Ibandronsäure Sandoz 3 mg/3 ml-Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Fertigspritze mit 3 ml Lösung enthält 3 mg Ibandronsäure (entsprechend 3,375 mg Ibandronsäure, Mononatriumsalz, Monohydrat).
Die Konzentration an Ibandronsäure in der Injektionslösung beträgt 1 mg pro ml.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung
Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1).
Eine Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen wurde gezeigt, eine Wirksamkeit hinsichtlich Oberschenkelhalsfrakturen ist nicht ermittelt worden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Ibandronsäure beträgt 3 mg, alle 3 Monate als intravenöse Injektion über 15–30 Sekunden zu verabreichen.
Die Patienten müssen ergänzend Calcium und Vitamin D erhalten (siehe Abschnitte 4.4 und Abschnitt 4.5).
Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte die Injektion sobald wie möglich verabreicht werden. Danach sollten die vorgesehenen Injektionen wieder alle drei Monate nach dem Termin der letzten Injektion geplant werden.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Die Anwendung von Ibandronsäure wird bei Patienten mit einem Serumkreatinin-Wert über 200 µmol/l (2,3 mg/dl) oder einer Kreatinin-Clearance (gemessen oder geschätzt) <30 ml/min wegen begrenzter klinischer Daten aus Studien mit solchen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz mit einem Serumkreatinin-Wert ≤200 µmol/l (2,3 mg/dl) oder einer Kreatinin-Clearance (gemessen oder geschätzt) ≥30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren und Ibandronsäure wurde in dieser Gruppe nicht untersucht (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung über 15 – 30 Sekunden alle 3 Monate.
Das Einhalten des intravenösen Verabreichungsweges ist zwingend erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendungsfehler

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

Hypocalcämie

Ibandronsäure Sandoz 3 mg/3 ml – Injektionslösung kann, wie andere intravenös verabreichte Bisphosphonate, eine vorübergehende Abnahme der Serum-Calcium-Werte bewirken.
Eine bestehende Hypocalcämie muss vor Beginn der Injektionstherapie mit Ibandronsäure Sandoz 3 mg/ 3 ml – Injektionslösung behoben werden. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels sollten ebenfalls vor Beginn der Injektionstherapie wirksam behandelt werden.
Alle Patienten müssen ergänzend Calcium und Vitamin D erhalten.

Anaphylaktische Reaktionen/Schock

Fälle von anaphylaktischen Reaktionen/Schock, einschließlich tödlicher Fälle, wurden bei Patienten berich-

tet, die intravenös mit Ibandronsäure behandelt wurden.
Wenn Ibandronsäure über eine intravenöse Injektion verabreicht wird, sollten eine entsprechende geeignete medizinische Ausstattung sowie Überwachungssysteme zur Verfügung stehen. Falls anaphylaktische Reaktionen oder schwere Überempfindlichkeitsreaktionen/allergische Reaktionen auftreten, müssen die Injektionen sofort unterbrochen und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Niereninsuffizienz

Patienten, die Begleiterkrankungen haben oder Arzneimittel anwenden, die möglicherweise die Nieren betreffende Nebenwirkungen haben können, sollten während der Behandlung entsprechend guter medizinischer Praxis regelmäßig überwacht werden.
Wegen begrenzter klinischer Erfahrung wird Ibandronsäure Sandoz 3 mg/3 ml – Injektionslösung bei Patienten mit einem Serumkreatinin-Wert über 200 µmol/l (2,3 mg/dl) oder einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Herzkrankheit

Bei Patienten mit einem Risiko für ein Herzversagen sollte eine Überhydrierung vermieden werden.

Kieferknochennekrose

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 für 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. Über Patienten, die eine zahnärztliche Maßnahme benötigen, liegen keine Daten vor, die Aufschluss darüber geben, ob ein Abbruch der Behandlung mit Bisphosphonaten das Risiko von Kieferknochennekrosen reduziert. Der Behandlungsplan von jedem 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.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ibandronsäure Sandoz ist nur zur Anwendung von postmenopausalen Frauen angezeigt und darf nicht von

Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden.
Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Ibandronsäure bei Schwangeren vor. Studien mit Ratten haben einige reproduktionstoxikologische Effekte gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Ibandronsäure Sandoz 3 mg/3 ml – Injektionslösung darf 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 Sandoz 3 mg/3 ml – Injektionslösung darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es gibt keine Daten vom Menschen zu den Auswirkungen von Ibandronsäure. In oralen Reproduktionsstudien, die mit Ratten durchgeführt wurden, hat Ibandronsäure die Fertilität herabgesetzt. In intravenösen Studien an Ratten hat Ibandronsäure in hohen Dosen die Fertilität herabgesetzt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ibandronsäure Sandoz 3 mg/3 ml – Injektionslösung hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die berichtet wurden, sind anaphylaktische Reaktion/Schock, atypische Femurfrakturen, Kieferknochennekrose und Augenentzündung (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.4). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Arthralgie und grippeähnliche Symptome. Diese Symptome sind typisch in Verbindung mit der ersten verabreichten Dosis und sind allgemein von kurzer Dauer, leicht bis mäßig ausgeprägt und verschwinden für gewöhnlich während der weiteren Behandlung ohne dass unterstützende Maßnahmen notwendig sind (siehe Absatz „Grippe-ähnliche Erkrankungen“).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 bietet eine komplette Auflistung der bekannten Nebenwirkungen.
Die Sicherheit einer oralen Behandlung mit 2,5 mg Ibandronsäure täglich wurde bei 1.251 Patienten untersucht, die in vier Placebo-kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, wobei die große Mehrheit der Patienten aus der zulassungsrelevanten 3-jährigen Frakturstudie (MF 4411) kam.
In der zulassungsrelevanten 2-Jahres-Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (BM 16550) war das Sicherheitsprofil nach intravenöser Verabreichung von Ibandronsäure 3 mg alle 3 Monate ähnlich dem Sicherheitsprofil nach oraler Gabe von Ibandronsäure 2,5 mg täglich. Der Gesamtanteil der Patienten, die Nebenwirkungen erfuhren, betrug nach einem bzw. zwei Jahren 26,0% bzw. 28,6% bei intravenöser Verabreichung von Ibandronsäure 3 mg alle 3 Monate.
Die meisten Nebenwirkungsfälle führten nicht zu einem Abbruch der Therapie.
Nebenwirkungen werden entsprechend dem MedDRA-Organklassensystem und den Häufigkeitskategorien aufgelistet.
Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥1/10), Häufig (≥1/100 bis <1/10), Gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100), Selten (≥1/10 000 bis <1/1000), Sehr selten (<10.000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei postmenopausalen Frauen auftraten, die im Verlauf der Phase-III-Studien BM 16550 und MF 4411 mit Ibandronsäure 3 mg Injektionslösung alle 3 Monate oder 2,5 mg Ibandronsäure täglich behandelt wurden und Arzneimittelnebenwirkungen aus Postmarketing-Erfahrungen.

Systemorganklasse	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***
Erkrankungen des Immunsystems		Asthma-Exazerbation	Überempfindlichkeits-reaktion	Anaphylaktische Rekationen/Schock*+
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Augenerkrankungen			Augenentzündung *+	
Gefäßerkrankungen		Phlebitis/Thrombophlebitis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastritis, Dyspepsie, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Nausea, Obstipation			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag		Angioödem, Schwellung/Ödem im Gesicht, Urticaria	Stevens-Johnson-Syndrom+,Erythma multiforme+,Dermatitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Myalgie, Muskoskelettale Schmerzen, Rückenschmerzen	Knochenschmerzen	Atypische subtrochantäre und diaphyseale Femurfraktur +	Osteonekrose des Kiefers *+
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Grippe-ähnliche Symptome *, Müdigkeit	Reaktionen an der Injektionss telle, Asthenie		

* weitere Informationen siehe unten
\+ identifiziert in post-marketing Berichten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Grippe-ähnliche Erkrankungen

* Grippe-ähnliche Erkrankungen schließen Ereignisse ein, von denen als Akute-Phase-Reaktion oder als Symptome einschließlich Myalgie, Arthralgie, Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Übelkeit, Appetitlosigkeit oder Knochenschmerzen berichtet wurde.

Osteonekrose des Kiefers

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).

Augenentzündung

Augenentzündungen wie Uveitis, Episkleritis und Skleritis wurden im Zusammenhang mit Ibandronsäure berichtet. In manchen Fällen bildete sich diese erst nach Absetzen der Ibandronsäuretherapie zurück.

Anaphylaktische Reaktionen/Schock

Fälle von anaphylaktischen Reaktionen/Schock, einschließlich tödlicher Fälle, wurden bei Patienten berichtet, die intravenös mit Ibandronsäure 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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Zur Therapie einer Überdosierung von Ibandronsäure Sandoz 3 mg/3 ml – Injektionslösung stehen keine speziellen Informationen zur Verfügung.

Basierend auf den Erfahrungen mit dieser Substanzklasse kann jedoch eine intravenöse Überdosierung zu Hypocalcämie, Hypophosphatämie und Hypomagnesiämie führen. Klinisch relevante Abnahmen der Serumspiegel von Calcium, Phosphor und Magnesium sollten durch intravenöse Verabreichung von Calciumgluconat, Kalium- oder Natriumphosphat und Magnesiumsulfat korrigiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Ibandronsäure ist ein hochwirksames Bisphosphonat, das zur Gruppe der stickstoffhaltigen Bisphosphonate gehört, die selektiv auf das Knochengewebe wirken und spezifisch die Osteoklastenaktivität hemmen, ohne die Knochenbildung direkt zu betreffen. Es beeinträchtigt nicht die Osteoklastenrekrutierung. Ibandronsäure führt zu einem progressiven Nettozuwachs an Knochenmasse und zu einer Abnahme der Inzidenz von Frakturen durch Reduzierung des erhöhten Knochenumbaus hin zu prämenopausalen Werten bei postmenopausalen Frauen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamische Wirkung der Ibandronsäure ist die Inhibierung der Knochenresorption. In vivo verhindert Ibandronsäure die Knochenzerstörung, die experimentell durch die Einstellung der Hormonproduktion in den Gonaden, Retinoide, Tumore oder Tumorextrakte ausgelöst wird. Bei jungen (schnell wachsenden) Ratten wird die endogene Knochenresorption ebenfalls gehemmt, was im Vergleich zu unbehandelten

Tieren zu erhöhter normaler Knochensubstanz führt.
Tiermodelle bestätigen, dass Ibandronsäure ein hochwirksamer Inhibitor der Osteoklastenaktivität ist. Bei heranwachsenden Ratten gab es keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Mineralisation, selbst nach Dosen, die 5000-mal höher waren als für die Osteoporosetherapie erforderlich.
Beide, die tägliche und die intermittierende (mit verlängerten dosisfreien Intervallen) Langzeitgabe an Ratten, Hunde und Affen ging mit der Bildung neuen Knochens normaler Qualität und mit gleichbleibender oder erhöhter mechanischer Festigkeit einher, sogar bei Dosierungen im toxischen Bereich. Beim Menschen wurde die Wirksamkeit von Ibandronsäure sowohl nach täglicher als auch nach intermittierender Gabe mit einem dosisfreien Intervall von 9 − 10 Wochen in einer klinischen Studie (MF 4411) bestätigt, in der Ibandronsäure eine Fraktur-verhindernde Wirkung zeigte.
In Tiermodellen führte Ibandronsäure zu biochemischen Veränderungen, die auf eine dosisabhängige Inhibierung der Knochenresorption hinweisen, einschließlich der Supprimierung von biochemischen Markern im Harn für den Knochenkollagenabbau (wie z.B. Desoxypyridinolin und die quervernetzten N-Telopeptide des Kollagens Typ I [NTX]).
Beide, die tägliche und die intermittierende (mit einem dosisfreien Intervall von 9 − 10 Wochen pro Quartal) orale Dosis ebenso wie die intravenöse Dosis von Ibandronsäure erzeugten bei postmenopausalen Frauen biochemische Veränderungen, die auf eine dosisabhängige Inhibierung der Knochenresorption hinweisen.
Die intravenöse Injektion von Ibandronsäure senkte die Spiegel des Serum-C-Telopeptids der alpha-Kette des Kollagens Typ I (CTX) innerhalb von 3 − 7 Tagen nach Behandlungsbeginn und führte zu einer Abnahme der Osteocalcinspiegel innerhalb von 3 Monaten.
Nach Behandlungsabbruch erfolgt eine Rückkehr zu pathologischen Vorbehandlungswerten von erhöhter Knochenresorption verbunden mit postmenopausaler Osteoporose.
Die histologische Auswertung von Knochenbiopsien zeigte nach 2- und 3-jähriger Behandlung von postmenopausalen Frauen mit täglichen und intermittierenden oralen Dosen von Ibandronsäure 2,5 mg und intravenösen Dosen von bis zu 1 mg alle 3 Monate, Knochen von normaler Qualität und keinen Hinweis für einen Mineralisationsdefekt. Ein erwarteter Rückgang des Knochenumbaus, normale Knochenqualität und Fehlen eines Mineralisationsdefektes wurden auch nach 2-jähriger Behandlung mit Ibandronsäure 3 mg Injektionslösung beobachtet.

Klinische Wirksamkeit

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

Ibandronsäure 3 mg/3 ml – Injektionslösung alle 3 Monate

Knochenmineraldichte (BMD)

In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, 2-jährigen Nichtunterlegenheitsstudie (BM 16550) bei postmenopausalen Frauen (1386 Frauen im Alter von 55 − 80 Jahren) mit Osteoporose (BMD T-Score der Lendenwirbelsäule unter -2,5 als Ausgangswert), zeigte sich Ibandronsäure 3 mg, alle 3 Monate intravenös verabreicht, als mindestens genauso wirksam wie die orale Gabe von Ibandronsäure 2,5 mg täglich. Dies wurde sowohl in der primären Analyse nach einem Jahr als auch in der konfirmatorischen Analyse zum 2-Jahres-Endpunkt gezeigt (Tabelle 2).
Die primäre Analyse der Daten der Studie BM 16550 nach einem Jahr und die konfirmatorische Analyse nach 2 Jahren zeigten die Nichtunterlegenheit des intravenösen Dosierungsschemas von 3 mg alle 3 Monate, im Vergleich zum oralen Dosierungsschema mit 2,5 mg täglich, im Hinblick auf mittlere Anstiege der BMD der Lendenwirbelsäule, des gesamten Hüftknochens, des Oberschenkelhalses und des Trochanters (Tabelle 2).

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

	1-Jahres-Daten der Studie BM 16550		***2-Jahres-Daten der Studie BM 16550***	
Mittlere relative Veränderungen vom Ausgangswert in % (95%-Konfidenzintervall)	Ibandronsäure 2,5 mg täglich (n = 377)	Ibandronsäure 3 mg Injektionslösung alle 3 Monate (n = 365)	Ibandronsäure 2,5 mg täglich (n = 334)	Ibandronsäure 3 mg Injektionslösung alle 3 Monate (n = 334)
BMD der Lendenwirbelsäule L2 − L4	3,8 (3,4; 4,2)	4,8 (4,5; 5,2)	4,8 (4,3; 5,4)	6,3 (5,7; 6,8)
BMD des gesamten Hüftknochens	1,8 (1,5; 2,1)	2,4 (2,0; 2,7)	2,2 (1,8; 2,6)	3,1 (2,6; 3,6)
BMD des Oberschenkelhalses	1,6 (1,2; 2,0)	2,3 (1,9; 2,7)	2,2 (1,8; 2,7)	2,8 (2,3; 3,3)

BMD des Trochanters	3,0 (2,6; 3,4)	3,8 (3,2; 4,4)	3,5 (3,0; 4,0)	4,9 (4,1; 5,7)

Des Weiteren erwies sich die intravenöse Verabreichung von Ibandronsäure 3 mg alle 3 Monate überlegen gegenüber der oralen Gabe von Ibandronsäure 2,5 mg täglich bei Anstiegen der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule in einer prospektiv geplanten Auswertung nach einem Jahr, p <0,001 und nach zwei Jahren, p <0,001.
Nach 1 Jahr Behandlung zeigten 92,1% der Patienten, die alle 3 Monate 3 mg intravenös erhielten, einen Anstieg oder eine gleichbleibende BMD der Lendenwirbelsäule (d.h. sprachen auf die Behandlung an) im Vergleich zu 84,9% der Patienten, die täglich 2,5 mg oral erhielten (p = 0,002). Nach zwei Jahren Behandlung zeigten 92,8% bzw. 84,7% der Patienten, die 3 mg intravenös bzw. 2,5 mg als orale Therapie erhielten, einen Anstieg oder eine gleichbleibende BMD der Lendenwirbelsäule (p = 0,001).
Bei der BMD des gesamten Hüftknochens zeigten nach einem Jahr 82,3% der Patienten, die 3 mg intravenös alle 3 Monate erhielten, ein Ansprechen im Vergleich zu 75,1% der Patienten, die täglich 2,5 mg oral erhielten (p = 0,02). Nach zwei Jahren Behandlung zeigten 85,6% der Patienten, die 3 mg intravenös erhielten, und 77,0% der Patienten, die täglich 2,5 mg oral erhielten, einen Anstieg oder eine gleichbleibende BMD der Lendenwirbelsäule (p = 0,004).
Der Anteil der Patienten, die nach einem Jahr einen Anstieg oder eine gleichbleibende BMD der Lendenwirbelsäule und des gesamten Hüftknochens zeigten, betrug 76,2% im Studienarm mit 3 mg Injektionslösung alle 3 Monate und 67,2% im Studienarm mit 2,5 mg oral täglich (p = 0,007). Nach zwei Jahren erfüllten 80,1% bzw. 68,8% der Patienten in den Studienarmen mit 3 mg Injektionslösung alle 3 Monate bzw. 2,5 mg oral täglich dieses Kriterium (p = 0,001).

Biochemische Marker des Knochenumbaus

Klinisch bedeutende Abnahmen der CTX-Serumspiegel wurden zu allen gemessenen Zeitpunkten beobachtet. Nach einem Jahr betrug die mediane relative Veränderung vom Ausgangswert -58,6% beim intravenösen Dosierungsschema mit 3 mg alle 3 Monate und -62,6% beim oralen Dosierungsschema mit 2,5 mg täglich. Zusätzlich wurde bei 64,8% der Patienten, die 3 mg intravenös alle 3 Monate erhielten, ein Ansprechen identifiziert (definiert als Abfall ≥50% vom Ausgangswert) im Vergleich zu 64,9% der Patienten, die täglich 2,5 mg oral erhalten hatten. Bei mehr als der Hälfte der Patienten, die in beiden Behandlungsgruppen ein Ansprechen zeigten, hielt die Abnahme des Serum-CTX über 2 Jahre an.
Basierend auf den Ergebnissen der Studie BM 16550 ist zu erwarten, dass die intravenöse Verabreichung von Ibandronsäure 3 mg alle 3 Monate zur Vorbeugung von Frakturen mindestens so wirksam ist wie das orale Dosierungsschema mit Ibandronsäure 2,5 mg täglich.

Ibandronsäure 2,5 mg Tabletten täglich

In der initialen 3-jährigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Frakturstudie (MF 4411) wurde eine statistisch signifikante und klinisch relevante Abnahme der Inzidenz neuer radiologisch-morphologisch dokumentierter und klinischer vertebraler Frakturen nachgewiesen (Tabelle 3). In dieser Studie wurde Ibandronsäure in oralen Dosierungen von 2,5 mg täglich und 20 mg intermittierend als untersuchendes Dosierungsschema geprüft. Ibandronsäure wurde 60 Minuten vor der ersten Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme des jeweiligen Tages eingenommen (Nüchternperiode nach der Einnahme). In die Studie wurden Frauen im Alter von 55 bis 80 Jahren eingeschlossen, die sich seit mindestens 5 Jahren in der Postmenopause befanden, eine BMD der Lendenwirbelsäule von -2 bis -5 SD unterhalb des prämenopausalen Mittelwertes (T-Score) in mindestens einem Wirbel (L1 − L4) hatten und bereits eine bis vier vertebrale Frakturen aufwiesen. Alle Patienten erhielten täglich 500 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D. Die Wirksamkeit wurde bei 2928 Patienten ausgewertet. Ibandronsäure zeigte bei täglicher Verabreichung von 2,5 mg eine statistisch signifikante und klinisch relevante Abnahme der Inzidenz neuer vertebraler Frakturen. Dieses Dosierungsschema reduzierte das Auftreten neuer radiologisch nachgewiesener vertebraler Frakturen während der dreijährigen Studiendauer um 62% (p = 0,0001). Es wurde eine Reduzierung des relativen Risikos von 61% nach 2 Jahren beobachtet (p = 0,0006). Nach 1-jähriger Behandlungsdauer wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (p = 0,056). Die Fraktur-verhindernde Wirkung blieb während der Dauer der Studie erhalten. Es gab keinen Hinweis auf eine mit der Zeit nachlassende Wirkung.
Nach 3 Jahren war die Inzidenz klinischer vertebraler Frakturen ebenfalls um 49% signifikant reduziert (p = 0,011). Die starke Wirkung auf die vertebralen Frakturraten zeigte sich auch in einer statistisch signifikanten Verringerung des Körpergrößenverlustes im Vergleich zu Placebo (p <0,0001).

Tabelle 3: Ergebnisse der 3-jährigen Frakturstudie MF 4411 (%, 95%-Konfidenzintervall)

	Placebo (n = 974)	***Ibandronsäure 2,5 mg täglich (n = 977)***
Reduktion des relativen Risikos morphologisch nachgewiesener vertebraler Frakturen		62% (40,9; 75,1)
Inzidenz neuer morphologisch nachgewiesener vertebraler Frakturen	9,56% (7,5; 11,7)	4,68% (3,2; 6,2)
Reduktion des relativen Risikos klinischer vertebraler Frakturen		49% (14,03; 69,49)
Inzidenz klinischer vertebraler Frakturen	5,33% (3,73; 6,92)	2,75% (1,61; 3,89)

BMD - mittlere Veränderung an der Lendenwirbelsäule nach 3 Jahren im Vergleich zum Ausgangswert	1,26% (0,8; 1,7)	6,54% (6,1; 7,0)
BMD - mittlere Veränderung am gesamten Hüftknochen nach 3 Jahren im Vergleich zum Ausgangswert	-0,69%(-0,1; -0,4)	3,36% (3,0; 3,7)

Der Behandlungseffekt von Ibandronsäure wurde ferner durch die Analyse einer Subpopulation von Patienten bewertet, die als Ausgangswert einen BMD T-Score der Lendenwirbelsäule unter -2,5 aufwiesen (Tabelle 4). Die Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen stimmte sehr gut mit der für die Gesamtpopulation überein.

Tabelle 4: Ergebnisse der 3-jährigen Frakturstudie MF 4411 (%, 95%-Konfidenzintervall) von Patienten mit einem BMD T-Score der Lendenwirbelsäule unter -2,5 als Ausgangswert.

	Placebo (n = 587)	***Ibandronsäure 2,5 mg täglich (n = 575)***
Reduktion des relativen Risikos neuer morphologisch nachgewiesener vertebraler Frakturen		59% (34,5; 74,3)
Inzidenz neuer morphologisch nachgewiesener vertebraler Frakturen	12,54% (9,53; 15,55)	5,36% (3,31; 7,41)
Reduktion des relativen Risikos klinischer vertebraler Frakturen		50% (9,49; 71,91)
Inzidenz klinischer vertebraler Frakturen	6,97% (4,67; 9,27)	3,57% (1,89; 5,24)
BMD - mittlere Veränderung an der Lendenwirbelsäule nach 3 Jahren im Vergleich zum Ausgangswert	1,13% (0,6; 1,7)	7,01% (6,5; 7,6)
BMD -– mittlere Veränderung am gesamten Hüftknochen nach 3 Jahren im Vergleich zum Ausgangswert	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

In der Gesamtpopulation der Studie MF 4411 wurde keine Reduktion des nicht vertebralen Frakturrisikos beobachtet. Jedoch zeigte die tägliche Gabe von Ibandronsäure bei einer Hochrisiko-Subpopulation (BMD T-Score des Oberschenkelhalses <-3,0) eine Wirksamkeit, wobei eine Reduktion des Risikos von nicht vertebralen Frakturen um 69% beobachtet wurde.

Die tägliche orale Behandlung mit Ibandronsäure 2,5 mg Tabletten resultierte in einem progressiven Anstieg der BMD in vertebralen und nicht vertebralen Bereichen des Skeletts.

Die Zunahme der BMD in der Lendenwirbelsäule während drei Jahren betrug 5,3% im Vergleich zu Placebo und 6,5% im Vergleich zum Ausgangswert. Anstiege in der Hüfte betrugen im Vergleich zum Ausgangswert 2,8% beim Oberschenkelhals, 3,4% im gesamten Hüftknochen und 5,5% beim Trochanter.

Die biochemischen Marker des Knochenumbaus (wie Harn-CTX und Serum-Osteocalcin) zeigten das erwartete Muster der Senkung auf prämenopausale Werte und erreichten nach Einnahme von 2,5 mg Ibandronsäure täglich eine maximale Suppression nach 3 − 6 Monaten.

Eine klinisch bedeutsame Reduktion um 50% bei den biochemischen Markern der Knochenresorption wurde bereits einen Monat nach Beginn der Therapie mit 2,5 mg Ibandronsäure erreicht.

Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2)

Ibandronsäure wurde an der pädiatrischen Population nicht untersucht, folglich liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei dieser Patientengruppe vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die primären pharmakologischen Wirkungen von Ibandronsäure am Knochen stehen in keiner direkten Beziehung zu den eigentlichen Plasmakonzentrationen, wie in verschiedenen Studien an Tieren und Menschen gezeigt wurde.

Die Plasmakonzentrationen von Ibandronsäure steigen nach intravenöser Verabreichung von 0,5 mg bis 6 mg dosisabhängig an.

Resorption

Nicht zutreffend.

Verteilung

Nach initialer systemischer Exposition bindet Ibandronsäure rasch an Knochen oder wird mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen beträgt das scheinbare terminale Verteilungsvolumen mindestens 90 l und die Menge der Dosis, die den Knochen erreicht, wird auf 40 – 50% der zirkulierenden Dosis geschätzt. Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt etwa 85 – 87% (ermittelt in vitro bei therapeutischen Ibandronsäure-Konzentrationen), sodass nur ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit anderen Arzneimitteln infolge einer Verdrängung besteht.

Biotransformation

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

Elimination

Ibandronsäure wird aus dem Kreislauf über die Knochenresorption (geschätzt etwa 40 – 50% bei postmenopausalen Frauen) entfernt, und der Rest wird unverändert über die Nieren ausgeschieden.

Der Bereich der beobachteten scheinbaren Halbwertszeiten ist breit, die scheinbare terminale Halbwertszeit

liegt jedoch im Allgemeinen im Bereich von 10 – 72 Stunden. Da die berechneten Werte größtenteils abhängig sind von der Studiendauer, der eingesetzten Dosis und der Empfindlichkeit der Untersuchung, ist die genaue terminale Halbwertszeit wie bei anderen Bisphosphonaten wahrscheinlich wesentlich länger. Die frühen Plasmaspiegel fallen rasch ab und erreichen innerhalb von 3 und 8 Stunden nach intravenöser bzw. oraler Gabe 10% der Spitzenwerte.
Die Gesamt-Clearance der 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 Gesamt-Clearance und korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Der Unterschied zwischen den scheinbaren Gesamt- und den renalen Clearanceraten wird als Ausdruck der Aufnahme durch den Knochen angesehen.
Der Sekretionsweg scheint keine bekannten azidischen oder basischen Transportsysteme, die an der Exkretion anderer aktiver Substanzen beteiligt sind, zu beinhalten (siehe Abschnitt 4.5). Zusätzlich hemmt Ibandronsäure die wichtigsten humanen hepatischen P450-Isoenzyme nicht und induziert bei Ratten nicht das hepatische P450-Cytochromsystem.

Pharmakokinetik in speziellen klinischen Situationen

Geschlecht

Die Pharmakokinetik der Ibandronsäure ist bei Männern und Frauen ähnlich.

Bevölkerungsgruppen

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

Patienten mit Niereninsuffizienz)

Die renale Clearance von Ibandronsäure steht bei Patienten mit verschieden ausgeprägter Niereninsuffizienz in linearer Beziehung zur Kreatinin-Clearance (CLcr).
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥30 ml/ min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30ml/min), die für 21 Tage täglich 10 mg Ibandronsäure oral erhielten, zeigten 2- bis 3-fach höhere Plasmakonzentrationen als Patienten mit normaler Nierenfunktion, und die Gesamt-Clearance der Ibandronsäure betrug 44 ml/ min. Nach intravenöser Gabe von 0,5 mg Ibandronsäure nahmen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz die Gesamt-Clearance um 67%, die renale um 77% und die nicht renale Clearance um 50% ab. Die erhöhte Exposition ging aber nicht mit einer verringerten Verträglichkeit einher. Wegen der begrenzten klinischen Erfahrung wird Ibandronsäure nicht für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Die Pharmakokinetik von Ibandronsäure wurde nur an einer kleinen Anzahl von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die durch Hämodialyse behandelt wurden, untersucht. Deshalb ist die Pharmakokinetik von Ibandronsäure bei Patienten, die nicht durch Hämodialyse behandelt werden, nicht bekannt. Wegen der begrenzt verfügbaren Daten sollte Ibandronsäure bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden.

Patienten mit Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2)

Von Patienten mit Leberinsuffizienz liegen keine pharmakokinetischen Daten für Ibandronsäure vor. Die Leber spielt bei der Clearance von Ibandronsäure, die nicht metabolisiert, sondern durch renale Ausscheidung und durch die Aufnahme in den Knochen entfernt wird, keine bedeutende Rolle. Deshalb ist bei Patienten mit Leberinsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich.

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, sollte die Nierenfunktion als einziger Faktor berücksichtigt werden (siehe Abschnitt „Patienten mit Niereninsuffizienz“).

Pädiatrische Patienten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1)

Über die Anwendung von Ibandronsäure in diesen Altersgruppen liegen keine Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxische Effekte, z.B. Anzeichen eines Nierenschadens, wurden bei Hunden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend weit über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Mutagenität/Karzinogenität

Ein Hinweis auf ein karzinogenes Potenzial wurde nicht beobachtet. Untersuchungen zur Genotoxizität erbrachten keine Hinweise auf eine genetische Aktivität der Ibandronsäure.

Reproduktionstoxizität

Spezifische Studien zum 3-monatigen Dosierungsschema wurden nicht durchgeführt. In Studien mit einem intravenösen Dosierungsschema mit täglicher Verabreichung konnte bei Ratten und Kaninchen keine direkte fetotoxische oder teratogene Wirkung der Ibandronsäure nachgewiesen werden.
Bei Ratten war die Zunahme des Körpergewichts ihrer F_1-Nachkommen herabgesetzt. In oralen Reproduktionsstudien an Ratten äußerten sich die Effekte auf die Fertilität in erhöhten Präimplantationsverlusten bei Dosen von 1 mg/kg/d und höher. In intravenösen Reproduktionsstudien an Ratten reduzierte Ibandronsäure die Spermienanzahl bei Dosen von 0,3 und 1 mg/kg/d und setzte die Fertilität männlicher Ratten bei 1 mg/kg/d und die weiblicher Ratten bei 1,2 mg/kg/d herab. Andere Nebenwirkungen von Ibandronsäure in Stu-

dien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten waren dieselben, die bei der Substanzklasse der Bisphosphonate beobachtet wurden. Zu ihnen zählen eine verringerte Anzahl der Nidationsstellen, eine Beeinträchtigung der natürlichen Geburt (Dystokie) und eine Zunahme viszeraler Abweichungen (Nierenbecken-Harnleitersyndrom).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat
Natriumchlorid
Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung
Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Ibandronsäure Sandoz 3 mg/3 ml-Injektionslösung darf nicht mit Calcium-haltigen Lösungen, wie Ringer-Laktat-Lösung und Calciumheparin, gemischt werden.
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritzen (3 ml) aus farblosem Glas, Klasse I, verschlossen mit Gummistopfen aus Chlorobutyl und Schutzkappe aus Isopren/Bromobutylgummi und einem Backstop aus Polypropylen mit 3 ml Injektionslösung.
Fertigspritzen mit Backstop, ohne Injektionsnadeln und Alkoholtupfern zur Hautreinigung.
Fertigspritzen mit Backstop, mit Injektionsnadeln und Alkoholtupfern zur Hautreinigung.
Fertigspritzen mit Backstop, mit Injektionsnadeln mit Nadelschutz und Alkoholtupfern zur Hautreinigung.
Fertigspritzen mit Backstop, mit Injektionsnadeln und ohne Alkoholtupfer zur Hautreinigung. Fertigspritzen mit Backstop, mit Injektionsnadeln mit Nadelschutz und ohne Alkoholtupfer zur Hautreinigung.
Packungen mit 1, 2, 4 oder 5 Fertigspritzen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Wenn das Arzneimittel über einen vorhandenen intravenösen Zugang verabreicht werden soll, sollte sich die verwendete Infusionslösung entweder auf isotonische Kochsalzlösung oder 50 mg/ml (5%) Glucoselösung beschränken.
Dies gilt auch für Lösungen, die mittels Flügelkanüle oder anderen Vorrichtungen verwendet werden.
Jede nicht verwendete Injektionslösung, Spritze und Injektionsnadel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Die Freisetzung von Arzneimitteln in die Umwelt sollte minimiert werden.
Die folgenden Punkte bezüglich des Gebrauchs und der Entsorgung von Spritzen und anderen scharfen medizinischen Gegenstände sollten streng eingehalten werden:

- Nadeln und Spritzen sollten niemals wiederverwendet werden
- Werfen Sie alle gebrauchten Nadeln und Spritzen in für Spitze Gegenstände vorgesehene Container (durchstichsichere Abfallcontainer)
- Bewahren Sie diese Container außerhalb der Reichweite von Kindern auf
- Die Aufbewahrung von Containern für gebrauchte, scharfe Gegenstände im Haushaltsmüll sollte vermieden werden
- Entsorgen die den gesamten Container entsprechend den örtlichen Anforderungen oder wie von Ihrem medizinischen Händler empfohlen

7. Inhaber der Zulassung

Sandoz GmbH
6250 Kundl
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–30134

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

3. März 2011

10. Stand der Information

Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.