Iasibon 6 mg-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Durchstechflasche mit 6 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 6 mg Ibandronsäure (als 6,75 mg Ibandronsäure, Mononatriumsalz 1 H2O).

Sonstige Bestandteile:

Natrium (weniger als 1 mmol pro Dosis).

Jede Durchstechflasche enthält 0,90054 mmol Natrium (als Natriumchlorid und Natriumacetat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Iasibon wird bei Erwachsenen angewendet 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

Die Therapie mit Iasibon 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 Abschnitt Patienten mit Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2) beachten.

Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie

Vor der Behandlung mit Iasibon 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-calciumspiegel* ≥ 3 mmol/l oder ≥ 12 mg/dl) ist eine Einmaldosis von 4 mg ausreichend. Bei Patienten mit mäßiggradiger Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serum-calciumspiegel < 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 führt jedoch zu keiner weiteren Wirkungssteigerung.

Hinweis: Der Albumin-korrigierte Serum-calciumspiegel berechnet sich wie folgt:

Albumin-korrigierter Serum-calciumspiegel (mmol/l)	=	Serum-calcium (mmol/l) - [0,02 x Albumin (g/l)] + 0,8
oder		
Albumin-korrigierter Serum-calciumspiegel (mg/dl)	=	Serum-calcium (mg/dl) + 0,8 x [4 - Albumin (g/dl)]
Zur Umrechnung des Albumin-korrigierten Serum-calciumspiegel-Wertes von mmol/l in mg/dl ist der mmol/l-Wert mit Faktor 4 zu multiplizieren.		

In den meisten Fällen kann ein erhöhter Serum-calciumspiegel innerhalb von 7 Tagen in den Normbereich gesenkt werden. Die mediane Dauer bis zum Rezidiv (Wiederanstieg des Albumin- korrigierten Serum-calciumspiegels 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.

Iasibon 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):

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 Kreatinin-Clearance < 50 ml/min nicht untersucht worden.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Iasibon 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.
- Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie – Zugabe zu 500 ml isotonischer Natriumchloridlösung oder 500 ml 5%iger Glucoselösung und Infusion über 2 Stunden.

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

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

Es ist sorgfältig darauf zu achten, dass keine intraarterielle oder paravenöse Anwendung von Iasibon 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 Iasibon 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 Iasibon 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.

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.

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 Iasibon gezeigt. Trotzdem wird empfohlen, entsprechend der medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten, die Nierenfunktion sowie die Calcium-, Phosphat- und Magnesium-Serumspiegel bei mit Iasibon 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

Iasibon enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, dh im Wesentlichen frei von Natrium

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 Serum-calciumspiegels 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 Iasibon 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. Iasibon 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 Iasibon keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüch-

tigkeit 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 Asthenie assoziiert, gefolgt von einem Anstieg der Körpertemperatur und Kopfschmerzen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die in den Hauptstudien der Phase III aufgetretenen Nebenwirkungen (Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie: 311 Patienten wurden mit Iasibon 2 mg oder 4 mg behandelt; Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen: 152 Patienten wurden mit Bondronat 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 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.

Tabelle 1 Nebenwirkungen, die nach intravenöser Verabreichung von Iasibon berichtet wurden

Systemorganklasse	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
	Infektion	Zystitis, Vaginitis, orale Candidiose			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
		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,	Zerebrovaskuläre Störung,			

	Schwindel, Störung des Geschmacks-empfindens (Geschmacks-verfälschung)	Läsion der Nervenwurzel , Amnesie, Migräne, Neuralgie, Hypertonie, Hyperästhesie , zirkumorale Parästhesie, Parosmie			
Augenerkrankungen					
	Katarakt		Entzündliche Augenerkran-kungen†**		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
		Taubheit			
Herzerkrankungen					
	Schenkelblock	Myokardischämie, kardiovaskuläre Störung, Herzrasen			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
	Pharyngitis	Lungenödem, Stridor			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
	Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie, Abdominal-schmerzen, Zahnerkran-kungen	Gastroenteritis, Gastritis, Mundulkus, Dysphagie, Cheilitis			
Leber- und Gallenerkrankungen					
		Cholelithiasis			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	Hauter-krankung, Ecchymosis	Hautausschlag, Haarausfall		Stevens-Johnson-Syndrom†, Erythema multiforme †, Dermatitis bullosa †	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
	Osteo-arthritis, Myalgie, Arthralgie, Gelenkerkran-kungen, Knochen-schmerzen		Atypische subtrochantäre und diaphy-säre Femur-frakturen†	Kiefer-Knochen-nekrosen†**	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
		Harnstauung, Nierenzyste			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
		Beckenschmer-zen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	Pyrexie, Grippe-ähnliche	Hypothermie			

	Erkrankung**, peripheres Ödem, Asthenie, Durst				
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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypokalzämie

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

Grippe-ähnliche Erkrankung

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

Kieferknochennekrosen

Über Kieferknochennekrosen wurde bei mit Bisphosphonaten behandelten Patienten berichtet. Die Mehrzahl dieser Berichte bezog sich auf Krebspatienten, aber solche Fälle wurden auch bei Patienten berichtet, die gegen Osteoporose behandelt wurden. Kieferknochennekrosen gehen im Allgemeinen mit Zahnextraktionen und/oder lokalen Infektionen (einschließlich Osteomyelitis) einher.

Krebsdiagnose, Chemotherapie, Radiotherapie, Kortikosteroide und mangelhafte Mundhygiene werden auch als Risikofaktoren betrachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Entzündliche Augenerkrankungen

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

Anaphylaktische Reaktion/Schock

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bislang liegen keine Erfahrungen zu akuten Vergiftungen mit Iasibon 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 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 endoge-

nen Knochenresorption wurde ebenfalls durch Kinetik-Studien mit ^{45}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 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 ≥3,0 mmol/l nach adäquater Rehydratation die folgenden Responderraten mit den zugehörigen Konfidenzintervallen erhalten:

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

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 Serum- calciumwerte 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 Isabion 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 Isabion 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 Isabion 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 Isabion 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 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 Wirksamkeitsergebnisse (Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen)

	Alle skelettalen Ereignisse (SREs)		
	Placebo n=158	Ibandronsäure 6 mg	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

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 3 dargestellt.

Tabelle 3 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 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 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 (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Iasibon wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren 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

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 Dosis- angepasste 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 AUC_{0-24}

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 Iasibon 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-Harnleiter-Syndrom) sowie Zahnanomalien bei den F1- Nachkommen von Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Essigsäure (99 %)
Natriumacetat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Um mögliche Unverträglichkeiten auszuschließen, sollte Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nur mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung oder 5%iger Glucoselösung verdünnt werden.
Iasibon darf nicht mit Calcium-haltigen Lösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre
Nach Verdünnung: 24 Stunden

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind vor der Verdünnung keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich
Nach Verdünnung: Bei 2 °C – 8 °C lagern (im Kühlschrank).
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt 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 Bedingun-

gen stattgefunden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Iasibon 6 mg ist in Packungen mit 1, 5 und 10 Durchstechflaschen erhältlich (9-ml-Durchstechflasche aus Glas, Klasse I, mit Bromobutyl-Gummistopfen).

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

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini Attiki, 15351
Griechenland

8. Zulassungsnummer

EU/1/10/659/005-007

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

21. Jänner 2011

10. Stand der Information

September 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.