

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS*****Ibandronsäure ratiopharm 50 mg Filmtabletten*****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 50 mg Ibandronsäure (als Mononatriumbandronat  $1 \text{ H}_2\text{O}$ ).

**Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Enthält 54 mg Lactose-Monohydrat. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Weiß bis cremefarbene, oblonge, bikonvexe Filmtabletten, 9 mm in der Länge, mit Prägung „I9BE“ auf einer Seite und „50“ auf der anderen Seite.

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

***Ibandronsäure ratiopharm*** wird angewendet zur Prävention skelettbezogener Ereignisse (pathologische Frakturen, Knochenkomplikationen, die eine Radiotherapie oder einen chirurgischen Eingriff erfordern) bei erwachsenen Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

**Dosierung**

Die empfohlene Dosis beträgt eine 50 mg Filmtablette täglich.

**Spezielle Patientengruppen****Patienten mit Leberinsuffizienz**

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

**Patienten mit Niereninsuffizienz**

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz, ( $\text{CL}_{\text{cr}} \geq 50$  und  $< 80 \text{ ml/min}$ ).

Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz ( $\text{CL}_{\text{cr}} \geq 30$  und  $< 50 \text{ ml/min}$ ) wird eine Dosisanpassung auf eine 50-mg-Filmtablette jeden zweiten Tag empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ( $\text{CL}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/min}$ ) beträgt die empfohlene Dosis eine 50-mg-Filmtablette einmal wöchentlich. Siehe oben genannte Dosierungsanleitung.

**Ältere Patienten (> 65 Jahre)**

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ibandronsäure bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2).

**Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Ibandronsäure-Tabletten dürfen nur nach einer nächtlichen Nüchternperiode (von mindestens 6 Stunden) und vor der ersten Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme des Tages

ges eingenommen werden. Ebenso sollen vor der Einnahme der Ibandronsäure-Tabletten andere Arzneimittel und Ergänzungstoffe (einschließlich Calcium) vermieden werden. Nach Einnahme der Tablette sollte noch mindestens 30 Minuten nüchtern geblieben werden. Wasser darf zu jeder Zeit während der laufenden Behandlung mit Ibandronsäure getrunken werden (siehe Abschnitt 4.5). Wasser mit einer hohen Calciumkonzentration darf nicht verwendet werden. Falls es Bedenken bezüglich eines potenziell hohen Calciumgehalts im Leitungswasser gibt (hartes Wasser), wird empfohlen, Flaschenwasser mit einem geringen Anteil an Mineralstoffen zu verwenden.

- Die Tabletten müssen unzerkaut mit einem vollen Glas Wasser (180 bis 240 ml) in aufrecht sitzender oder stehender Haltung geschluckt werden.
- Die Patienten dürfen sich nach der Einnahme von Ibandronsäure 60 Minuten lang nicht hinlegen.
- Die Patienten dürfen die Tablette wegen der potenziellen Gefahr einer oropharyngealen Ulzeration nicht kauen, lutschen oder zerdrücken.
- Zur Einnahme von Ibandronsäure darf nur Wasser verwendet werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Ibandronsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hypokalzämie
- Missbildungen der Speiseröhre, wie eine Stenose oder Achalasie, die die ösophageale Leerung verzögern
- Das Unvermögen, für mindestens 60 Minuten zu stehen oder aufrecht zu sitzen

**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 sollten vor Beginn der Behandlung mit Ibandronsäure wirksam therapiert werden. Eine ausreichende Zufuhr von Calcium und Vitamin D ist bei allen Patienten wichtig. Die Patienten sollten ergänzend Calcium und/oder Vitamin D erhalten, falls die tägliche Aufnahme unzureichend ist.

**Gastrointestinale Irritation**

Oral verabreichte Bisphosphonate können lokale Irritationen der oberen Magen-Darm-Schleimhaut hervorrufen. Aufgrund dieser möglichen reizenden Wirkungen und der Möglichkeit der Verschlimmerung der Grundkrankheit ist Vorsicht geboten, wenn Ibandronsäure an Patienten mit aktiven Problemen im oberen Magen-Darm-Trakt (z. B. bekanntem Barrett-Ösophagus, Dysphagie, anderen ösophagealen Erkrankungen, Gastritis, Zwölffingerdarmentzündung oder Geschwüren) verabreicht wird.

Unerwünschte Ereignisse wie Ösophagitis, ösophageale Ulzerationen und ösophageale Erosionen, die in manchen Fällen schwer verlaufen und einen Krankenhausaufenthalt nötig machen, selten mit Blutungen oder

gefolgt von ösophagealer Stenose oder Perforation, wurden bei Patienten berichtet, die mit oralen Bisphosphonaten behandelt wurden. Das Risiko von schweren ösophagealen unerwünschten Ereignissen scheint größer zu sein bei Patienten, die die Dosierungsanweisung nicht einhalten und/oder weiter orale Bisphosphonate einnehmen, nachdem sie Symptome entwickelt haben, die auf eine ösophageale Reizung hindeuten. Patienten sollten die Hinweise zur Dosierung besonders beachten und in der Lage sein, diese zu befolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Ärzte sollten durch jedes Anzeichen oder Symptom, das auf eine mögliche ösophageale Reaktion hinweist, alarmiert sein und Patienten sollten angewiesen werden, Ibandronsäure abzusetzen und ärztlichen Rat einzuholen, wenn sie eine Dysphagie, Odynophagie, retrosternale Schmerzen oder erstmals auftretendes oder verschlimmertes Sodbrennen entwickeln.

Obwohl in kontrollierten klinischen Studien kein erhöhtes Risiko beobachtet wurde, gab es nach der Markteinführung Berichte über Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre nach Anwendung von oralen Bisphosphonaten, einige davon waren schwer und mit Komplikationen verbunden.

**Acetylsalicylsäure und NSARs**

Da Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs) und Bisphosphonate mit gastrointestinalen Irritationen im Zusammenhang stehen, ist bei gleichzeitiger Gabe Vorsicht geboten.

**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 bei 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-Bewertung, beruhen.

### Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs

Bei der Anwendung von Bisphosphonaten wurde über Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs berichtet, und zwar hauptsächlich im Zusammenhang mit Langzeitbehandlungen. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Knochennekrose des äußeren Gehörgangs zählen die Anwendung von Steroiden und chemotherapeutischen Behandlungen und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Knochennekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei Patienten, die Bisphosphonate erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohreninfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

### 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 Leistenschmerzen 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 Leistenschmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

### Nierenfunktion

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

### Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber anderen Bisphosphonaten

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber anderen Bisphosphonaten.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

### Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Eine Beeinflussung der Resorption von Ibandronsäure-Tabletten durch Produkte, die Calcium und andere mehrwertige Kationen (z. B. Aluminium, Magnesium, Eisen) enthalten, einschließlich Milch und Lebensmitteln, ist wahrscheinlich. Deshalb darf die Aufnahme solcher Produkte, einschließlich Lebensmitteln, frühestens 30 Minuten nach der Einnahme erfolgen.

Die Bioverfügbarkeit war um etwa 75 % reduziert, wenn Ibandronsäure-Tabletten 2 Stunden nach einer Standardmahlzeit eingenommen wurden. Deshalb wird empfohlen, die Tabletten nach einer nächtlichen Nüchternperiode (von mindestens 6 Stunden) einzunehmen und nach der Einnahme noch mindestens 30 Minuten nüchtern zu bleiben (siehe Abschnitt 4.2).

### Arzneimittelwechselwirkungen

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

### H<sub>2</sub>-Antagonisten oder andere Arzneimittel, die zum Anstieg des pH-Wertes im Magen führen

Bei männlichen Probanden sowie bei postmenopausalen Frauen verursachte die intravenöse Gabe von Ranitidin eine Zunahme der Bioverfügbarkeit von Ibandronsäure um etwa 20 % (was innerhalb des normalen Schwankungsbereichs der Bioverfügbarkeit von Ibandronsäure liegt), wahrscheinlich ein Ergebnis der reduzierten Magensäure. Jedoch ist eine Dosierungsanpassung von Ibandronsäure bei gleichzeitiger Gabe von H<sub>2</sub>-Antagonisten oder anderen Arzneimitteln, die zum Anstieg des pH-Wertes der Magensäure führen, nicht erforderlich.

### Acetylsalicylsäure und NSARs

Da Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs) und Bisphosphonate mit gastrointestinalen Irritationen im Zusammenhang stehen, ist bei gleichzeitiger Gabe Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

### Aminoglykoside

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Ibandronsäure bei Schwangeren vor. Studien an Ratten haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb darf 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 soll 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 berichteten Nebenwirkungen sind anaphylaktische Reaktion/Schock, atypische Femurfrakturen, Kieferknochennekrosen, gastrointestinale Irritationen und entzündliche Augenerkrankungen (siehe Absatz „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.4). Die Behandlung ging am häufigsten mit einem Abfall der Serum-Calcium-Werte unter die Normalwerte (Hypokalzämie), gefolgt von Dyspepsie, einher.

### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Tabelle 1 auf Seite 3 gibt einen Überblick über die in den 2 Hauptstudien der Phase III aufgetretenen Nebenwirkungen (Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen: 286 Patienten wurden mit Ibandronsäure 50 mg zum Einnehmen behandelt) und die Nebenwirkungen aus Erfahrungen nach der Markteinführung.

Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie aufgelistet. Häufigkeitskategorien werden nach folgender Konvention definiert: 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 ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die nach oraler Gabe von Ibandronsäure berichtet wurden

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Anämie			
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				Überempfindlichkeit <sup>†</sup> , Bronchospasmus <sup>†</sup> , Angioödem <sup>†</sup> , anaphylaktische Reaktion/Schock <sup>†*</sup>	Asthma-Exazerbation
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Hypokalzämie*				
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Parästhesie, Störung des Geschmacksempfindens (Geschmacksverfälschung)			
<b>Augenerkrankungen</b>			Augenentzündung <sup>†*</sup>		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Ösophagitis, Abdominalschmerzen, Dyspepsie, Übelkeit	Blutungen, Zwölffingerdarmgeschwüre, Gastritis, Dysphagie, Mundtrockenheit			
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Pruritus			
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>			Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen <sup>†</sup>	Kieferknochennekrosen <sup>†*</sup> , Knochennekrosen <sup>†*</sup>	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Azotämie (Urämie)			
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Asthenie	Brustschmerzen, grippeähnliche Erkrankung, Unwohlsein, Schmerzen			
<b>Untersuchungen</b>		Erhöhte Parathormon-Spiegel im Blut			

\* Weitere Informationen siehe unten

† Nach der Markteinführung beobachtet

abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Hypokalzämie

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

##### 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).

##### Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs

Sehr selten: Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate).

##### 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

Hinsichtlich einer Behandlung der Überdosierung von Ibandronsäure stehen keine spezifischen Informationen zur Verfügung. Jedoch kann eine orale Überdosierung zu Ereignissen im oberen Gastrointestinaltrakt, wie Magenverstimmung, Sodbrennen, Ösophagitis, Gastritis oder Ulkus führen. Milch oder Antazida sollten eingenommen werden, um Ibandronsäure zu binden. Wegen des Risikos einer Ösophagusreizung sollte kein Erbrechen ausgelöst werden und der Patient in vollkommen aufrechter Haltung verbleiben.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate, ATC-Code: M05BA06



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  $^{45}\text{Ca}$  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 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 Ibandronsäure 50 mg Tabletten wurde in zwei randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien über 96 Wochen bewertet. Patientinnen mit Brustkrebs und radiologisch bestätigten Knochenmetastasen erhielten randomisiert Placebo (277 Patienten) oder Ibandronsäure 50 mg (287 Patienten). Die Ergebnisse dieser Studie sind nachfolgend zusammengefasst.

#### Primäre Endpunkte zur Wirksamkeit

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

- Bestrahlungstherapie der Knochen zur Behandlung von Frakturen/drohenden Frakturen
- Knochenoperation 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 in einer 12-wöchigen Periode zum Zweck der Analyse nur einmal gezählt. Gepoolte Daten

**Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse (Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen)**

	Alle skelettalen Ereignisse (SREs)		
	Placebo n = 277	Ibandronsäure 50 mg n = 287	p-Wert
SMPR (pro Patientenjahr)	1,15	0,99	p = 0,041
Relatives Risiko für SRE	–	0,62	p = 0,003

**Tabelle 3: Sekundäre Wirksamkeitsergebnisse (Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen)**

	Placebo n = 277	Ibandronsäure 50 mg n = 287	p-Wert
Knochenschmerzen*	0,20	–0,10	p = 0,001
Gebrauch von Analgetika*	0,85	0,60	p = 0,019
Lebensqualität*	–26,8	–8,3	p = 0,032
WHO-Performance-Skala*	0,54	0,33	p = 0,008
Urin-CTX**	10,95	–77,32	p = 0,001

\* Mittlere Veränderung vom Ausgangswert bis zur letzten Bewertung

\*\* Mediane Veränderung vom Ausgangswert bis zur letzten Bewertung

aus diesen Studien zeigten einen signifikanten Vorteil von Ibandronsäure 50 mg oral gegenüber Placebo in der Abnahme der SREs, ermittelt durch die SMPR (p = 0,041). Ebenso gab es bei den mit Ibandronsäure behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo eine 38 %ige Abnahme des Risikos, SREs zu entwickeln (relatives Risiko 0,62, p = 0,003). Die Ergebnisse der Wirksamkeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

#### Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit

Eine statistisch signifikante Verbesserung der Knochenschmerzbewertung wurde für Ibandronsäure 50 mg im Vergleich zu Placebo gezeigt. Die Schmerzreduzierung war im Vergleich zu Placebo 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 und des WHO-Performance-Status bei den mit Ibandronsäure behandelten Patienten signifikant geringer. Die Urinkonzentrationen des Knochenresorptionsmarkers CTx (C-terminale Telopeptide des Kollagens Typ I) waren in der Ibandronsäure-Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zu Placebo. Diese Abnahme der CTx-Spiegel im Urin war signifikant korreliert mit dem primären Endpunkt zur Wirksamkeit SMPR (Kendall-tau-b [p < 0,001]). Eine tabellarische Zusammenfassung dieser sekundären Wirksamkeitsergebnisse ist in Tabelle 3 dargestellt.

#### Kinder und Jugendliche

(siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2)

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Die Resorption der Ibandronsäure im oberen Gastrointestinaltrakt erfolgt nach oraler Applikation rasch. Maximale Plasmakonzen-

trationen wurden im Nüchternzustand innerhalb von 0,5 bis 2 Stunden erreicht (Median 1 Stunde), und die absolute Bioverfügbarkeit betrug etwa 0,6 %. Das Ausmaß der Resorption wird bei gleichzeitiger Einnahme mit Nahrungsmitteln oder Getränken (mit Ausnahme von Wasser) beeinträchtigt. Bei Gabe von Ibandronsäure zusammen mit einem Standardfrühstück ist die Bioverfügbarkeit im Vergleich zu derjenigen, die bei Personen im Nüchternzustand beobachtet wird, um 90 % reduziert. Wird Ibandronsäure 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen, kommt es zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit um etwa 30 %. Es gibt keine nennenswerte Abnahme der Bioverfügbarkeit, wenn Ibandronsäure 60 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen wird.

Die Bioverfügbarkeit war um etwa 75 % reduziert, wenn Ibandronsäure-Tabletten 2 Stunden nach einer Standardmahlzeit eingenommen wurden. Deshalb wird empfohlen, dass die Tabletten nach einer nächtlichen Nüchternperiode (von mindestens 6 Stunden) eingenommen werden sollten, und nach der Einnahme sollte noch mindestens 30 Minuten nüchtern geblieben werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### 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

Die resorbierte Fraktion der Ibandronsäure wird aus dem Kreislauf über die Knochenabsorption (geschätzt etwa 40–50 %) entfernt, und der Rest wird unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die nicht resorbierte Fraktion der Ibandronsäure wird unverändert mit den Fäzes ausgeschieden.

Die Streubreite der beobachteten scheinbaren Halbwertszeiten ist groß und abhängig von Dosis und Testempfindlichkeit, doch liegt die scheinbare terminale Halbwertszeit im Allgemeinen im Bereich von 10–60 Stunden. Jedoch fallen die frühen Plasmaspiegel schnell ab; sie erreichen 10 % der Höchstwerte innerhalb von 3 bzw. 8 Stunden nach intravenöser oder oraler Verabreichung.

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 Gesamtkörperclearance und steht in Beziehung zur Kreatinin-Clearance. Die Differenz zwischen der scheinbaren Gesamt- und der renalen Clearance wird als Ausdruck der Aufnahme durch den Knochen angesehen.

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

### Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

#### Geschlecht

Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik von Ibandronsäure sind bei Männern und Frauen ähnlich.

#### Ethnische Zugehörigkeit

Es gibt keine Hinweise auf klinisch relevante interethnische Unterschiede zwischen Asiaten und Weißen bezüglich der Ibandronsäure-Disposition. Zu Patienten afrikanischer Abstammung sind nur wenige Daten verfügbar.

#### Patienten mit Niereninsuffizienz

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Exposition von Ibandronsäure bei Patienten mit Niereninsuffizienz verschiedenen Grades und der Kreatinin-Clearance ( $CL_{cr}$ ). Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ( $CL_{cr} \leq 30$  ml/min), die über 21 Tage täglich 10 mg Ibandronsäure oral erhielten, zeigten 2- bis 3-fach höhere Plasmakonzentrationen als Patienten mit normaler Nierenfunktion ( $CL_{cr} \geq 80$  ml/min). Die Gesamtclearance der Ibandronsäure war bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz auf 44 ml/min reduziert, im Vergleich zu 129 ml/min bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ( $CL_{cr} \geq 50$  und  $< 80$  ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz ( $CL_{cr} \geq 30$  und  $< 50$  ml/min) oder schwerer Niereninsuffizienz ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

### Patienten mit Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2)

Von Patienten mit Leberinsuffizienz 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. 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 (siehe Abschnitt 4.2)

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 diese der einzige Faktor, der berücksichtigt werden muss (siehe Abschnitt „Patienten mit Niereninsuffizienz“).

#### Kinder und Jugendliche

(siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.1) Es liegen keine Daten zur Anwendung von Ibandronsäure bei Patienten unter 18 Jahren vor.

### **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 erbrachten keine Hinweise auf eine genetische Aktivität der Ibandronsäure.

#### Reproduktionstoxizität

Bei intravenös oder oral 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**

#### Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat  
Crospovidon (Typ A)  
Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Natriumstearylummarat (Ph. Eur.)

#### Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)  
Macrogol 3350  
Talkum  
Titandioxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre (OPA/Al/PVC: Al-Blisterpackung)  
3 Jahre (PVC/PVDC: Al-Blisterpackung)

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

OPA/Al/PVC: Al-Blisterpackungen im Umkarton mit 28 und 84 Tabletten  
PVC/PVDC: Al-Blisterpackungen im Umkarton mit 28 und 84 Tabletten

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

79613.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
15. Juni 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
27. Juli 2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

November 2015

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt