ²
≥ 50 CLCr < 80	6 mg/ 15 Minuten	100 ml
≥ 30 CLCr < 50	4 mg/ 1 Stunde	500 ml
< 30	2 mg/ 1 Stunde	500 ml

¹ Verabreichung alle 3–4 Wochen

² 0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung

Eine Infusion über 15 Minuten ist bei Krebspatienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min nicht untersucht worden.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ibandronsäure bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Nur zum Einmalgebrauch. Es sollen nur klare Lösungen ohne Rückstände verwendet werden.

Ibandronsäure zur Herstellung einer Infusionslösung ist als intravenöse Infusion zu verabreichen. Hierzu wird der Inhalt der Durchstechflaschen zu 500 ml isotonischer Natriumchloridlösung (oder 500 ml 5%iger Glucoselösung) hinzugefügt und über zwei Stunden infundiert.

Da die versehentliche intraarterielle Anwendung von Zubereitungen, die nicht ausdrücklich zur intraarteriellen Therapie empfohlen werden, sowie die paravenöse Anwendung zu Gewebeschäden führen kann, ist sorgfältig darauf zu achten, dass die intravenöse Verabreichung von Ibandronsäure Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gewährleistet ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Ibandronsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Vorsicht ist geboten bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen andere Bisphosphonate.
- Hypokalzämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels

Eine Hypokalzämie und andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels sollte vor Beginn der Behandlung mit Ibandronsäure bei Knochenmetastasen wirksam behandelt werden.

Eine ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D ist bei allen Patienten wichtig. Patienten sollten zusätzlich Calcium bzw. Vitamin D einnehmen, falls die tägliche Aufnahme mit der Nahrung unzureichend ist.

Ibandronsäure Ibisqus 2 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Kieferknochennekrosen

Über Kieferknochennekrosen, die im Allgemeinen mit Zahnextraktionen und/oder lokalen Infektionen (einschließlich Osteomyelitis) einhergehen, wurde bei Krebspatienten berichtet, deren Behandlungsschemata primär intravenös verabreichte Bisphosphonate einschlossen. Viele dieser Patienten erhielten außerdem Chemotherapie und Corticoide. Kieferknochennekrosen wurden auch bei Patienten mit Osteoporose 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, Radiotherapie, Corticoiden 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-Bewertung, beruhen.

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie 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 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 Leisten-schmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Klinische Studien haben keine Anzeichen einer Verschlechterung der Nierenfunktion bei einer Langzeittherapie mit Ibandronsäure gezeigt. Trotzdem wird empfohlen, entsprechend der medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten, bei mit Ibandronsäure behandelten Patienten Nierenfunktion sowie Calcium-, Phosphat- und Magnesium-Serumspiegel zu überwachen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden, da hierzu keine klinischen Erfahrungen vorliegen.

Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion

Bei Patienten mit einem Risiko für Herzversagen muss eine Hyperhydratation vermieden werden.

Ibandronsäure Ibisqus enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Andere Wechselwirkungsstudien haben bei postmenopausalen Frauen kein Wechselwirkungspotential mit Tamoxifen oder einer Hormonersatztherapie (Östrogen) gezeigt.

Bezüglich einer Disposition sind klinisch signifikante Wechselwirkungen unwahrscheinlich. Ibandronsäure wird nur über die Niere ausgeschieden und unterliegt keiner Biotransformation. Der Sekretionsweg scheint keine bekannten sauren bzw. basischen Transportsysteme einzuschließen, die an der Ausscheidung anderer wirksamer Substanzen beteiligt sind. Darüber hinaus hemmt Ibandronsäure weder die wesentlichen menschlichen P450-Isoenzyme in der Leber, noch induziert sie das hepatische Cytochrom-P450-System bei Ratten. Die Plasmaproteinbindung ist bei therapeutischen Konzentrationen gering, sodass Ibandronsäure wahrscheinlich keine anderen wirksamen Substanzen verdrängt.

Vorsicht ist geboten, wenn Bisphosphonate gleichzeitig mit Aminoglykosiden verabreicht werden, da beide Substanzen zu einer Senkung des Serum-Calcium-Spiegels über längere Zeiträume führen können. Es ist auch auf eine möglicherweise gleichzeitig bestehende Hypomagnesiämie zu achten.

In klinischen Studien wurde Ibandronsäure zusammen mit häufig angewendeten antineoplastischen Substanzen, Diuretika, Antibiotika und Analgetika verabreicht, ohne dass klinisch erkennbare Interaktionen auftraten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Ibandronsäure bei Schwangeren vor. Studien an Ratten haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb sollte Ibandronsäure 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 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 Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit aufgelistet, die häufigsten zuerst und nach folgender Regel: 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 ($< 1/10.000$).

Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie

Das Sicherheitsprofil von Ibandronsäure bei tumorinduzierter Hyperkalzämie basiert auf kontrollierten klinischen Studien in dieser Indikation nach intravenöser Gabe von Ibandronsäure in der empfohlenen Dosierung. Die Behandlung war am häufigsten mit einem Anstieg der Körpertemperatur verbunden. Gelegentlich wurde auch über ein grippeähnliches Syndrom mit Fieber, Schüttelfrost, Knochenschmerzen bzw. muskelkaterähnlichen Schmerzen berichtet. In den meisten Fällen war keine spezielle Behandlung erforderlich und die Symptome bildeten sich nach einigen Stunden oder Tagen von selbst wieder zurück.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Hypokalzämie

Eine verminderte Calciumausscheidung im Urin kann mit einer nicht behandlungsbedürftigen Abnahme der Serumphosphat-spiegel einhergehen. Der Serum-Calcium-Spiegel kann auf hypokalzämische Werte abfallen.

Grippeähnliche Erkrankung

Es trat ein grippeähnliches Syndrom mit Fieber, Schüttelfrost, Knochenschmerzen und/oder muskelkaterähnlichen Schmerzen

Tabelle 1: Unerwünschte Ereignisse, die in kontrollierten klinischen Studien zur tumorinduzierten Hyperkalzämie nach Behandlung mit Ibandronsäure berichtet wurden

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypokalzämie**			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Bronchospasmen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Knochenschmerzen	Myalgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber		Grippeähnliche Erkrankung**, Rigor		

Anmerkung: Die Daten der 2- mg- und 4-mg-Dosierungen von Ibandronsäure wurden zusammengefasst.

** Weitere Informationen siehe unten

auf. In den meisten Fällen war keine spezielle Behandlung erforderlich und die Symptome bildeten sich nach einigen Stunden oder Tagen von selbst wieder zurück.

Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen

Das Sicherheitsprofil von intravenös verabreichtem Ibandronsäure zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen basiert auf einer kontrollierten klinischen Prüfung in dieser Indikation nach intravenöser Gabe von Ibandronsäure in der empfohlenen Dosierung.

Tabelle 2 zeigt Nebenwirkungen, d.h. unerwünschte Ereignisse mit einem entfernten,

möglichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation, von denen im Rahmen der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie (152 Patienten, behandelt mit Ibandronsäure 6 mg) und nach der Markteinführung 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 bzw. lokalen Infektionen (einschließlich Osteomyelitis) einher. Krebsdiagnose, Chemotherapie, Radiotherapie, Corticoide und mangelhafte Mund-

hygiene 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

Bislang liegen keine Erfahrungen zu akuten Vergiftungen mit Ibandronsäure Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor. Da sich in präklinischen Untersuchungen nach Gabe hoher Dosen sowohl die Niere als auch die Leber als Zielorgane der Toxizität erwiesen haben, sollte die Nieren- und Le-

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die bei mit Ibandronsäure 6 mg intravenös behandelten Patienten mit Knochenmetastasen infolge von Brustkrebs auftraten

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektionen	Zystitis, Vaginitis, orale Candidose		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen			Gutartiges Hautblas-tom		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie, Dyskrasie des Blutes		
Endokrine Erkrankungen		Parathyroide Störung			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hypophosphatämie		
Psychiatrische Erkrankungen			Schlafstörungen, Angst, labiler Gemütszustand		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel, Störung des Geschmacks-empfindens (Geschmacksverfälschung)	Zerebrovaskuläre Störung, Läsion der Nervenwurzel, Amnesie, Migräne, Neuralgie, Hypertonie, Hyperästhesie, zirkum-orale Parästhesie, Parosmie		
Augenerkrankungen		Katarakt		Entzündliche Augenerkrankungen***	

Fortsetzung auf Seite 4

**Ibandronsäure Ibisqus 2 mg
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**


Fortsetzung Tabelle 2

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Taubheit		
Herzerkrankungen		Schenkelblock	Myokardischämie, kardiovaskuläre Störung, Palpitationen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Pharyngitis	Lungenödem, Stridor		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Zahnerkrankung	Gastroenteritis, Gastritis, Mundulkus, Dysphagie, Cheilitis		
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholelithiasis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hauterkrankung, Erythema	Hautausschlag, Alopie		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Osteoarthritis, Myalgie, Arthralgie, Gelenkerkrankung		Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen [†] (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)	Kieferknochennekrosen ^{†**}
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnverhaltung, Nierenzyste		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Beckenschmerzen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Grippeähnliche Erkrankung, peripheres Ödem, Asthenie, Durst	Hypothermie		
Untersuchungen		Erhöhte GGT- oder Kreatinin-Werte	Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut, Gewichtsverlust		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Verletzung, Schmerzen an der Injektionsstelle		

** Weitere Informationen siehe unten

† Nach der Markteinführung beobachtet

berfunktion überwacht werden. Eine klinisch bedeutsame Hypokalzämie sollte durch intravenöse Gabe von Calciumgluconat korrigiert werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenkrankungen, Bisphosphonate, ATC-Code: M05B A06

Ibandronsäure gehört zur Gruppe der Bisphosphonate, die spezifisch am Knochen wirken. Ihre selektive Wirkung auf das Knochengewebe ist durch die hohe Affinität der Bisphosphonate zum Knochenmineral bedingt. Bisphosphonate entfalten ihre Wirkung durch Hemmung der Osteoklastenaktivität, wenn auch der genaue Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist.

In vivo verhindert Ibandronsäure die experimentell erzeugte Knochenzerstörung, die durch den Ausfall der Gonadenfunktion, durch Retinoide, Tumore oder Tumorextrakte

verursacht wird. Die Hemmung der endogenen Knochenresorption wurde ebenfalls durch Kinetik-Studien mit ⁴⁵Ca und durch die Freisetzung von zuvor in das Skelett eingebautem, radioaktiv markiertem Tetracyclin gezeigt.

In Dosen, die deutlich über den pharmakologisch wirksamen Dosen lagen, hatte Ibandronsäure keinerlei Einfluss auf die Knochenmineralisation.

Die Knochenresorption infolge einer bösartigen Erkrankung ist als übermäßige Knochenresorption gekennzeichnet, die nicht durch entsprechende Knochenbildung ausgeglichen wird. Ibandronsäure hemmt selektiv die Osteoklastenaktivität und reduziert somit die Knochenresorption, was zur Reduzierung von skelettalen Komplikationen der malignen Krankheit führt.

Klinische Studien zur Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie

Klinische Studien zur malignen Hyperkalzämie zeigten, dass die hemmende Wirkung von Ibandronsäure auf die tumorinduzierte

Osteolyse und insbesondere auf die tumorinduzierte Hyperkalzämie durch eine Abnahme des Serum-Calciums und der Calciumausscheidung im Urin gekennzeichnet ist.

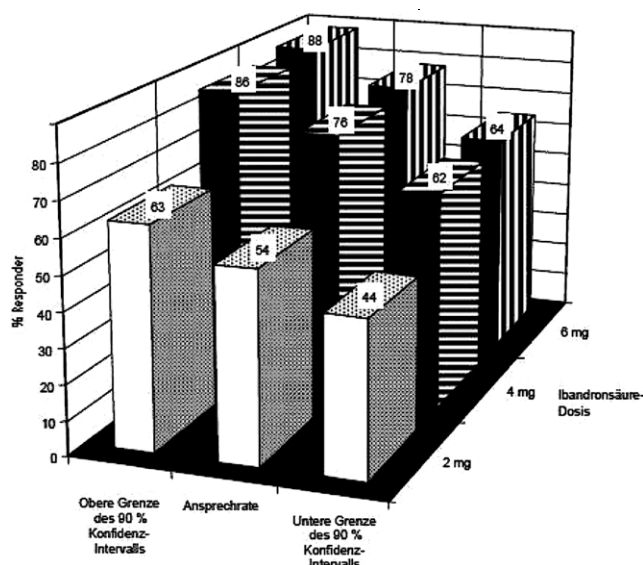
Im empfohlenen Dosierungsbereich wurden bei Patienten mit Albumin-korrigierten Serum-Calcium-Werten $\geq 3,0$ mmol/l nach adäquater Rehydratation die folgenden Responderraten mit den zugehörigen Konfidenzintervallen erhalten:

Siehe Abbildung auf Seite 5

Bei diesen Patienten und Dosen betrug die mediane Dauer bis zum Erreichen normocalcämischer Werte 4 bis 7 Tage. Die mediane Dauer bis zum Rezidiv (Wiederanstieg Albumin-korrigierter Serumcalciumwerte über 3,0 mmol/l) betrug 18 bis 26 Tage.

Klinische Studien zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen

Klinische Studien an Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen zeigten einen dosisabhängigen hemmenden Effekt



auf die Osteolyse (nachgewiesen durch Marker der Knochenresorption) sowie eine dosisabhängige Wirkung auf skelettale Ereignisse.

Die Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen mit intravenös verabreichtem Ibandronsäure 6 mg, wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie über 96 Wochen bewertet. Patientinnen mit Brustkrebs und radiologisch bestätigten Knochenmetastasen erhielten randomisiert Placebo (158 Patienten) oder Bondronat 6 mg (154 Patienten). Die Ergebnisse dieser Studie sind nachfolgend zusammengefasst.

Primäre Endpunkte zur Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt der Studie war die Skeletal Morbidity Period Rate (SMPR). Dies war ein zusammengefasster Endpunkt, der folgende skelettbezogenen Ereignisse (Skeletal Related Events, SREs) als Subkomponenten aufwies:

- Bestrahlungstherapie der Knochen zur Behandlung von Frakturen/drohenden Frakturen
- Knochenoperationen zur Behandlung von Frakturen
- vertebrale Frakturen
- nicht-vertebrale Frakturen.

Die SMPR-Analyse war zeitangepasst und berücksichtigte, dass ein oder mehrere Ereignisse, die innerhalb einer 12-wöchigen Periode auftraten, möglicherweise in einem Zusammenhang stehen könnten. Mehrfach auftretende Ereignisse wurden deshalb zum Zweck der Analyse nur einmal gezählt. Daten aus dieser Studie zeigten einen signifikanten Vorteil von intravenös verabreichtem Ibandronsäure 6 mg gegenüber Placebo in der Abnahme der SREs, ermittelt durch die zeitangepasste SMPR ($p = 0,004$). Ebenso war die Anzahl der SREs mit Ibandronsäure 6 mg signifikant reduziert und es gab eine 40%ige Abnahme des Risikos gegenüber Placebo (relatives Risiko 0,6; $p = 0,003$). Die Ergebnisse der Wirksamkeit sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit

Eine statistisch signifikante Verbesserung der Knochenschmerzbeurteilung wurde für

intravenös verabreichte Ibandronsäure 6 mg im Vergleich zu Placebo gezeigt. Die Schmerzreduzierung war während der gesamten Studie gleichbleibend unterhalb des Ausgangswertes und begleitet von einer signifikanten Abnahme des Gebrauchs von Analgetika. Im Vergleich zu Placebo war die Verschlechterung der Lebensqualität bei den mit Ibandronsäure behandelten Patienten signifikant geringer. Eine tabellarische Zusammenfassung dieser sekundären Wirksamkeitsergebnisse ist in Tabelle 4 dargestellt.

Bei den mit Ibandronsäure behandelten Patienten zeigte sich ein deutlicher Abfall von Urinmarkern der Knochenresorption (Pyridinolin und Deoxypyridinolin), der im Vergleich zur Behandlung mit Placebo statistisch signifikant war.

In einer Studie wurde bei 130 Patienten mit metastasiertem Brustkrebs die Sicherheit von Ibandronsäure bei einer 1-stündigen Infusion mit der Sicherheit einer Infusion über 15 Minuten verglichen. Es wurde kein Unterschied bei den Indikatoren der Nierenfunktion beobachtet. Das Gesamtprofil der unerwünschten Ereignisse von Ibandron-

säure stimmte nach der Infusion über 15 Minuten mit dem bekannten Sicherheitsprofil über längere Infusionszeiten überein. Auch wurden keine neuen Sicherheitsbelange in Bezug auf die Infusionsdauer von 15 Minuten identifiziert.

Eine Infusion über 15 Minuten ist bei Krebspatienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min nicht untersucht worden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ibandronsäure bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Infusion von 2, 4 und 6 mg Ibandronsäure über zwei Stunden zeigen sich die pharmakokinetischen Parameter dosisproportional.

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 Dosismenge, die den Knochen erreicht, wird auf 40–50 % der im Kreislauf befindlichen Dosis geschätzt. Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt etwa 87 % bei therapeutischen Konzentrationen, und deshalb ist eine Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln aufgrund einer Verdrängung unwahrscheinlich.

Biotransformation

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

Elimination

Der Bereich der beobachteten scheinbaren Halbwertszeiten ist breit und abhängig von Dosis und Testempfindlichkeit, doch liegt die scheinbare terminale Halbwertszeit im Allgemeinen im Bereich von 10–60 Stunden. Allerdings fallen die frühen Plasmaspiegel rasch ab und erreichen innerhalb von 3 bzw. 8 Stunden nach intravenöser bzw. oraler Gabe 10 % der Spitzenwerte. Patienten mit

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse (Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen)

	Alle skelettalen Ereignisse (SREs)		
	Placebo n = 158	Ibandronsäure 6 mg n = 154	p-Wert
SMPR (pro Patient/Jahr)	1,48	1,19	$p = 0,004$
Anzahl der Ereignisse (pro Patient)	3,64	2,65	$p = 0,025$
Relatives Risiko für SREs	–	0,60	$p = 0,003$

Tabelle 4: Sekundäre Wirksamkeitsergebnisse (Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen)

	Placebo n = 158	Ibandronsäure 6 mg n = 154	p-Wert
Knochenschmerzen*	0,21	–0,28	$p < 0,001$
Gebrauch von Analgetika*	0,90	0,51	$p = 0,083$
Lebensqualität*	–45,4	–10,3	$p = 0,004$

* Mittlere Veränderung vom Ausgangswert bis zur letzten Bewertung.

Ibandronsäure Ibisqus 2 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Knochenmetastasen zeigten bei intravenöser Verabreichung von Ibandronsäure in 4-wöchigen Abständen über eine Dauer von 48 Wochen keine systemische Akkumulation.

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

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Geschlecht

Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik von Ibandronsäure sind 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 wenige Daten vor.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Exposition von Ibandronsäure bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verschiedenen Grades und der Kreatinin-Clearance (CLcr). Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (geschätzte durchschnittlicher Kreatinin-Clearance = 21,2 ml/min), war die Dosisangepasste mittlere AUC_{0–24 h} im Vergleich zu gesunden Probanden um 110 % erhöht. In der klinisch-pharmakologischen Studie WP18551 stieg nach einer intravenös verabreichten Einzeldosis von 6 mg (15-minütige Infusion) die mittlere AUC_{0–24 h} bei Patienten mit leichter (mittlere geschätzte CLcr = 68,1 ml/min) und mäßiger (mittlere geschätzte CLcr = 41,2 ml/min) Einschränkung der Nierenfunktion um 14 % bzw. 86 % an, im Vergleich zu gesunden Probanden (mittlere geschätzte CLcr = 120 ml/min). Die mittlere C_{max} war bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung nicht erhöht aber jedoch bei 12 % der Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion. Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (CLcr ≥ 50 und < 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich ist. Bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (CLcr ≥ 30 und < 50 ml/min) oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CLcr < 30 ml/min), die zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen behandelt werden, wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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 metaboli-

siert, sondern durch Ausscheidung über die Niere sowie durch Aufnahme in den Knochen entfernt wird. Deshalb ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich. Da außerdem die Proteinbindung von Ibandronsäure in therapeutischen Konzentrationen ca. 87 % beträgt, ist es unwahrscheinlich, dass eine Hypoproteinämie bei schweren Lebererkrankungen zu einer klinisch signifikanten Erhöhung der freien Plasmakonzentration führt.

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Ibandronsäure bei Patienten unter 18 Jahre alt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Effekte in präklinischen Studien wurden nur bei Expositionen beobachtet, die ausreichend oberhalb der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Dies weist auf geringe Relevanz für die klinische Anwendung hin. Wie bei anderen Bisphosphonaten wurde die Niere als das primäre Zielorgan der systemischen Toxizität identifiziert.

Mutagenität/Karzinogenität:

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

Reproduktionstoxizität:

Bei intravenös behandelten Ratten und Kaninchen gab es keine Hinweise auf eine direkte fötale Toxizität oder teratogene Wirkung von Ibandronsäure. 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 verringerte bei Männchen die Fertilität bei 1 mg/kg/Tag und bei Weibchen bei 1,2 mg/kg/Tag. Die unerwünschten Wirkungen von Ibandronsäure in Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten waren diejenigen, die bei der Substanzklasse der Bisphosphonate zu erwarten waren. Zu ihnen zählen eine verringerte Anzahl der Nidationsstellen, eine Beeinträchtigung der natürlichen Geburt (Dystokie), eine Zunahme viszeraler Variationen (Nierenbecken-Harnleitersyndrom) sowie Zahnanomalien bei den F₁-Nachkommen von Ratten.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid (E 524) (zur pH-Einstellung)
Essigsäure 99% (E 260)
Natriumacetat-Trihydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Verdünnung: Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Aus mikrobiologischen Gründen sollte das Produkt sofort nach der Zubereitung verwendet werden. Falls die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit nach Anbruch und die Lagerungsbedingungen vor Gebrauch im Verantwortungsbereich des Anwenders und betragen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C, außer die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung vor der Verdünnung.

Siehe Abschnitt 6.3 für Lagerungsbedingungen des verdünnten Produkts.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ibandronsäure ist in klaren, farblosen Durchstechflaschen erhältlich, in Packungen zu: 1, 5 oder 10 klare, farblose Glasdurchstechflaschen

Die Durchstechflaschen sind mit einem Kautschukstopfen verschlossen. 2 ml Durchstechflaschen haben einen orangefarbenen Flip-Off-Verschluss, 6 ml Durchstechflaschen haben einen türkisfarbenen (blaugrün) Flip-Off-Verschluss.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Abhängig von der Indikation ist Ibandronsäure Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung folgendermaßen zu verdünnen: Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen
Der Inhalt der Durchstechflasche(n) wird zu 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung oder 100 ml 5%iger Glucoselösung hinzugefügt.

Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie
Der Inhalt der Durchstechflasche(n) wird zu 500 ml isotonischer Natriumchloridlösung oder 500 ml 5%iger Dextroselösung hinzugefügt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die Freisetzung von Arzneimitteln in die Umwelt sollte so gering wie möglich gehalten werden.

7. Inhaber der Zulassung

Ibigen s.r.l.
Via Fossignano 2
04011 Aprilia (LT)
Italy



8. Zulassungsnummer(n)

82971.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

Dezember 2012

10. Stand der Information

April 2013

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin