

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Ibandronsäure Ibisqus 3 mg Injektionslösung

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Eine Fertigspritze mit 3 ml Lösung enthält 3 mg Ibandronsäure (entsprechend 3,375 mg Ibandronsäure, Mononatriumsalz 1 H<sub>2</sub>O).

Die Konzentration an Ibandronsäure in der Injektionslösung beträgt 1 mg/ml.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natrium (weniger als 1 mmol pro Dosis).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung.

Der pH-Wert der Lösung ist 4,9–5,5.

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung 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 von Ibandronsäure ist 3 mg, alle 3 Monate als intravenöse Injektion über 15–30 Sekunden zu verabreichen.

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

Die Patienten müssen ergänzend Calcium und Vitamin D erhalten (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte die Injektion sobald wie möglich verabreicht werden. Danach sollten die vorgesehenen Injektionen wieder alle drei Monate nach dem Termin der letzten Injektion geplant werden.

Besondere Patientengruppen

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:**

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung mit einem Serumkreatinin-Wert  $\leq 200 \mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) oder einer Kreatinin-Clearance (gemessen oder geschätzt)  $\geq 30 \text{ ml/min}$  ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Anwendung von Ibandronsäure Injektionslösung wird bei Patienten mit einem Serumkreatinin-Wert über  $200 \mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) oder einer Kreatinin-Clearance

(gemessen oder geschätzt)  $< 30 \text{ ml/min}$  wegen begrenzter klinischer Daten aus Studien mit solchen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

**Ältere Patienten**

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

**Kinder und Jugendliche**

Es gibt keine relevante Anwendung bei Kindern und Ibandronsäure wurde in dieser Gruppe nicht untersucht.

**Art der Anwendung:**

Zur intravenösen Anwendung.

Die Einhaltung des intravenösen Verabreichungsweges ist zwingend erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Ibandronsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4)

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung**

**Anwendungsfehler**

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

**Hypokalzämie**

Ibandronsäure kann, wie andere intravenös verabreichte Bisphosphonate, eine vorübergehende Abnahme der Serum-Calcium-Werte bewirken.

Eine bestehende Hypokalzämie muss vor Beginn der Injektionstherapie mit Ibandronsäure behoben werden. Andere Beeinträchtigungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels sollten vor Beginn der Injektionstherapie mit Ibandronsäure ebenfalls wirksam behandelt werden.

Alle Patienten müssen ergänzend Calcium und Vitamin D erhalten.

**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 Leisten-schmerzen, 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.

**Nierenfunktionsstörung**

Patienten mit Begleiterkrankungen oder solche, die Arzneimittel anwenden, die potenzielle Nebenwirkungen auf die Nieren haben, sollten während der Behandlung entsprechend den Grundsätzen der guten medizinischen Praxis regelmäßig überwacht werden.

Wegen begrenzter klinischer Erfahrung wird Ibandronsäure Injektionslösung bei Patienten mit einem Serumkreatinin-Wert über  $200 \mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) oder einer Kreatinin-Clearance unter  $30 \text{ ml/min}$  nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2).

**Kieferknochennekrosen**

Über Kieferknochennekrosen, die im Allgemeinen mit Zahnextraktionen und/oder lokalen Infektionen (einschließlich Osteomyelitis) einhergehen, wurde bei Krebspatienten berichtet, deren Behandlungsschemata primär intravenös verabreichte Bisphosphonate einschlossen. Viele dieser Patienten erhielten außerdem Chemotherapie und Corticoide. Kieferknochennekrosen wurden auch bei Patienten mit Osteoporose berichtet, die orale Bisphosphonate erhielten.

Eine zahnärztliche Untersuchung mit geeigneten Präventivmaßnahmen sollte vor der Behandlung mit Bisphosphonaten bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren (z.B. Krebs, Chemotherapie, Radiotherapie, Corticoiden und mangelhafter Mundhygiene) in Betracht gezogen werden.

Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Maßnahmen bei diesen Patienten nach Möglichkeit vermieden werden. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Kieferknochennekrose entwickeln, könnte ein zahnärztlicher Eingriff diesen Zustand verschlechtern. Es liegen keine Daten für Patienten vor, die eine zahnärztliche Maßnahme benötigen, und die darauf hinweisen, ob ein Abbruch der Behandlung mit Bisphosphonaten das Risiko von Kieferknochennekrosen reduziert. Der Behandlungsplan jedes Patienten sollte auf der klinischen Beurteilung des behandelnden Arztes, basierend auf einer individuellen Nutzen/Risiko Bewertung, beruhen.

3 mg Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche

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

Metabolische Wechselwirkungen werden als unwahrscheinlich betrachtet, da Ibandronsäure nicht die wesentlichen menschlichen P450-Isoenzyme in der Leber hemmt

und an Ratten gezeigt wurde, dass das hepatische Cytochrom-P450-System nicht induziert wird. Zudem beträgt die Plasma-proteinbindung etwa 85 %–87 % (ermittelt *in vitro* bei therapeutischen Ibandronsäure-Konzentrationen), daher besteht nur ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit anderen Arzneimitteln infolge Verdrängung. Ibandronsäure wird nur über die Niere ausgeschieden und unterliegt keiner Biotransformation. Der Sekretionsweg scheint keine bekannten sauren oder basischen Transportsysteme einzuschließen, die an der Ausscheidung anderer Wirkstoffe beteiligt sind.

In pharmakokinetischen Interaktionsstudien mit postmenopausalen Frauen wurde kein Wechselwirkungspotenzial mit Tamoxifen oder mit einer Hormonersatztherapie (Östrogene) nachgewiesen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Melphalan/Prednisolon bei Patienten mit multiplem Myelom wurden keine Wechselwirkungen beobachtet.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Ibandronsäure bei Schwangeren vor. Studien an Ratten haben einige reproduktionstoxikologische Effekte gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Ibandronsäure 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.

Ibandronsäure 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**

Zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurden keine Studien durchgeführt.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die Sicherheit einer oralen Behandlung mit 2,5 mg Ibandronsäure täglich wurde bei 1251 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. Insgesamt war bei diesen Studien das Sicherheitsprofil nach Gabe von 2,5 mg Ibandronsäure täglich demjenigen von Placebo vergleichbar.

In der zulassungsrelevanten 2-Jahres-Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (BM 16550) war das Sicherheitsprofil nach intravenöser Verabreichung von Ibandronsäure 3 mg alle 3 Monate ähnlich dem Sicherheitsprofil nach oraler Gabe von Ibandronsäure 2,5 mg täglich. Der Gesamtanteil der Patienten, bei denen es zu Nebenwirkungen kam, betrug nach einem bzw. zwei Jahren 26,0 % bzw. 28,6 % bei intravenöser Verabreichung von Ibandronsäure

3 mg alle 3 Monate. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren von leichter bis mäßiger Intensität. Die meisten der auftretenden Nebenwirkungen führten nicht zu einem Abbruch der Behandlung.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren grippeähnliche Erkrankungen.

Nebenwirkungen, die von Prüfern als möglich oder wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Ibandronsäure Behandlung bewertet wurden, sind im Folgenden nach Systemorganklassen aufgelistet. Häufigkeiten werden wie folgt definiert: Häufig (≥ 1/100 < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 < 1/100); selten (≥ 1/10.000 < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere angegeben.

Siehe Tabelle 1

**Grippeähnliche Erkrankung**

Vorübergehende grippeähnliche Symptome wurden bei Patienten mit intravenöser Injektion von Ibandronsäure 3 mg alle 3 Monate berichtet, üblicherweise in Verbindung mit der ersten Dosis.

Grippeähnliche Erkrankungen schließen Ereignisse ein, von denen als Akute-Phase-Reaktion oder als Symptome einschließlich Myalgie, Arthralgie, Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Übelkeit, Appetitlosigkeit oder Knochenschmerzen berichtet wurde. Solche Symptome waren im Allgemeinen von kurzer Dauer, von leichter bis mäßiger Intensität und bildeten sich im Verlauf der weiteren Behandlung ohne Hilfsmaßnahmen zurück.

**Kieferknochennekrosen**

Über Kieferknochennekrosen wurde bei mit Bisphosphonaten behandelten Patienten berichtet. Die Mehrzahl dieser Berichte bezog sich auf Krebspatienten, aber solche

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

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktion	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Augenerkrankungen			Entzündliche Augenerkrankungen* †	
Gefäßerkrankungen		Phlebitis, Thrombophlebitis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastritis, Dyspepsie, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Obstipation			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag		Angioödem, Gesichtsschwellung/Ödem, Urtikaria	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Myalgie, Schmerzen des Bewegungsapparates, Rückenschmerzen	Knochenschmerzen	Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen† (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)	Kieferknochennekrosen* †
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Grippeähnliche Erkrankungen*, Müdigkeit	Reaktionen am Verabreichungsort, Asthenie		

\* Weitere Informationen siehe unten

† Nach der Markteinführung beobachtet

Fälle wurden auch bei Patienten berichtet, die gegen Osteoporose behandelt wurden. Kieferknochennekrosen gehen im Allgemeinen mit Zahnextraktionen bzw. lokalen Infektionen (einschließlich Osteomyelitis) einher. Krebsdiagnose, Chemotherapie, Radiotherapie, Corticoide und mangelhafte Mundhygiene werden auch als Risikofaktoren betrachtet (siehe Abschnitt 4.4).

**Entzündliche Augenerkrankungen**

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

**4.9 Überdosierung**

Spezifische Angaben zur Behandlung einer Überdosierung mit Ibandronsäure liegen nicht vor.

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

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenkrankungen, Bisphosphonate, ATC-Code: M05B A06

**Wirkmechanismus**

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

**Pharmakodynamische Wirkungen**

Die pharmakodynamische Wirkung der Ibandronsäure ist die Inhibierung der Knochenresorption. *In vivo* verhindert Ibandronsäure die Knochenzerstörung, die experimentell durch die Einstellung der Hormonproduktion in Gonaden, Retinoiden, Tumoren oder Tumorextrakten 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 hoch wirksamer 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 tägliche als auch intermittierende (mit verlängerten dosisfreien Intervallen) Langzeitgabe an Ratten, Hunde und Affen gingen mit der Bildung neuen Knochens normaler Qualität und gleichbleibender oder erhöhter mechanischer Festigkeit einher, sogar bei Dosierungen im toxischen Bereich. Beim Menschen wurde die Wirksamkeit von Ibandronsäure sowohl nach täglicher als auch nach intermittierender Gabe mit einem dosisfreien Intervall von 9–10 Wochen in einer klinischen Studie (MF 4411) bestätigt, in der Ibandronsäure eine Fraktur-verhindernde Wirkung zeigte.

In Tiermodellen führte Ibandronsäure zu biochemischen Veränderungen, die auf eine dosisabhängige Hemmung der Knochenresorption hinweisen, einschließlich der Supprimierung biochemischer Marker im Harn für den Abbau von Knochenkollagen (wie z.B. Desoxypyridinolin und die quervernetzten N-Telopeptide des Kollagens Typ I [NTX]).

Sowohl tägliche und intermittierende (mit einem dosisfreien Intervall von 9–10 Wochen pro Quartal) orale Dosis wie auch die intravenöse Dosis von Ibandronsäure erzeugten bei postmenopausalen Frauen biochemische Veränderungen, die auf eine dosisabhängige Hemmung der Knochenresorption hinweisen.

Die intravenöse Injektion von Ibandronsäure senkte die Spiegel des Serum-C-Telopeptids der alpha-Kette des Kollagens Typ I (CTX) innerhalb von 3–7 Tagen nach Behandlungsbeginn und führte zu einer Abnahme der Osteocalcinspiegel innerhalb von 3 Monaten.

Nach Behandlungsabbruch stieg die Knochenresorptionsrate wieder auf pathologisch hohe Werte, wie sie vor der Behandlung bestanden hatten und wie sie typischerweise bei postmenopausaler Osteoporose zu beobachten sind.

Die histologische Analyse der Knochenbiopsien von postmenopausalen Frauen, die zwei bis drei Jahre lang mit oralen Gaben von täglich 2,5 mg Ibandronsäure oder mit intermittierenden intravenösen Dosen von bis zu 1 mg alle 3 Monate behandelt worden waren, ergab eine normale Knochenqualität und keinen Hinweis auf einen

Mineralisationsdefekt. Ein erwarteter Rückgang des Knochenumbaus, normale Knochenqualität und Fehlen eines Mineralisationsdefektes wurden auch nach 2-jähriger Behandlung mit Ibandronsäure 3 mg Injektionslösung beobachtet.

**Klinische Wirksamkeit**

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

**Ibandronsäure 3 mg Injektionslösung alle 3 Monate**

**Knochenmineraldichte (Bone mineral density – BMD)**

Eine zweijährige, randomisierte, multizentrische doppelblinde Nichtunterlegenheitsstudie (BM16550) mit postmenopausalen Frauen (1386 Frauen im Alter von 55–80 Jahren) mit Osteoporose (BMD T-Score der Lendenwirbelsäule unter –2,5 als Ausgangswert), zeigte, dass intravenös verabreichte Ibandronsäure 3 mg alle 3 Monate mindestens genauso wirksam wie war wie die tägliche orale Gabe von Ibandronsäure 2,5 mg. Dies wurde sowohl in der primären Auswertung nach einem Jahr als auch in der bestätigenden Auswertung am 2-Jahres-Endpunkt gezeigt (Tabelle 2).

Die primäre Analyse der Daten der Studie BM 16550 nach einem Jahr und die konfirmatorische Analyse nach 2 Jahren zeigten die Nichtunterlegenheit des intravenösen Dosierungsschemas von 3 mg alle 3 Monate, im Vergleich zum oralen Dosierungsschema mit 2,5 mg täglich, im Hinblick auf den mittleren Anstieg der BMD der Lendenwirbelsäule, des gesamten Hüftknochens, Oberschenkelhalses und Trochanter (Tabelle 2).

Darüber hinaus erwies sich die intravenöse Verabreichung von Ibandronsäure 3 mg alle 3 Monate überlegen gegenüber der oralen Gabe von Ibandronsäure 2,5 mg täglich bei Anstieg der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule in einer prospektiv geplanten Auswertung nach einem Jahr,  $p < 0,001$  und nach zwei Jahren,  $p < 0,001$ .

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

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

Nach 1-jähriger Behandlungszeit zeigten 92,1 % der Patienten, die alle 3 Monate 3 mg intravenös erhielten, einen Anstieg oder eine gleichbleibende BMD der Lendenwirbelsäule (d.h. sie sprachen auf die Behandlung an) im Vergleich zu 84,9 % der Patienten, die täglich 2,5 mg oral erhielten ( $p = 0,002$ ). Nach 2-jähriger Behandlungszeit zeigten 92,8 % bzw. 84,7 % der Patienten, die 3 mg intravenös bzw. 2,5 mg als orale Therapie erhielten, einen Anstieg oder eine gleichbleibende BMD der Lendenwirbelsäule ( $p = 0,001$ ).

Bei der BMD des gesamten Hüftknochens zeigten nach einem Jahr 82,3 % der Patienten, die 3 mg intravenös alle 3 Monate erhielten, ein Ansprechen im Vergleich zu 75,1 % der Patienten, die täglich 2,5 mg oral erhielten ( $p = 0,02$ ). Nach 2-jähriger Behandlungszeit zeigten 85,6 % der Patienten, die 3 mg intravenös erhielten und 77,0 % der Patienten, die täglich 2,5 mg oral erhielten, einen Anstieg oder eine gleichbleibende BMD des gesamten Hüftknochens ( $p = 0,004$ ).

Der Anteil der Patienten, die nach einem Jahr einen Anstieg oder eine gleichbleibende BMD der Lendenwirbelsäule und des gesamten Hüftknochens zeigten, betrug 76,2 % im Studienarm mit 3 mg Injektionslösung alle 3 Monate und 67,2 % im Studienarm mit 2,5 mg oral täglich ( $p = 0,007$ ). Nach zwei Jahren erfüllten 80,1 % bzw. 68,8 % der Patienten in den Studienarmen mit 3 mg Injektionslösung alle 3 Monate bzw. 2,5 mg oral täglich dieses Kriterium ( $p = 0,001$ ).

**Biochemische Marker des Knochenumbaus**

Klinisch bedeutende Abnahmen der CTX-Serumspiegel wurden zu allen gemessenen Zeitpunkten beobachtet. Nach einem Jahr betrug die mediane relative Veränderung vom Ausgangswert -58,6 % beim intravenösen Dosierungsschema mit 3 mg alle 3 Monate und -62,6 % beim oralen Dosierungsschema mit 2,5 mg täglich. Darüber hinaus wurde bei 64,8 % der Patienten, die 3 mg intravenös alle 3 Monate erhielten, ein Ansprechen identifiziert (definiert als Abfall  $\geq 50$  % vom Ausgangswert) im Vergleich zu 64,9 % der Patienten, die täglich 2,5 mg oral erhalten hatten. Die Abnahme des Serum-CTX hielt bei mehr als der Hälfte der Patienten, die in beiden Behandlungsgruppen ein Ansprechen zeigten, über 2 Jahre an.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie BM 16550 ist zu erwarten, dass die intravenöse Verabreichung von Ibandronsäure 3 mg alle 3 Monate zur Vorbeugung von Frakturen mindestens so wirksam ist wie das orale Dosierungsschema mit Ibandronsäure 2,5 mg täglich.

**Ibandronsäure 2,5 mg Tabletten täglich**

In der initialen 3-jährigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Frakturstudie (MF 4411) wurde eine statistisch signifikante und klinisch relevante Abnahme der Inzidenz neuer radiologisch-morphologisch dokumentierter und klinischer vertebraler Frakturen nachgewiesen (Tabelle 3). In dieser Studie wurde Ibandronsäure in oralen Dosierungen von 2,5 mg täglich und 20 mg

intermittierend als 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-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 Frakturverhindernde Wirkung blieb während der Dauer der Studie erhalten. Es gab keinen Hinweis auf eine mit der Zeit nachlassende Wirkung.

Nach 3 Jahren war die Inzidenz klinischer vertebraler Frakturen ebenfalls um 49 % signifikant reduziert ( $p = 0,011$ ). Die starke Wirkung auf die vertebralen Frakturraten zeigte sich auch in einer statistisch signifikanten Verringerung des Körpergrößenverlustes im Vergleich zu Placebo ( $p < 0,0001$ ).

Siehe Tabelle 3

Der Behandlungseffekt von Ibandronsäure wurde außerdem 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 derjenigen für die Gesamtpopulation überein.

Siehe Tabelle 4

**Tabelle 3: Ergebnisse der 3-jährigen Frakturstudie MF 4411 (%o, 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)

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

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

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

Die tägliche Behandlung mit 2,5 mg resultierte in einem progressiven Anstieg der BMD in vertebraalen und nicht vertebraalen 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 3–6 Monaten.

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

#### Kinder und Jugendliche

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. Die Plasmaspiegel von Ibandronsäure steigen dosisproportional nach intravenöser Verabreichung von 0,5 mg 6 mg.

#### Resorption

Nicht zutreffend

#### 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 85 %–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 40–50 % bei postmenopausalen Frauen) entfernt, und der Rest wird unverändert über die Nieren ausgeschieden.

Der Bereich der beobachteten scheinbaren Halbwertszeiten ist breit, die scheinbare terminale Halbwertszeit liegt jedoch im Allgemeinen im Bereich von 10–72 Stunden. Da die berechneten Werte größtenteils abhängig sind von der Studiendauer, der eingesetzten Dosis und der Empfindlichkeit der Untersuchung, ist die genaue terminale Halbwertszeit, wie bei anderen Bisphosphonaten, wahrscheinlich wesentlich länger. Die frühen Plasmaspiegel fallen rasch ab und erreichen innerhalb von 3 bzw. 8 Stunden nach intravenöser bzw. oraler Gabe 10 % der Spitzenwerte.

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 Gesamtklearance und korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Die Differenz zwischen der scheinbaren Gesamtklearance und der renalen Clearance wird als Ausdruck der Aufnahme durch den Knochen angesehen.

#### Pharmakokinetik in speziellen klinischen Situationen

##### Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Ibandronsäure ist bei Männern und Frauen ähnlich.

##### Bevölkerungsgruppen

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

##### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Die renale Clearance von Ibandronsäure steht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verschiedenen Grades in linearer Beziehung zur Kreatinin-Clearance (CLCr).

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (CLCr  $\geq 30$  ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CLCr  $< 30$  ml/min) die über 21 Tage täglich 10 mg Ibandronsäure oral erhielten, zeigten 2- bis 3-fach höhere Plasmakonzentrationen als Patienten mit normaler Nierenfunktion, und die Gesamtklearance der Ibandronsäure betrug 44 ml/min. Nach intravenöser Gabe von 0,5 mg Ibandronsäure nahmen bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion die Gesamtklearance um 67 %, die renale Clearance um 77 % und die nicht renale um 50 % ab. Die erhöhte Exposition ging aber nicht mit einer verringerten Verträglichkeit einher. Aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrung wird Ibandronsäure nicht für Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion empfohlen (siehe Ab-

schnitt 4.2 und Abschnitt 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 bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden.

##### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Von 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. Daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich.

##### Ältere Patienten

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 eingeschränkter Nierenfunktion“).

##### 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 Potential wurde nicht beobachtet. Untersuchungen zur Genotoxizität ergaben keine Hinweise auf eine genetische Aktivität von Ibandronsäure.

##### Reproduktionstoxizität:

Spezifische Studien zum 3-monatigen Dosierungsschema wurden nicht durchgeführt. In Studien mit einem intravenösen Dosierungsschema mit täglicher Verabreichung konnte bei Ratten und Kaninchen keine direkte fetotoxische oder teratogene Wirkung der Ibandronsäure nachgewiesen werden. Bei Ratten war die Zunahme des Körpergewichts ihrer F<sub>1</sub>-Nachkommen herabgesetzt. 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. Andere unerwünschte 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**

Natriumchlorid  
Natriumhydroxid (E 524) (zur pH-Einstellung)  
Essigsäure 99% (E 260)  
Natriumacetat-Trihydrat  
Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Fertigspritzen (3 ml) aus farblosem Glas, Klasse I, mit 3 ml Injektionslösung.

Packungen mit 1 Fertigspritze und 1 Injektionsnadel, 4 Fertigspritzen und 4 Injektionsnadeln oder 5 Fertigspritzen und 5 Injektionsnadeln.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Wenn das Arzneimittel über einen vorhandenen intravenösen Zugang verabreicht werden soll, sollte sich die verwendete Infusionslösung entweder auf isotonische Kochsalzlösung oder 50 mg/ml (5 %) Dextroselösung beschränken. Dies gilt auch für Lösungen, die mittels Flügelkanüle oder anderen Vorrichtungen verwendet werden.

Jede nicht verwendete Injektionslösung, Spritze und Injektionsnadel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

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

Die nachfolgenden Punkte zur Anwendung und Beseitigung von Spritzen und anderen spitzen Gegenständen für den medizinischen Gebrauch sind strikt zu befolgen:

- Nadeln und Spritzen dürfen nur einmal verwendet werden.
- Alle verwendeten Nadeln und Spritzen müssen in einer Kanülenabwurfbox (durchstichsicherer Einwegbehälter) entsorgt werden.
- Diesen Behälter für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Kanülenabwurfboxen dürfen nicht im Haushaltsabfall entsorgt werden.
- Den vollen Behälter entsprechend den nationalen Anforderungen oder nach Anweisung des medizinischen Fachpersonals entsorgen.

**7. Inhaber der Zulassung**

Ibigen s.r.l.  
Via Fossignano 2  
04011 Aprilia (LT)  
Italy

**8. Zulassungsnummer(n)**

82973.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung**

Dezember 2012

**10. Stand der Information**

April 2013

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin