

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ibandronsäure Sandoz 2 mg – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 2 mg Ibandronsäure (als 2,25 mg Ibandronsäure, Mononatriumsalz, Monohydrat).

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

Ibandronsäure Sandoz 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 Hypercalcämie mit oder ohne Metastasen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Mit Ibandronsäure Sandoz behandelten Patienten ist die Packungsbeilage und die Patienten-Erinnerungskarte auszuhändigen.

Die Therapie mit Ibandronsäure Sandoz 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 Hypercalcämie

Vor der Behandlung mit Ibandronsäure Sandoz sollte bei den Patienten ein angemessener Flüssigkeitsausgleich (Rehydratation) mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Lösung vorgenommen werden. Bei der Dosierung sollte der Schweregrad der Hypercalcämie und die Art des Tumors berücksichtigt werden. Im Allgemeinen benötigen Patienten mit osteolytischen Knochenmetastasen geringere Dosen als Patienten mit humoraler Hypercalcämie. Bei den meisten Patienten mit schwerer Hypercalcämie (Albumin-korrigierter Serumcalciumspiegel* ≥ 3 mmol/l oder ≥ 12 mg/dl) ist eine Einzeldosis von 4 mg ausreichend. Bei Patienten mit mäßiggradiger Hypercalcämie (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 führt jedoch zu keiner weiteren Wirkungssteigerung.

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

Albumin-korrigierter Serumcalciumspiegel (mmol/l) = Serumcalcium (mmol/l) - [0,02 x Albumin (g/l)] + 0,8

oder

Albumin-korrigierter Serumcalciumspiegel (mg/dl) = Serumcalcium (mg/dl) + 0,8 x [4 - Albumin (g/dl)]

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

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.

Ibandronsäure Sandoz 2 mg – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss als intravenöse Infusion über 2 Stunden verabreicht werden.

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

Spezielle Patientengruppen

eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit geringgradiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance ≥ 50 und < 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit Brustkrebs und metastasierenden Knochenerkrankungen, die zur Prävention von skelettalen Ereignissen behandelt werden und eine moderate (Kreatinin-clearance ≥ 30 und < 50 ml/min) oder schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance < 30 ml/min) haben, sollten folgende Dosierungsempfehlungen befolgt werden (siehe Abschnitt 5.2):

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

¹ 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung oder 5%ige Dextrose-Lösung

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).

Pädiatrische Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ibandronsäure Sandoz 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 Ampulle muss folgendermaßen angewendet werden:

- Prävention skelettbezogener Ereignisse – Zugabe zu 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung oder 100 ml 5%iger Dextroselösung 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.

Ibandronsäure Sandoz soll als intravenöse Infusion verabreicht werden. Es ist sorgfältig darauf zu achten, dass keine intraarterielle oder paravenöse Anwendung von Ibandronsäure Sandoz Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erfolgt, da dies zu Gewebeschäden führen kann.

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

Patienten mit Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels

Eine Hypocalcämie 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 anaphylaktischen Reaktionen/Schock, einschließlich tödlicher Fälle, wurden bei Patienten berichtet, die intravenös mit Ibandronsäure behandelt wurden.

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

Kieferknochennekrosen

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die Ibandronsäure Sandoz in onkologischen Indikationen erhielten, sehr selten über Kieferknochennekrosen 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 Sandoz bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren empfohlen.

Folgende Faktoren sollten in die Bewertung des Patientenrisikos eine Kieferknochennekrose zu entwickeln einbezogen werden:

- Die Wirksamkeit des Arzneimittels, das die Knochenresorption hemmt (höheres Risiko für hochwirksame Substanzen), die Art der Anwendung (höheres Risiko bei parenteraler Anwendung) und die kumulative Dosis der Knochenresorptionstherapie.
- Krebs, Begleiterkrankungen (z. B. Anämie, Koagulopathien, Infektionen), Rauchen
- Begleitende Therapien: Kortikosteroide, Chemotherapie, Angiogenese-Hemmer, Strahlentherapie von Kopf und Hals
- Mangelnde Mundhygiene, parodontale Erkrankungen, schlecht sitzende Zahnprothesen, Zahnerkrankungen in der Anamnese, invasive zahnärztliche Eingriffe, wie z.B. Zahnextraktionen

Während der Behandlung mit Ibandronsäure Sandoz sollten alle Patienten ermutigt werden auf eine gute Mundhygiene zu achten, zahnärztliche Routineuntersuchungen durchführen zu lassen und sofort über Symptome im Mund, wie Lockerung der Zähne, Schmerzen oder Schwellungen, nicht verheilende Wunden oder Sekretaustritt zu berichten. Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Eingriffe nur nach sorgfältiger Abwägung durchgeführt werden und die unmittelbare zeitliche Nähe zur Verabreichung von Ibandronsäure Sandoz vermieden werden.

Der Behandlungsplan von Patienten, die eine Kieferknochennekrose entwickeln sollte in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem Zahnarzt oder Mundchirurgen mit Expertise in der Behandlung von Kieferknochennekrosen erstellt werden. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Ibandronsäure Sandoz ist in Betracht zu ziehen, bis der Zustand behoben ist und die dazu beitragenden Risikofaktoren, soweit möglich, begrenzt werden können.

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.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Klinische Studien zeigten keine Evidenz für eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter einer Langzeitbehandlung mit Ibandronsäure. Abhängig vom klinischen Zustand des Patienten empfiehlt es sich bei Patienten, die mit Ibandronsäure behandelt werden dennoch, Nierenfunktion, Serumcalcium-, Phosphat- und Magnesiumspiegel zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Leberinsuffizienz

Aufgrund fehlender klinischer Daten gibt es für Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz keine Dosierungsempfehlungen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Herzinsuffizienz

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

Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber anderen Bisphosphonaten

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

Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Es sind keine metabolischen Wechselwirkungen zu erwarten, da Ibandronsäure weder die wesentlichen menschlichen P450-Isoenzyme in der Leber hemmt, noch das hepatische

Cytochrom-P450-System bei Ratten induziert (siehe Abschnitt 5.2). Ibandronsäure wird nur über die Niere ausgeschieden und unterliegt keiner Biotransformation.

Aminoglykoside

Vorsicht ist geboten, wenn Bisphosphonate gleichzeitig mit Aminoglykosiden verabreicht werden, da beide Substanzgruppen 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 hinreichenden Daten über 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 darf Ibandronsäure Sandoz 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 Gabe geringe Konzentrationen von Ibandronsäure in der Milch nachgewiesen. Ibandronsäure Sandoz darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es gibt keine Daten über die Auswirkungen von Ibandronsäure beim Menschen. Oral verabreichte Ibandronsäure verminderte bei Reproduktionsstudien an Ratten die Fertilität. In Studien an Ratten, denen Ibandronsäure intravenös verabreicht wurde, war die Fertilität bei hohen täglichen Dosen vermindert (siehe Abschnitt 5.3).

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

Basierend auf dem pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Profil sowie den berichteten Nebenwirkungen wird davon ausgegangen, 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 Asthenie assoziiert, gefolgt von einem Anstieg der Körpertemperatur und Kopfschmerzen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 bietet einen Überblick über die Nebenwirkungen aus Phase-III-Pivotal-Studien (Behandlung der tumorinduzierten Hypercalcämie: 311 Patienten, die mit Ibandronsäure 2

mg oder 4 mg behandelt wurden; Prävention skelettaler Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen: 152 Patienten, behandelt mit Ibandronsäure 6 mg) sowie aus Erfahrungen nach Markteinführung.

Nebenwirkungen werden entsprechend dem MedDRA-Organklassensystem und den Häufigkeitsangaben aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ 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 für die intravenöse Verabreichung von Ibandronsäure berichtet wurden

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion	Zystitis, Vaginitis, orale Candidiasis			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen			Benigne Hautneoplasien			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie, Blutdyskrasien			
Erkrankungen des Immunsystems					Hypersensitivität ⁺ , Bronchospasmus ⁺ , Angioödem ⁺ , anaphylaktische Reaktionen/Schock ^{+**}	Asthma-Exazerbation
Endokrine Erkrankungen		Parathyroide Störungen				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypocalcämie ^{**}	Hypophosphatämie			
Psychiatrische Erkrankungen			Schlafstörungen, Angst, Affektlabilität			
Erkrankungen des		Kopfschmerzen,	Zerebrovaskuläre			

Nervensystems		Benommenheit, Dysgeusie (Geschmacksstörung)	Störungen, Läsionen der Nervenwurzel, Amnesie, Migräne, Neuralgie, Hypertonie, Hyperästhesie, circumorale Parästhesie, Parosmie			
Augenerkrankungen		Katarakt		Augenentzündungen ⁺⁺⁺		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Taubheit			
Herzkrankungen		Schenkelblock	Myokardiale Ischämie, kardiovaskuläre Störungen, Palpitationen			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Pharyngitis	Lungenödem, Stridor			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie, gastrointestinale Schmerzen, Zahnbeschwerden	Gastroenteritis, Gastritis, Ulzerationen im Mund, Dysphagie, Cheilitis			
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholelithiasis			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hauterkrankungen, Ecchymosen	Hautausschlag, Alopezie		Stevens-Johnson-Syndrom ⁺ , Erythema multiforme ⁺ , Dermatitis	

					bullosa ⁺	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Osteoarthritis, Myalgie, Arthralgie, Gelenkschmerzen, Knochenschmerzen		Atypische subtrochantale und diaphysäre Femurfrakturen ⁺	Kieferknochennekrosen ⁺⁺ Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate) ⁺	
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege			Harnretention, renale Zysten			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Beckenschmerzen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie, grippeähnliche Symptome ^{**} , periphere Ödeme, Asthenie, Durst	Hypothermie			
Untersuchungen		Gamma-GT erhöht, Kreatinin erhöht	Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, Gewichtsabnahme			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Verletzung, Schmerzen an der Injektionsstelle			

^{**} Siehe unten für weitere Informationen

⁺ aus Erfahrungen nach Markteinführung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypocalcämie

Eine verminderte Calciumausscheidung im Urin geht häufig mit einer nicht behandlungsbedürftigen Abnahme des Serumphosphatspiegels einher. Der Serumcalciumspiegel kann auf hypocalcämische Werte abfallen.

Grippeähnliche Symptome

Ein grippe-ähnliches Syndrom mit Fieber, Schüttelfrost, Knochen- und/oder muskelkaterähnlichen Schmerzen ist aufgetreten. In den meisten Fällen war keine spezifische Behandlung erforderlich und die Symptome gingen nach einigen Stunden/Tagen wieder zurück.

Osteonekrosen des Kiefers

Fälle von Kieferknochennekrosen wurden insbesondere bei Krebspatienten berichtet, die mit Arzneimitteln behandelt wurden, die die Knochenresorption hemmen, darunter Ibandronsäure (siehe Abschnitt 4.4). Fälle von Kieferknochennekrosen wurden nach der Markteinführung in Zusammenhang mit Ibandronsäure berichtet.

Augenentzündungen

Augenentzündungen wie Uveitis, Episkleritis und Skleritis wurden im Zusammenhang mit Ibandronsäure berichtet. In manchen Fällen haben diese Nebenwirkungen erst nach Absetzen der Ibandronsäure Sandoz abgeklungen.

Anaphylaktische Reaktionen/Schock

Fälle von anaphylaktischen Reaktionen/Schock, einschließlich tödlicher Fälle, wurden bei Patienten berichtet, die intravenös mit Ibandronsäure Sandoz 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

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 Hypocalcämie 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

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.

Pharmakodynamische Wirkungen

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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 Hypercalcämie

Klinische Studien zur malignen Hypercalcämie zeigten, dass die hemmende Wirkung von Ibandronsäure auf die tumorinduzierte Osteolyse und insbesondere auf die tumorinduzierte Hypercalcämie durch eine Abnahme des Serumcalciums und der Calciumausscheidung im Urin gekennzeichnet ist.

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

Ibandronsäure-Dosis	% der Patienten mit Response	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 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 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 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	$p = 0,003$

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.

Pädiatrische Population (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ibandronsäure wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre nicht untersucht. Es sind keine Daten verfügbar.

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 Gesamtklearance 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 der renalen Elimination scheint keine bekannten sauren bzw. basischen Transportsysteme einzuschließen, die an der Ausscheidung anderer wirksamer Substanzen beteiligt sind. Zusätzlich hemmt Ibandronsäure weder die wesentlichen menschlichen P450-Isoenzyme in der Leber, noch induziert Ibandronsäure 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 Probanden mit schwerer Niereninsuffizienz (mittlere geschätzte Clcr=2,12 ml/min), war die dosisabhängige AUC_{0-24h} verglichen mit gesunden Freiwilligen auf 110% erhöht. In der klinischpharmakologischen 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. Für Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (CLcr ≥50 und <80 ml/min) ist keine Dosisanpassung notwendig. Für Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (Clcr ≥30 und <50 ml/min oder schwerer Niereninsuffizienz (Clcr <30 ml/min), die zur Prävention von skelettbezogenen Ereignissen bei Brustkrebs und metastatischer Knochenerkrankungen behandelt werden, ist eine Anpassung der Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Ibandronsäure vor. Die Leber spielt keine signifikante Rolle bei der Clearance von Ibandronsäure, da diese nicht 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“).

Pädiatrische Population (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:

Es wurde kein Anzeichen für ein karzinogenes Potenzial 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 Auswirkungen auf die Fertilität bei Dosierungen von 1mg/kg/d und mehr in erhöhten Präimplantationsverlusten. In Reproduktionsstudien mit intravenös behandelten Ratten verringerte Ibandronsäure bei Dosierungen von 0,3 und 1 mg/kg/d die Spermienzahl und verringerte bei Männchen die Fertilität bei 1 mg/kg/d und bei Weibchen bei 1,2 mg/kg/d. Die unerwünschten Wirkungen von Ibandronsäure in Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten waren diejenigen, die bei der Arzneimittelklasse (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

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

6.2 Inkompatibilitäten

Um mögliche Unverträglichkeiten auszuschließen, sollte Ibandronsäure Sandoz Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nur mit isotonischer Kochsalz-Lösung oder 5%iger Glucose-Lösung verdünnt werden.

Ibandronsäure Sandoz darf nicht mit Calcium-haltigen Lösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität nach Verdünnung in Natriumchlorid-Lösung (0,9%) und Glucose-Lösung (5%) wurde für 48 Stunden bei 2 - 8°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 - 8°C dauern soll, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung vor der Verdünnung.

Aufbewahrungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ibandronsäure Sandoz ist in Packungen mit 1, 3, 5 oder 10 Ampullen (2 ml Typ I Glas-Ampullen) 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.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-29399

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08.07.2010

10. STAND DER INFORMATION

10/2016

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten