

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Osteonat 50 mg-Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 50 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz · 1 H<sub>2</sub>O).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 54,25 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis gebrochen weiß Filmtabletten, länglich, bikonvex, mit Prägung „I9BE“ auf einer Seite und „50“ auf der anderen Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine 50 mg-Filmtablette täglich.

#### *Patienten mit Leberinsuffizienz*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Patienten mit Niereninsuffizienz*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (CLcr  $\geq$  50 und  $<$  80 ml/min).

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

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CLcr  $<$  30 ml/min) beträgt die empfohlene Dosis eine 50 mg-Filmtablette einmal wöchentlich. Siehe oben genannte Dosierungsanleitung.

#### *Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Osteonat-Filmtabletten dürfen nur nach einer nächtlichen Nüchternperiode (von mindestens 6 Stunden) und vor der ersten Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme des Tages eingenommen werden. Ebenso sollen vor der Einnahme der Osteonat-Filmtabletten andere Arzneimittel und Ergänzungsstoffe (einschließlich Calcium) vermieden werden.

Nach Einnahme der Tablette sollte noch mindestens 30 Minuten nüchtern geblieben werden. Wasser darf zu jeder Zeit während der laufenden Behandlung mit Osteonat getrunken werden (siehe Abschnitt 4.5). Wasser mit einer hohen Calciumkonzentration darf nicht verwendet werden. Falls es Bedenken bezüglich eines potenziell hohen Calciumgehalts im Leitungswasser gibt (hartes Wasser), wird empfohlen, Flaschenwasser mit einem geringen Anteil an Mineralstoffen zu verwenden.

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

#### **4.3 Gegenanzeigen**

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

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### *Patienten mit Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels*

Eine Hypokalzämie und andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels sollten vor Beginn der Behandlung mit Osteonat wirksam therapiert werden. Eine ausreichende Zufuhr von Calcium und Vitamin D ist bei allen Patienten wichtig. Die Patienten sollten ergänzend Calcium und/oder Vitamin D erhalten, falls die tägliche Aufnahme unzureichend ist.

##### *Gastrointestinale Irritation*

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

Unerwünschte Ereignisse wie Ösophagitis, ösophageale Ulzerationen und ösophageale Erosionen, die in manchen Fällen schwer verliefen und einen Krankenhausaufenthalt nötig machten, selten mit Blutungen oder gefolgt von ösophagealer Stenose oder Perforation, wurden bei Patienten berichtet, die mit oralen Bisphosphonaten behandelt wurden. Das Risiko von schweren ösophagealen unerwünschten Ereignissen scheint größer zu sein bei Patienten, die die Dosierungsanweisung nicht einhalten und/oder weiter orale Bisphosphonate einnehmen, nachdem sie Symptome entwickelt haben, die auf eine ösophageale Reizung hindeuten. Patienten sollten die Hinweise zur Dosierung besonders beachten und in der Lage sein, diese zu befolgen (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

#### *Acetylsalicylsäure und NSARs*

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

#### *Kieferknochennekrosen*

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die Osteonat 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 Bisphosphonaten 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 Osteonat 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 Osteonat 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 Osteonat 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 Ohrinfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

#### *Atypische Femurfrakturen*

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma, und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leistenschmerzen, oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie-Fraktur in bildgebenden Verfahren, Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls untersucht werden. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung, in Betracht gezogen werden.

Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten sollte den Patienten geraten werden, über jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten, und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

#### *Nierenfunktion*

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

#### *Seltene hereditäre Probleme*

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

*Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber anderen Bisphosphonaten*

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

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

##### Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

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

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

##### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

Ibandronsäure wird ausschließlich über die Nieren ausgeschieden und unterliegt keiner Biotransformation.

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

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

##### *Acetylsalicylsäure und NSARs*

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

##### *Aminoglykoside*

Vorsicht ist geboten, wenn Bisphosphonate gleichzeitig mit Aminoglykosiden gegeben werden, da beide Substanzen zu einer Senkung des Serumcalciumspiegels über längere Zeiträume führen können.

Es ist auch auf eine möglicherweise gleichzeitig bestehende Hypomagnesiämie zu achten.

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

##### *Schwangerschaft*

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 Osteonat 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. Osteonat 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 berichteten Nebenwirkungen wird erwartet, dass Osteonat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten berichteten Nebenwirkungen sind anaphylaktische Reaktion/Schock, atypische Femurfrakturen, Kieferknochennekrosen, gastrointestinale Irritationen und entzündliche Augenerkrankungen (siehe Absatz „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.4). Die Behandlung ging am häufigsten mit einem Abfall der Serum-Calcium-Werte unter die Normalwerte (Hypokalzämie), gefolgt von Dyspepsie, einher.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

Nebenwirkungen sind nach MedDRA Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie aufgelistet. Häufigkeitskategorien werden nach folgender Konvention definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Systemorgan klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie			

<b>Systemorgan klasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				Überempfind- lichkeit†, Broncho- spasmus†, Angioödem†, anaphylak- tische Reaktion/ Schock†*	Asthma- Exazerbation
<i>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</i>	Hypo- kalzämie**				
<i>Erkrankungen des Nerven- systems</i>		Parästhesie, Störung des Geschmacks- empfindens (Geschmacks- verfälschung)			
<i>Augen- erkrankungen</i>			Entzündliche Augen- erkrankungen †**		
<i>Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts</i>	Ösophagitis, Abdominal- schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit	Blutung, Duodenal- ulkus, Gastritis, Dysphagie, Mundtrocken- heit			
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes</i>		Pruritus		Stevens- Johnson- Syndrom†, Erythema multiforme†, Dermatitis bullosa†	
<i>Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen</i>			Atypische subtrochan- täre und diaphysäre Femur- frakturen†	Kieferknochen- nekrosen†** Knochen- nekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arznei- mittelklasse der Bis- phosphonate)†	
<i>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</i>		Azotämie (Urämie)			
<i>Allgemeine Erkrankungen und</i>	Asthenie	Brust- schmerzen, grippeähnliche			

Systemorgan klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Beschwerden am Verab- reichungsort		Erkrankungen, Unwohlsein, Schmerzen			
Unter- suchungen		Parathormon im Blut erhöht			

\*\* 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.

#### Kieferknochennekrosen

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.

#### 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 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**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate

ATC-Code: M05BA06

Ibandronsäure gehört zur Gruppe der Bisphosphonate, die spezifisch am Knochen wirken. Ihre selektive Wirkung auf das Knochengewebe ist durch die hohe Affinität der Bisphosphonate zum Knochenmineral bedingt. Bisphosphonate entfalten ihre Wirkung durch Hemmung der Osteoklastenaktivität, wenn auch der genaue Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist.

*In vivo* verhindert Ibandronsäure die experimentell erzeugte Knochenzerstörung, die durch den Ausfall der Gonadenfunktion, durch Retinoide, Tumore oder Tumorextrakte verursacht wird. Die Hemmung der endogenen Knochenresorption wurde ebenfalls durch Kinetik-Studien mit <sup>45</sup>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 übermäßiger Knochenabbau gekennzeichnet, der nicht durch entsprechende Knochenneubildung ausgeglichen wird. Ibandronsäure hemmt selektiv die Osteoklastenaktivität und reduziert somit die Knochenresorption, was zur Reduzierung von skelettalen Komplikationen der malignen Krankheit führt.

Klinische Studien an Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen zeigten einen dosisabhängigen hemmenden Effekt auf die Osteolyse (nachgewiesen durch Marker der Knochenresorption) sowie eine dosisabhängige Wirkung auf skelettale Ereignisse.

Die Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen mit Ibandronsäure 50 mg-Tabletten wurde in zwei randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien über 96 Wochen bewertet. Patientinnen mit Brustkrebs und radiologisch bestätigten Knochenmetastasen erhielten randomisiert Placebo (277 Patienten) oder Ibandronsäure 50 mg (287 Patienten). Die Ergebnisse dieser Studie sind nachfolgend zusammengefasst.

#### *Primäre Endpunkte zur Wirksamkeit*

Der primäre Endpunkt der 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 in einer 12-wöchigen Periode zum Zweck der Analyse nur einmal gezählt. Gepoolte Daten aus diesen Studien zeigten einen signifikanten Vorteil von Ibandronsäure 50 mg oral gegenüber Placebo in der Abnahme der SREs, ermittelt durch die SMPR ( $p = 0,041$ ). Ebenso gab es bei den mit Ibandronsäure behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo eine 38%ige Abnahme des Risikos, SREs zu entwickeln (relatives Risiko 0,62,  $p = 0,003$ ). Die Ergebnisse der Wirksamkeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

*Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse (Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen)*

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

#### *Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit*

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

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

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

\* mittlere Veränderung vom Ausgangswert bis zur letzten Bewertung

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

#### *Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2)*

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### *Resorption*

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

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

### *Verteilung*

Nach anfänglicher systemischer Exposition bindet Ibandronsäure rasch an den Knochen oder wird mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen beträgt das scheinbare terminale Verteilungsvolumen mindestens 90 l, und die Dosismenge, die den Knochen erreicht, wird auf 40 bis 50% der im Kreislauf befindlichen Dosis geschätzt. Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt etwa 87% bei therapeutischen Konzentrationen, und deshalb ist eine Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln aufgrund einer Verdrängung unwahrscheinlich.

### *Biotransformation*

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

### *Elimination*

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

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

Die Gesamtclearance von Ibandronsäure ist mit Durchschnittswerten im Bereich von 84 bis 160 ml/min niedrig. Die renale Clearance (etwa 60 ml/min bei gesunden postmenopausalen Frauen) beträgt 50 bis 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). Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CLcr  $\leq$  30 ml/min), die über 21 Tage täglich 10 mg Ibandronsäure oral erhielten, zeigten 2- bis 3-fach höhere Plasmakonzentrationen als Patienten mit normaler Nierenfunktion (CLcr  $\geq$  80 ml/min). Die Gesamt-Clearance der Ibandronsäure war bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz auf 44 ml/min reduziert im Vergleich zu 129 ml/min bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (CLcr  $\geq$  50 und  $<$  80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (CLcr  $\geq$  30 und  $<$  50 ml/min) oder schwerer Niereninsuffizienz (CLcr  $<$  30 ml/min) wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

##### *Patienten mit Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2)*

Von Patienten mit Leberinsuffizienz liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Ibandronsäure vor. Die Leber spielt keine signifikante Rolle bei der Clearance von Ibandronsäure, da diese nicht metabolisiert, sondern durch Ausscheidung über die Niere sowie durch Aufnahme in den Knochen entfernt wird. Deshalb ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich. Da außerdem die Proteinbindung von Ibandronsäure in therapeutischen Konzentrationen ca. 87% beträgt, ist es unwahrscheinlich, dass eine Hypoproteinämie bei schweren Lebererkrankungen zu einer klinisch signifikanten Erhöhung der freien Plasmakonzentration führt.

##### *Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.2)*

In einer Multivarianzanalyse erwies sich das Alter für keinen der untersuchten pharmakokinetischen Parameter als ein unabhängiger Faktor. Da die Nierenfunktion mit dem Alter abnimmt, ist diese der einzige Faktor, der berücksichtigt werden muss (siehe Abschnitt „Patienten mit Niereninsuffizienz“).

##### *Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1)*

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Ibandronsäure bei Patienten unter 18 Jahren vor.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Effekte in präklinischen Studien wurden nur bei Expositionen beobachtet, die ausreichend oberhalb der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Dies weist auf geringe Relevanz für die klinische Anwendung hin. Wie bei anderen Bisphosphonaten wurde die Niere als das primäre Zielorgan der systemischen Toxizität identifiziert.

#### *Mutagenität/Karzinogenität:*

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

#### *Reproduktionstoxizität:*

Bei intravenös oder oral behandelten Ratten und Kaninchen gab es keine Hinweise auf eine direkte fötale Toxizität oder teratogene Wirkung von Ibandronsäure. In Reproduktionsstudien mit oral behandelten Ratten bestanden die Auswirkungen auf die Fertilität bei Dosierungen von 1 mg/kg/Tag und mehr in erhöhten Präimplantationsverlusten. In Reproduktionsstudien mit intravenös behandelten Ratten verringerte Ibandronsäure bei Dosierungen von 0,3 und 1 mg/kg/Tag die Spermienzahl und verringerte bei Männchen die Fertilität bei 1 mg/kg/Tag und bei Weibchen bei 1,2 mg/kg/Tag. Die unerwünschten Wirkungen von Ibandronsäure in Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten waren diejenigen, die bei der Substanzklasse der Bisphosphonate zu erwarten waren. Zu ihnen zählen eine verringerte Anzahl der Nidationsstellen, eine Beeinträchtigung der natürlichen Geburt (Dystokie), eine Zunahme viszeraler Variationen (Nierenbecken-Harnleitersyndrom) sowie Zahnanomalien bei den F<sub>1</sub>-Nachkommen von Ratten.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon (Typ A)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Natriumstearyl fumarat

#### Tablettenüberzug:

Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350  
Talkum

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre (oPA/Al/PVC/Al-Blisterpackung)  
3 Jahre (PVC/PVDC/Al-Blisterpackung)

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Blisterpackungen (oPA/Al/PVC/Al und PVC/PVDC/Al) mit 7, 10, 28, 30, 84 und 90  
Filmtabletten

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

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-31173

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. März 2012

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2016

#### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.

Wiederholte Abgabe verboten.