

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ibandronic Acid Accord 2 mg
Konzentrat zur Herstellung einer
Infusionslösung.

Ibandronic Acid Accord 6 mg
Konzentrat zur Herstellung einer
Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 2 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H₂O).

Eine Durchstechflasche mit 6 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 6 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H₂O).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).
Klare, farblose Lösung.

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 der Anwendung

Mit Ibandronsäure behandelte Patienten sollten die Packungsbeilage und die Patienten-Erinnerungskarte ausgehändigt bekommen.

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

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.

Eine kürzere Infusionszeit (d. h. 15 Minuten) sollte nur bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Niereninsuffizienz 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

Empfehlungen zu Dosierung und Verabreichung im weiter unten stehenden Abschnitt *Patienten mit Niereninsuffizienz* 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 Serumcalciumspiegel* ≥ 3 mmol/l oder ≥ 12 mg/dl) ist eine Einmaldosis von 4 mg ausreichend. Bei Patienten mit mäßiggradiger Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serumcalciumspiegel* < 3 mmol/l oder < 12 mg/dl) ist eine Dosis von 2 mg wirksam. Die höchste in klinischen Studien eingesetzte Dosis betrug 6 mg; diese Dosis führte jedoch zu keiner weiteren Wirkungssteigerung.

* Hinweis: Der Albumin-korrigierte Serumcalciumspiegel berechnet sich wie folgt:

$$\text{Albumin-korrigierter Serumcalciumspiegel (mmol/l)} = \text{Serumcalcium (mmol/l)} - (0,02 \times \text{Albumin [g/l]}) + 0,8$$

oder

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

In den meisten Fällen kann ein erhöhter Serumcalciumspiegel innerhalb von 7 Tagen in den Normbereich gesenkt werden. Die mediane Dauer bis zum Rezidiv (Wiederanstieg des Albumin-korrigierten Serumcalciumspiegels 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 wiederholte Behandlung kann in Betracht gezogen werden, falls die Hyperkalzämie wieder auftritt, oder bei ungenügender Wirksamkeit. Ibandronsäure-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung soll als intravenöse Infusion über 2 Stunden verabreicht werden.

Spezielle Patientengruppen**Patienten mit Leberinsuffizienz**

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (CLcr ≥ 50 und < 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (CLcr ≥ 30 und < 50 ml/min) oder schwerer Niereninsuffizienz (CLcr < 30 ml/min), die zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen behandelt werden, sollten folgende Dosierungsempfehlungen befolgt werden (siehe Abschnitt 5.2):

Siehe Tabelle 1.

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Der Inhalt der Durchstechflasche muss folgendermaßen angewendet werden:

- Prävention skelettbezogener Ereignisse – Zugabe zu 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung oder 100 ml 5%iger Glucoselösung und Infusion über mindestens 15 Minuten. Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung siehe auch Abschnitt Dosierung weiter oben

Tabelle 1: Dosierungsempfehlung

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosierung	Infusionsvolumen ¹ und Dauer ²
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	100 ml über 15 Minuten
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	500 ml über 1 Stunde
< 30	2 mg (2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	500 ml über 1 Stunde

¹ 0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung

² Verabreichung alle 3 bis 4 Wochen

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

- Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie – Zugabe zu 500 ml isotonomischer Natriumchloridlösung oder 500 ml 5%iger Glucoselösung und Infusion über 2 Stunden

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

Ibandronsäure Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung soll als intravenöse Infusion verabreicht werden.

Es ist sorgfältig darauf zu achten, dass keine intraarterielle oder paravenöse Anwendung von Ibandronsäure Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erfolgt, da dies zu Gewebeschäden führen könnte.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels

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

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

Anaphylaktische Reaktion/Schock

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

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

Osteonekrosen im Kieferbereich

Nach Markteinführung wurde bei Patienten mit Osteoporose, die Ibandronsäure für onkologische Indikationen erhielten, über Osteonekrosen im Kieferbereich berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Der Beginn der Behandlung oder eines neuen Behandlungszyklus sollte

bei Patienten mit nicht verheilten, offenen Weichteilläsionen im Mund verschoben werden.

Eine zahnärztliche Untersuchung mit präventiver Zahnbehandlung und eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung werden vor der Behandlung mit Ibandronsäure bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren empfohlen.

Folgende Faktoren sollten in die Bewertung des Patientenrisikos, eine Osteonekrose im Kieferbereich zu entwickeln, einbezogen werden:

- Die Wirksamkeit des Arzneimittels, das die Knochenresorption hemmt (höheres Risiko für hochwirksame Substanzen), die Art der Verabreichung (höheres Risiko für die parenterale Verabreichung) und die kumulative Dosis der Knochenresorptionstherapie.
- Krebs, Begleiterkrankungen (z. B. Anämie, Koagulopathien, Infektion), Rauchen
- Begleitende Therapien: Kortikosteroide, Chemotherapie, Angiogenese-Inhibitoren, Strahlentherapie an Kopf und Hals.
- Schlechte Mundhygiene, parodontale Erkrankungen, schlecht sitzender Zahnersatz, Zahnerkrankungen in der Vorgeschichte, invasive zahnärztliche Eingriffe, wie z. B. Zahnextraktionen.

Während der Behandlung mit Ibandronsäure sollten alle Patienten aufgefordert werden, auf eine gute Mundhygiene zu achten, routinemäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen zu lassen und sofort über Symptome im Mund, wie Lockerung der Zähne, Schmerzen oder Schwellungen, Nichtverheilen von Wunden oder Sekretaustritt, zu berichten. Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Eingriffe mit Vorsicht durchgeführt und die zeitliche Nähe zur Verabreichung von Ibandronsäure vermieden werden.

Der Behandlungsplan für Patienten, die Osteonekrosen im Kieferbereich entwickeln, sollte in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem Zahnarzt oder Kieferchirurgen mit Erfahrung in der Behandlung von Kieferosteonekrosen erstellt werden. Nach Möglichkeit sollte eine zeitlich begrenzte Unterbrechung der Therapie bis zum Abklingen der Erkrankung und Senkung zusätzlicher Risikofaktoren in Betracht gezogen werden.

Osteonekrose 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 Mög-

lichkeit 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.

Patienten mit Niereninsuffizienz

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, die Nierenfunktion sowie die Calcium-, Phosphat- und Magnesium-Serumspiegel bei mit Ibandronsäure behandelten Patienten zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2)

Patienten mit Leberinsuffizienz

Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden, da hierzu keine klinischen Erfahrungen vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Herzinsuffizienz

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

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 weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu natriumfrei.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Vorsicht ist geboten, wenn Bisphosphonate gleichzeitig mit Aminoglykosiden verabreicht 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

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 lactierenden 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

Auf Grundlage des pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Profils und der 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 und entzündliche Augenerkrankungen (siehe Absatz „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.4).

Die Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie ist am häufigsten mit einem Anstieg der Körpertemperatur verbunden. Weniger häufig wird auch über einen Abfall der Serum-Calcium-Werte unter die Normalwerte (Hypokalzämie) berichtet. In den meisten Fällen ist keine spezielle Behandlung erforderlich und die Symptome bilden sich nach einigen Stunden oder Tagen von selbst wieder zurück.

Bei der Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen ist die Behandlung am häufigsten mit Astenie assoziiert, gefolgt von einem Anstieg der Körpertemperatur und Kopfschmerzen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die in den Hauptstudien der Phase III aufgetretenen Nebenwirkungen (Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie: 311 Patienten wurden mit Ibandronsäure 2 mg oder 4 mg behandelt; Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen: 152 Patienten wurden mit Ibandronsäure 6 mg 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 ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 2 auf der folgenden Seite.

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.

Grippe-ähnliche Erkrankung

Ein Grippe-ähnliches Syndrom mit Fieber, Schüttelfrost, Knochenschmerzen und/oder muskeltender Schmerzen ist aufgetreten. In den meisten Fällen war keine spezielle Behandlung erforderlich und die Symptome klangen nach einigen Stunden/Tagen ab.

Osteonekrosen im Kieferbereich

Über Osteonekrosen im Kieferbereich wurde berichtet, vor allem bei Krebspatienten, die mit Arzneimitteln behandelt wurden, die die Knochenresorption hemmen (einschließlich Ibandronsäure) (siehe Abschnitt 4.4). Nach Markteinführung wurde für Ibandronsäure über Fälle von Osteonekrose im Kieferbereich berichtet.

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 anzuzeigen.

accord

Ibandronic Acid Accord 2 mg / 6 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die nach intravenöser Verabreichung von Ibandronic Acid Accord berichtet wurden

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion	Blasenentzündung, Vaginitis, orale Candidose			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen		Gutartiges Hautblastom			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie, Dyskrasie des Blutes			
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit [†] , Bronchospasmus [†] , Angioödem [†] , anaphylaktische Reaktion/Schock ^{†**}	Asthma-Exazerbation
Endokrine Erkrankungen	Parathyroide Störung				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokalzämie**	Hypophosphatämie			
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen, Angst, labiler Gemütszustand			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel, Störung des Geschmacksempfindens (Geschmacksverfälschung)	Zerebrovaskuläre Störung, Läsion der Nervenwurzel, Amnesie, Migräne, Neuralgie, Erhöhter Muskeltonus, Hyperästhesie, zirkumorale Parästhesie, Parosmie			
Augenerkrankungen	Katarakt		Entzündliche Augenerkrankungen ^{†**}		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Taubheit			
Herzkrankungen	Schenkelblock	Myokardischämie, kardiovaskuläre Störung, Herzrasen			
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, Ecchymosis	Hautausschlag, Haar ausfall		Stevens-Johnson-Syndrom [†] , Erythema multiforme [†] , Dermatitis bullosa [†]	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Osteoarthritis, Myalgie, Arthralgie, Gelenkerkrankung, Knochenschmerzen		Atypische subtrochanteräre und diaphysäre Femurfrakturen [†]	Kieferknochennekrosen ^{†**} , Osteonekrose des äußeren Gehörgangs (Klasseneffekt von Bisphosphonaten) [†]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnstauung, Nierenzyste			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Beckenschmerzen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie, Grippeähnliche Erkrankung ^{**} , peripheres Ödem, Asthenie, Durst	Hypothermie			
Untersuchungen	Erhöhte γ -GT- 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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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 Serumcalciums und der Calciumausscheidung im Urin gekennzeichnet ist.

Im empfohlenen Dosierungsbereich wurden bei Patienten mit Albumin-

korrigierten Serumcalcium-werten $\geq 3,0$ mmol/l nach adäquater Rehydratation die folgenden Responderaten mit den zugehörigen Konfidenzintervallen erhalten:

Siehe Tabelle 3.

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 Ibandronsäure 6 mg intravenös verabreicht, 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 Ibandronsäure 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
- 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 zum Zweck der Analyse nur einmal gezählt. Daten aus dieser Studie zeigten einen signifikanten Vorteil von Ibandronsäure 6 mg intravenös 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 4 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 4.

Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit

Eine statistisch signifikante Verbesserung der Knochenschmerzbewertung wurde für Ibandronsäure 6 mg intravenös 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 5 dargestellt.

Siehe Tabelle 5.

Tabelle 3

Ibandronsäure Dosis	% der Patienten mit Ansprechen	90 % Konfidenzintervall
2 mg	54	44 - 63
4 mg	76	62 - 86
6 mg	78	64 - 88

Tabelle 4: 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 5: 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

Bei den mit Ibandronsäure behandelten Patienten zeigte sich ein deutlicher Abfall von Urinmarkern der Knochenresorption (Pyridinolin und Deoxy pyridinolin), 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 Ibandronsäure 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 ist nicht erwiesen. 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 und 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 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. Patienten mit 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 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 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 (CLcr). Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (geschätzter durchschnittlicher CLcr = 21,2 ml/min), war die Dosisangepasste mittlere AUC_{0-24h} 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 AUC₀₋₂₄ bei Patienten mit leichter (mittlere geschätzte CLcr = 68,1 ml/min) und mäßiger (mittlere geschätzte CLcr = 41,2 ml/min) Niereninsuffizienz 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 Niereninsuffizienz nicht erhöht aber jedoch bei 12 % der Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (CLcr ≥ 50 und < 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (CLcr ≥ 30 und < 50 ml/min) oder schwerer Niereninsuffizienz (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 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 dieses 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 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
Natriumacetat-Trihydrat
Essigsäure (99%)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Um mögliche Unverträglichkeiten auszuschließen, sollte Ibandronsäure Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nur mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung verdünnt werden.

Ibandronsäure Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht mit Calcium-haltigen Lösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität nach Verdünnung mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung wurde bei 25 °C und 2 °C bis 8 °C über 36 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort 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 bis 8 °C, außer die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

6-ml-Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit Ethylen-Tetrafluoroethylen-Gummistopfen und mit Aluminiumsiegeln mit lavendelfarbenem Flip-off-Schnappdeckel. Es ist in in Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 2 ml Konzentrat erhältlich.

6 ml Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit Ethylen-Tetrafluoroethylen-Gummistopfen und mit Aluminiumsiegeln mit pinkfarbenem Flip-off-Schnappdeckel. Es ist in in Packungen mit 1,5 oder 10 Durchstechflasche mit 6 ml Konzentrat erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/798/001
EU/1/12/798/002
EU/1/12/798/003
EU/1/12/798/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19 November 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
18. September 2017

10. STAND DER INFORMATION

12/04/2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig