

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Osteoviva 150 mg-Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 150 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz · 1 H₂O).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 162,77 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 „150“ auf der anderen Seite.

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

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt eine 150 mg-Filmtablette einmal monatlich. Die Tablette soll vorzugsweise am selben Datum eines jeden Monats eingenommen werden.

Die Einnahme von Osteoviva darf nur nach einer nächtlichen Nüchternperiode (von mindestens 6 Stunden) und 1 Stunde vor der ersten Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme (außer Wasser) des Tages (siehe Abschnitt 4.5), sowie vor der oralen Anwendung irgendeines anderen Arzneimittels oder einer Ergänzungstherapie (einschließlich Calcium) erfolgen.

Falls eine Einnahme vergessen wurde, müssen die Patienten angewiesen werden, am folgenden Morgen, nachdem die vergessene Einnahme bemerkt wurde, eine Tablette Osteoviva 150 mg einzunehmen, es sei denn, die Zeit bis zur nächsten regulären Dosis beträgt weniger als 7 Tage. Die Patienten sollen dann ihre Dosis weiter einmal monatlich an den ursprünglich geplanten Tagen einnehmen.

Wenn die nächste reguläre Dosis innerhalb von 7 Tagen einzunehmen ist, müssen die Patienten bis zu ihrer nächsten Dosis warten und dann die Einnahme von einer Tablette monatlich wie ursprünglich geplant fortsetzen.

Die Patienten dürfen nicht zwei Tabletten innerhalb der gleichen Woche einnehmen.

Falls die Zufuhr mit der Nahrung unzureichend ist, sollten die Patienten ergänzend Calcium und/oder Vitamin D erhalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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 Osteoviva für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Niereninsuffizienz

Ibandronsäure wird bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min wegen der begrenzten klinischen Erfahrung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance \geq 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren und die Sicherheit und Wirksamkeit von Ibandronsäure wurde in dieser Patientenpopulation nicht untersucht (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

- Die Tabletten müssen unzerkaut mit einem Glas Wasser (180 bis 240 ml) in aufrecht sitzender oder stehender Haltung geschluckt werden. 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. Nach der Einnahme von Osteoviva dürfen sich die Patienten 1 Stunde lang nicht hinlegen.
- Zur Einnahme von Osteoviva darf nur Wasser verwendet werden.
- Die Patienten dürfen die Tablette wegen der potenziellen Gefahr oropharyngealer Ulzerationen nicht kauen oder lutschen.

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

Hypokalzämie

Eine bestehende Hypokalzämie muss vor Beginn der Therapie mit Osteoviva behoben werden. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels sollten ebenfalls wirksam therapiert werden. Eine ausreichende Zufuhr von Calcium und Vitamin D ist bei allen Patienten wichtig.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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 Osteoviva an Patienten mit aktiven Problemen im oberen Magen-Darm-Trakt (z.B. bekanntem Barrett-Ösophagus, Dysphagie, anderen ösophagealen Erkrankungen, Gastritis, Zwölffingerdarmrentzündung oder Geschwüren) verabreicht wird.

Nebenwirkungen 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, Osteoviva 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.

Da sowohl nichtsteroidale Antiphlogistika als auch Bisphosphonate mit gastrointestinalen Irritationen im Zusammenhang stehen, ist bei gleichzeitiger Verabreichung Vorsicht geboten.

Kieferknochennekrosen

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die Osteoviva zur Behandlung einer Osteoporose 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 Osteoviva bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren empfohlen.

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

- Die Wirksamkeit des Arzneimittels, das die Knochenresorption hemmt (höheres Risiko bei hochwirksamen 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 an 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 Osteoviva 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 Osteoviva 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 Osteoviva ist in Betracht zu ziehen, bis der Zustand behoben ist und 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.

Niereninsuffizienz

Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung wird Ibandronsäure bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Lactoseintoleranz

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Die orale Bioverfügbarkeit von Ibandronsäure ist generell nach Nahrungsaufnahme reduziert. In Übereinstimmung mit tierexperimentellen Studien ist davon auszugehen, dass insbesondere Produkte, die Calcium, einschließlich Milch, und andere mehrwertige Kationen (z.B. Aluminium, Magnesium, Eisen) enthalten, die Resorption von Osteoviva beeinflussen. Deshalb müssen Patienten vor der Einnahme von Osteoviva eine nächtliche Nüchternperiode (von mindestens 6 Stunden) einhalten und nach der Einnahme von Osteoviva für eine weitere Stunde nüchtern bleiben (siehe Abschnitt 4.2).

Arzneimittelwechselwirkungen

Metabolische Wechselwirkungen werden als unwahrscheinlich betrachtet, 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.

Calcium-Ergänzungspräparate, Antazida und einige orale Arzneimittel, die mehrwertige Kationen enthalten

Calcium-Ergänzungspräparate, Antazida und einige orale Arzneimittel, die mehrwertige Kationen enthalten (z.B. Aluminium, Magnesium, Eisen), können die Resorption von Osteoviva beeinflussen. Deshalb dürfen Patienten mindestens 6 Stunden vor der Einnahme von Osteoviva und 1 Stunde nach der Einnahme von Osteoviva keine anderen oral zu verabreichenden Arzneimittel einnehmen.

Acetylsalicylsäure und NSARs

Da Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Antiphlogistika (NSARs) und Bisphosphonate gastrointestinale Reizungen hervorrufen können, ist bei gleichzeitiger Anwendung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

H₂-Blocker oder Protonenpumpenhemmer

Von über 1500 teilnehmenden Patienten in der Studie BM 16549, bei der das monatliche Dosierungsschema mit dem täglichen Dosierungsschema von Ibandronsäure verglichen wurde, benötigten 14% der Patienten nach einem Jahr und 18% der Patienten nach zwei Jahren Histamin-(H₂)-Blocker oder Protonenpumpenhemmer. Unter diesen Patienten war die Inzidenz von Ereignissen im oberen Gastrointestinaltrakt bei den Patienten, die mit

Ibandronsäure 150 mg einmal monatlich behandelt wurden, ähnlich wie bei den Patienten, die mit Ibandronsäure 2,5 mg täglich behandelt wurden.

Bei männlichen Probanden und postmenopausalen Frauen verursachte die intravenöse Anwendung von Ranitidin eine Zunahme der Bioverfügbarkeit der Ibandronsäure von etwa 20%, wahrscheinlich aufgrund reduzierter Magensäure. Da diese Zunahme jedoch im normalen Schwankungsbereich der Bioverfügbarkeit der Ibandronsäure liegt, wird keine Dosisanpassung von Osteoviva bei gleichzeitiger Anwendung von H₂-Antagonisten oder anderen Wirkstoffen, die zum Anstieg des pH-Wertes im Magen führen, für notwendig erachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Osteoviva 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.

Osteoviva sollte 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.

Osteoviva sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Ibandronsäure auf den Menschen vor. In Reproduktionsstudien mit oral behandelten Ratten verringerte Ibandronsäure die Fertilität. In Studien mit Ratten, die intravenös behandelt wurden, verringerte Ibandronsäure die Fertilität bei hohen Tagesdosen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Auf Grundlage des pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Profils und der berichteten Nebenwirkungen wird erwartet, dass Osteoviva 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 Nebenwirkungen, die berichtet wurden, sind anaphylaktische Reaktion/Schock, atypische Femurfrakturen, Kieferknochennekrose, gastrointestinale Reizung und Augenentzündung (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.4).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Arthralgie und Grippe-ähnliche Symptome. Diese Symptome treten üblicherweise in Zusammenhang mit der ersten Dosis auf, sind im Allgemeinen von kurzer Dauer, von leichter bis mäßiger Intensität und gehen im

Verlauf der weiteren Behandlung ohne Hilfsmaßnahmen zurück (siehe Abschnitt „Grippe-ähnliche Erkrankung“).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 1 stellt eine vollständige Liste der aufgetretenen Nebenwirkungen dar.

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 einer 2-jährigen Studie an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (BM 16549) war das Sicherheitsprofil von 150 mg Osteoviva einmal monatlich und 2,5 mg Ibandronsäure täglich ähnlich. Der Gesamtanteil der Patienten, bei denen eine Nebenwirkung auftrat, betrug nach einem bzw. zwei Jahren 22,7 % und 25,0 % bei Osteoviva 150 mg einmal monatlich. In den meisten Fällen führte dies nicht zu einem Abbruch der Therapie.

Nebenwirkungen sind nach MedDRA Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie aufgelistet. Häufigkeitskategorien werden nach folgender Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei postmenopausalen Frauen, die im Verlauf der Phase III-Studien BM 16549 und MF 4411 mit 150 mg Ibandronsäure einmal monatlich oder 2,5 mg Ibandronsäure täglich behandelt wurden, und nach der Markteinführung auftraten.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems		Asthma-Exazerbation	Überempfindlichkeitsreaktionen	Anaphylaktische Reaktion/Schock*†
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel		
Augenerkrankungen			Entzündliche Augenerkrankungen*†	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*	Ösophagitis, Gastritis, Gastroösophagealer Reflux, Dyspepsie, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit	Ösophagitis einschließlich ösophagealer Ulzerationen oder Verengungen und Dysphagie, Erbrechen, Blähungen	Duodenitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag		Angioödem, Gesichtssödem, Urtikaria	Stevens-Johnson-Syndrom†, Erythema multiforme†, Dermatitis bullosa†
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und	Gelenkschmerzen, Myalgie,	Rückenschmerzen	Atypische subtrochantäre	Kieferknochennekrosen*†

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
<i>Knochen-erkrankungen</i>	Schmerzen der Skelettmuskulatur, Muskelkrämpfe, Steifheit der Skelettmuskulatur		und diaphysäre Femurfrakturen†	Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Grippe-ähnliche Erkrankungen*	Müdigkeit		

* weitere Informationen siehe unten

† nach der Markteinführung beobachtet

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Patienten mit Gastrointestinalerkrankungen in ihrer Vorgeschichte, einschließlich Patienten mit peptischem Ulkus ohne kürzlich aufgetretene Blutungen oder Hospitalisation, und Patienten mit medikamentös behandelter Dyspepsie oder Reflux, waren in der Behandlungsstudie mit Ibandronsäure 150 mg einmal monatlich eingeschlossen. Für diese Patienten gab es zwischen dem Dosierungsschema 150 mg einmal monatlich und dem Dosierungsschema 2,5 mg täglich keinen Unterschied in der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen im oberen Gastrointestinaltrakt.

Grippe-ähnliche Erkrankung

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

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

Zur Therapie einer Überdosierung von Ibandronsäure stehen keine speziellen Informationen zur Verfügung. Basierend auf den Erfahrungen mit dieser Substanzklasse kann jedoch eine orale Überdosierung zu Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt (wie Magenverstimmung, Dyspepsie, Ösophagitis, Gastritis oder Ulkus) oder zu Hypokalzämie führen. Milch oder Antazida sollten zur Bindung von Ibandronsäure gegeben werden, und jede Nebenwirkung symptomatisch behandelt werden. 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

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 Osteoklastenrekutierung. Ibandronsäure führt bei postmenopausalen Frauen zu einem progressiven Nettozuwachs an Knochenmasse und zu einer Abnahme der Inzidenz von Frakturen durch Reduzierung des erhöhten Knochenumbaus hin zu prämenopausalen Werten.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamische Wirkung der Ibandronsäure ist die Inhibierung der Knochenresorption. *In vivo* verhindert Ibandronsäure die experimentell induzierte Knochenzerstörung, die 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 Knochenmasse 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.

Sowohl 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 der täglichen und der intermittierenden Verabreichung mit einem dosisfreien Intervall von 9 bis 10 Wochen ohne Ibandronsäure in der klinischen Studie (MF 4411), bei der Ibandronsäure eine Frakturverhindernde Wirkung zeigte, bestätigt.

Im Tiermodell 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]).

In einer Phase-I-Bioäquivalenz-Studie, die an 72 postmenopausalen Frauen durchgeführt wurde, die alle 28 Tage 150 mg oral, insgesamt 4 Dosen, erhielten, war nach der ersten Dosis, innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme, eine Inhibierung beim Serum-CTX (mediane Inhibierung 28%) mit einer medianen maximalen Inhibierung (69%) 6 Tage später, zu sehen. Nach der dritten und vierten Dosis betrug 6 Tage nach der Einnahme die mediane maximale Inhibierung 74%, 28 Tage nach der vierten Dosis verminderte sich die mediane Inhibierung auf 56%. Ohne weitere Dosis gab es einen Suppressionsverlust von biochemischen Markern der Knochenresorption.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 150 mg einmal monatlich

Knochenmineraldichte (BMD)

In einer doppelblinden 2-jährigen Multizenterstudie (BM 16549) an postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (BMD T-Score der Lendenwirbelsäule unter -2,5 als Ausgangswert), zeigte sich Ibandronsäure 150 mg einmal monatlich bei der Zunahme der Knochenmineraldichte als mindestens genauso wirksam wie Ibandronsäure 2,5 mg täglich. Dies wurde sowohl in der primären Auswertung nach einem Jahr als auch in der bestätigenden Auswertung am 2-Jahres-Endpunkt gezeigt (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 16549.

	1-Jahres-Daten der Studie BM 16549		2-Jahres-Daten der Studie BM 16549	
	Ibandronsäure 2,5 mg täglich (n = 318)	Ibandronsäure 150 mg einmal monatlich (n = 320)	Ibandronsäure 2,5 mg täglich (n = 294)	Ibandronsäure 150 mg einmal monatlich (n = 291)
Mittlere relative Veränderungen vom Ausgangswert in % (95%-Konfidenzintervall)				
BMD der Lendenwirbelsäule L2-L4	3,9 (3,4; 4,3)	4,9 (4,4; 5,3)	5,0 (4,4; 5,5)	6,6 (6,0; 7,1)
BMD des gesamten Hüftknochens	2,0 (1,7; 2,3)	3,1 (2,8; 3,4)	2,5 (2,1; 2,9)	4,2 (3,8; 4,5)
BMD des Oberschenkelhalses	1,7 (1,3; 2,1)	2,2 (1,9; 2,6)	1,9 (1,4; 2,4)	3,1 (2,7; 3,6)
BMD des	3,2 (2,8; 3,7)	4,6 (4,2; 5,1)	4,0 (3,5; 4,5)	6,2 (5,7; 6,7)

Trochanters				
-------------	--	--	--	--

Des Weiteren erwies sich Ibandronsäure 150 mg einmal monatlich überlegen gegenüber Ibandronsäure 2,5 mg täglich bei ansteigender Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule in einer prospektiv geplanten Auswertung nach einem Jahr, $p = 0,002$, und nach zwei Jahren, $p < 0,001$.

Nach einem Jahr (primäre Auswertung) zeigten 91,3% ($p = 0,005$) der Patienten, die Ibandronsäure 150 mg einmal monatlich erhielten, einen Anstieg der BMD der Lendenwirbelsäule über oder gleich dem Ausgangswert (BMD-Responder) im Vergleich zu 84% der Patienten, die Ibandronsäure 2,5 mg täglich erhielten. Nach zwei Jahren zeigten 93,5% ($p = 0,004$) und 86,4% der Patienten, die Ibandronsäure 150 mg einmal monatlich bzw. Ibandronsäure 2,5 mg täglich erhielten, ein Ansprechen.

Bei der BMD des gesamten Hüftknochens zeigten nach einem Jahr 90% ($p < 0,001$) der Patienten, die Ibandronsäure 150 mg einmal monatlich erhielten und 76,7% der Patienten, die Ibandronsäure 2,5 mg täglich erhielten, einen Anstieg der BMD des gesamten Hüftknochens über oder gleich dem Ausgangswert. Nach zwei Jahren zeigten 93,4% ($p < 0,001$) der Patienten, die Ibandronsäure 150 mg einmal monatlich und 78,4% der Patienten, die Ibandronsäure 2,5 mg täglich erhielten, einen Anstieg der BMD des gesamten Hüftknochens über oder gleich dem Ausgangswert.

Wenn ein strengeres Kriterium betrachtet wird, welches den BMD der Lendenwirbelsäule und den BMD des gesamten Hüftknochens kombiniert, zeigten 83,9% ($p < 0,001$) und 65,7% der Patienten, die Ibandronsäure 150 mg einmal monatlich bzw. Ibandronsäure 2,5 mg täglich erhielten, ein Ansprechen nach einem Jahr. Nach zwei Jahren erfüllten 87,1% ($p < 0,001$) und 70,5 % der Patienten in den Studienarmen mit Ibandronsäure 150 mg einmal monatlich bzw. Ibandronsäure 2,5 mg täglich dieses Kriterium.

Biochemische Marker des Knochenumbaus

Klinisch bedeutende Abnahmen der CTX-Serumspiegel wurden zu allen gemessenen Zeitpunkten beobachtet, d.h. nach 3, 6, 12 und 24 Monaten. Nach einem Jahr (primäre Auswertung) betrug die mittlere relative Veränderung vom Ausgangswert -76% bei Ibandronsäure 150 mg einmal monatlich und -67% bei Ibandronsäure 2,5 mg täglich. Nach zwei Jahren betrug die mittlere relative Veränderung -68% und -62% in den Studienarmen mit Ibandronsäure 150 mg einmal monatlich bzw. Ibandronsäure 2,5 mg täglich.

Nach einem Jahr wurde bei 83,5% ($p = 0,006$) der Patienten, die Ibandronsäure 150 mg einmal monatlich und bei 73,9% der Patienten, die Ibandronsäure 2,5 mg täglich erhielten, ein Ansprechen identifiziert (definiert als ein Abfall von $\geq 50\%$ vom Ausgangswert). Nach zwei Jahren wurde bei 78,7% ($p = 0,002$) und bei 65,5% der Patienten in den Studienarmen mit Ibandronsäure 150 mg einmal monatlich bzw. Ibandronsäure 2,5 mg täglich ein Ansprechen identifiziert.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie BM 16549 ist zu erwarten, dass Ibandronsäure 150 mg einmal monatlich zur Vorbeugung von Frakturen mindestens so wirksam ist wie Ibandronsäure 2,5 mg täglich.

Ibandronsäure 2,5 mg 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 zu 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 bis L4] hatten und bereits eine bis vier vertebrale Frakturen aufwiesen. Alle Patientinnen erhielten täglich 500 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D. Die Wirksamkeit wurde bei 2928 Patientinnen 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. Die Inzidenz klinischer vertebraler Frakturen war 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 neuer 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% (-1,0; -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. 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; -,02)	3,59% (3,1; 4,1)

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

Die tägliche Behandlung mit 2,5 mg resultierte in einem progressiven Anstieg der BMD in vertebralem und nicht vertebralem 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 betragen 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 eine maximale Suppression nach 3 bis 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.

Ein Behandlungsabbruch führt zum Wiederauftreten pathologischer Werte erhöhter Knochenresorption, die mit postmenopausaler Osteoporose in Verbindung stehen, wie vor der Behandlung.

Die histologische Analyse von Knochenbiopsien nach 2- und 3-jähriger Behandlung postmenopausaler Frauen zeigte Knochen normaler Qualität und ohne Anzeichen für einen Mineralisationsdefekt.

Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2)

Ibandronsäure wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht. Daher liegen für diese Population keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit 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.

Resorption

Die Resorption der Ibandronsäure im oberen Gastrointestinaltrakt erfolgt nach oraler Applikation rasch, und die Plasmakonzentrationen steigen bis zu einer oralen Einnahme von 50 mg proportional zur Dosis an, oberhalb dieser Dosis wurden überproportionale Anstiege gesehen. Maximale Plasmakonzentrationen wurden im Nüchternzustand innerhalb von 0,5 bis 2 Stunden erreicht (im Median 1 Stunde), und die absolute Bioverfügbarkeit betrug ungefähr 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 60 Minuten vor der ersten Mahlzeit des Tages eingenommen, kommt es nicht zu einer bedeutsamen Abnahme der Bioverfügbarkeit. Sowohl die Bioverfügbarkeit als auch die BMD-Zunahme werden reduziert, wenn Nahrung oder Getränke weniger als 60 Minuten nach der Einnahme von Ibandronsäure aufgenommen werden.

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 bis 50% der zirkulierenden Dosis geschätzt. Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt etwa 85 bis 87% (ermittelt *in vitro* bei therapeutischen Arzneimittelkonzentrationen), 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

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

Der Bereich der beobachteten scheinbaren Halbwertszeiten ist breit, die scheinbare terminale Halbwertszeit liegt jedoch im Allgemeinen im Bereich von 10 bis 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 bis 160 ml/min niedrig. Die renale Clearance (etwa 60 ml/min bei gesunden postmenopausalen Frauen) beträgt 50 bis 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 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 in speziellen klinischen Situationen

Geschlecht

Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik der Ibandronsäure sind 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.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance \geq 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich, wie in der Studie BM 16549 gezeigt, in der die Mehrzahl der Patienten eine leichte bis mäßige Niereninsuffizienz aufwiesen.

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance $<$ 30 ml/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 bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die nicht durch Hämodialyse behandelt wurden, nicht untersucht. Die Pharmakokinetik von Ibandronsäure ist bei diesen Patienten nicht bekannt, daher sollte Ibandronsäure unter diesen Umständen nicht angewendet werden.

Patienten mit Leberinsuffizienz

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 (ab 65 Jahren)

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 dieses als einziger Faktor berücksichtigt werden (siehe Abschnitt „Patienten mit Niereninsuffizienz“).

Kinder und Jugendliche

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

Bei oral behandelten Ratten und Kaninchen konnte keine direkte fetotoxische oder teratogene Wirkung der Ibandronsäure nachgewiesen werden, und bei einer Exposition, die extrapoliert mindestens 35-mal höher war als die Exposition beim Menschen, ergaben sich bei Ratten keine unerwünschten Wirkungen auf die Entwicklung der F₁-Nachkommen. 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 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

Tablettenkern:

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

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 1 und 3 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

1-31174

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.