



## Ibandronsäure HEXAL® 3 mg/3 ml Injektionslösung

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**  
Ibandronsäure HEXAL® 3 mg/3 ml Injektionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung  
Klare, farblose Lösung

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

Eine Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen wurde gezeigt, eine Wirksamkeit hinsichtlich Oberschenkelhalsfrakturen ist nicht ermittelt worden.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Mit Ibandronsäure HEXAL 3 mg/3 ml behandelten Patienten ist die Packungsbeilage und die Patienten-Erinnerungskarte auszuhändigen.

**Dosierung**

Die empfohlene Dosierung von Ibandronsäure beträgt 3 mg, alle 3 Monate als intravenöse Injektion über 15-30 Sekunden zu verabreichen.

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

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte die Injektion sobald wie möglich verabreicht werden. Danach sollten die vorgesehenen Injektionen wieder alle 3 Monate nach dem Termin der letzten Injektion geplant werden.

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 HEXAL 3 mg/3 ml für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

Besondere Patientengruppen  
Niereninsuffizienz

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

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz mit einem Serumkreatinin-Wert ≤ 200 µmol/l (2,3 mg/dl) oder einer Kreatinin-Clearance (gemessen oder geschätzt) ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

**Art der Anwendung**

Zur intravenösen Anwendung über 15 – 30 Sekunden, alle 3 Monate.

Das Einhalten des intravenösen Verabreichungsweges ist zwingend erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

**4.3 Gegenanzeigen**

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

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

Ibandronsäure HEXAL 3 mg/3 ml darf nicht intraarteriell oder paravenös verabreicht werden, da dies zu Gewebeschäden führen kann.

**Hypokalzämie**

Ibandronsäure HEXAL 3 mg/3 ml kann, wie andere intravenös verabreichte Bisphosphonate, eine vorübergehende Abnahme der Serum-Calcium-Werte bewirken.

Eine bestehende Hypokalzämie muss vor Beginn der Injektionstherapie mit Ibandronsäure HEXAL 3 mg/3 ml behoben werden. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels sollten ebenfalls vor Beginn der Injektionstherapie mit

Ibandronsäure HEXAL 3 mg/3 ml wirksam behandelt werden.

Alle Patienten müssen ergänzend Calcium und Vitamin D erhalten.

**Anaphylaktische Reaktion/Schock**

Fälle von anaphylaktischer Reaktion/Schock, einschließlich tödlicher Ereignisse, wurden bei Patienten berichtet, die mit Ibandronsäure intravenös behandelt wurden.

Wenn Ibandronsäure HEXAL 3 mg/3 ml intravenös verabreicht wird, müssen eine entsprechende medizinische Notfallausrüstung und Überwachungsmöglichkeiten zur direkten Anwendung einsatzbereit sein. Wenn anaphylaktische oder andere schwere Überempfindlichkeits-/allergische Reaktionen auftreten, muss die Injektion umgehend abgebrochen und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden.

**Niereninsuffizienz**

Patienten mit Begleiterkrankungen oder solche, die Arzneimittel anwenden, die potenziell Nebenwirkungen auf die Nieren haben können, sollten während der Behandlung entsprechend Guter Medizinischer Praxis regelmäßig überwacht werden.

Wegen begrenzter klinischer Erfahrung wird Ibandronsäure HEXAL 3 mg/3 ml bei Patienten mit einem Serumkreatinin-Wert über 200 µmol/l (2,3 mg/dl) oder einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

**Herzinsuffizienz**

Eine Hyperhydratation soll bei Patienten mit Risiko für eine Herzinsuffizienz vermieden werden.

**Kieferknochennekrosen**

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die Ibandronsäure 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 Ibandronsäure HEXAL 3 mg/3 ml 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 (höhe-



## Ibandronsäure HEXAL® 3 mg/3 ml Injektionslösung

res 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 Ibandronsäure HEXAL 3 mg/3 ml sollten alle Patienten ermutigt werden, auf eine gute Mundhygiene zu achten, zahnärztliche Routineuntersuchungen durchführen zu lassen und sofort über Symptome im Mund, wie Lockerung der Zähne, Schmerzen oder Schwellungen, nicht verheilende Wunden oder Sekretaustritt zu berichten. Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Eingriffe nur nach sorgfältiger Abwägung durchgeführt werden und die unmittelbare zeitliche Nähe zur Verabreichung von Ibandronsäure HEXAL 3 mg/3 ml vermieden werden.

Der Behandlungsplan von Patienten, die eine Kieferknochennekrose entwickeln, sollte in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem Zahnarzt oder Mundchirurgen mit Expertise in der Behandlung von Kieferknochennekrosen erstellt werden. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Ibandronsäure HEXAL 3 mg/3 ml 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 Ohreninfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

### Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leistenschmerzen oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie Fraktur in bildgebenden Verfahren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaffraktur 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.

Ibandronsäure HEXAL 3 mg/3 ml enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis (3 ml), d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Ibandronsäure HEXAL 3 mg/3 ml ist nur zur Anwendung von postmenopausalen Frauen angezeigt und darf nicht von Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden. Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Ibandronsäure bei

Schwangeren vor. Studien mit Ratten haben einige reproduktionstoxikologische Effekte gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Ibandronsäure HEXAL 3 mg/3 ml darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ibandronsäure in die Muttermilch übergeht. In Studien an laktierenden Ratten wurden nach intravenöser Anwendung geringe Konzentrationen von Ibandronsäure in der Milch nachgewiesen. Ibandronsäure HEXAL 3 mg/3 ml darf 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

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

### 4.8 Nebenwirkungen

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die berichtet wurden, sind anaphylaktische Reaktion/Schock, atypische Femurfrakturen, Kieferknochennekrose und entzündliche Augenerkrankungen (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.4). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Arthralgie und grippeähnliche 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 „Grippeähnliche Erkrankungen“).

#### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 1 (siehe Seite 3) 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 4 Placebo-kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, wobei die große Mehrheit der Patienten aus der zulassungsrelevanten



Ibandronsäure HEXAL® 3 mg/3 ml Injektionslösung

ten 3-jährigen Frakturstudie (MF 4411) kam.

In der zulassungsrelevanten 2-Jahres-Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (BM 16550) war das Sicherheitsprofil nach intravenöser Verabreichung von Ibandronsäure 3 mg alle 3 Monate ähnlich dem Sicherheitsprofil nach oraler Gabe von Ibandronsäure 2,5 mg täglich. Der Gesamtanteil der Patienten, die Nebenwirkungen erfuhren, betrug nach 1 bzw. 2 Jahren 26,0 % bzw. 28,6 % bei intravenöser Verabreichung von Ibandronsäure 3 mg alle 3 Monate. Die meisten der auftretenden Nebenwirkungen führten nicht zu einem Abbruch der Behandlung.

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 (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 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.

**Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

Grippeähnliche Erkrankungen  
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.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**  
Zur Therapie einer Überdosierung von Iban-

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

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems		Asthma-Exazerbation	Überempfindlichkeitsreaktionen	anaphylaktische Reaktion/Schock*†
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Augenerkrankungen			entzündliche Augenerkrankungen*†	
Gefäßerkrankungen		Phlebitis/Thrombophlebitis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Gastritis, Dyspepsie, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Verstopfung			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag		Angioödem, Gesichtsschwellung/-ödem, Urtikaria	Stevens-Johnson-Syndrom†, Erythema multiforme†, Dermatitis bullosa†
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Gelenkschmerzen, Myalgie, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Rückenschmerzen	Knochenschmerzen	atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen†	Kieferknochennekrosen*†, Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	grippeähnliche Erkrankungen*, Müdigkeit	Reaktionen am Verabreichungsort, Asthenie		

\* Weitere Informationen siehe oben  
† Nach Markteinführung beobachtet



Ibandronsäure HEXAL® 3 mg/3 ml Injektionslösung

**Tabelle 2:** Mittlere relative Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule, des gesamten Hüftknochens, des Oberschenkelhalses und des Trochanters gegenüber dem Ausgangswert, nach 1 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 Injektions- lösung alle 3 Monate (n = 365)	Ibandronsäure 2,5 mg täglich  (n = 334)	Ibandronsäure 3 mg Injektions- lösung 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 Oberschenkelhalses	1,6 (1,2; 2,0)	2,3 (1,9; 2,7)	2,2 (1,8; 2,7)	2,8 (2,3; 3,3)
BMD des Trochanters	3,0 (2,6; 3,4)	3,8 (3,2; 4,4)	3,5 (3,0; 4,0)	4,9 (4,1; 5,7)

dronsäure HEXAL 3 mg/3 ml stehen keine speziellen Informationen zur Verfügung.

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 Knochenerkrankungen, Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, Bisphosphonate  
ATC-Code: M05BA06

**Wirkmechanismus**

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

**Pharmakodynamische Wirkungen**

Die pharmakodynamische Wirkung der

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

Tiermodelle bestätigen, dass Ibandronsäure ein hochwirksamer Inhibitor der Osteoklastenaktivität ist. Bei heranwachsenden Ratten gab es keinen Hinweis auf

eine Beeinträchtigung der Mineralisation, selbst nach Dosen, die 5.000-mal höher waren als für die Osteoporosetherapie erforderlich.

Die tägliche und die intermittierende (mit verlängerten dosisfreien Intervallen) Langzeitgabe an Ratten, Hunde und Affen gingen beide mit der Bildung neuen Knochens normaler Qualität und mit gleichbleibender oder erhöhter mechanischer Festigkeit einher, sogar bei Dosierungen im toxischen Bereich. Beim Menschen wurde die Wirksamkeit von Ibandronsäure sowohl nach täglicher als auch nach intermittierender Gabe mit einem dosisfreien Intervall von 9-10 Wochen in einer klinischen Studie (MF 4411) bestätigt, in der Ibandronsäure eine Frakturverhindernde Wirkung zeigte.

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

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

Die intravenöse Injektion von Ibandronsäure senkte die Spiegel des Serum-C-Telopeptids der alpha-Kette des Kolla-

**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)





## Ibandronsäure HEXAL® 3 mg/3 ml Injektionslösung

gens Typ I (CTX) innerhalb von 3-7 Tagen nach Behandlungsbeginn und führte zu einer Abnahme der Osteocalcinspiegel innerhalb von 3 Monaten.

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

Die histologische Auswertung von Knochenbiopsien zeigte nach 2- und 3-jähriger Behandlung von postmenopausalen Frauen mit täglichen oralen Dosen von Ibandronsäure 2,5 mg und intermittierenden intravenösen Dosen von bis zu 1 mg alle 3 Monate Knochen von normaler Qualität und keinen Hinweis für einen Mineralisationsdefekt. Ein erwarteter Rückgang des Knochenbaus, 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 Knochenbau und niedriger BMI (Body Mass Index) sollten bei der Identifizierung von Frauen mit einem erhöhten Risiko für osteoporotische Frakturen in Betracht gezogen werden.

### Ibandronsäure 3 mg/3 ml Injektion alle 3 Monate

#### *Knochenmineraldichte (BMD)*

In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, 2-jährigen Nicht-Unter-

legenheitsstudie (BM 16550) bei postmenopausalen Frauen (1.386 Frauen im Alter von 55–80 Jahren) mit Osteoporose (BMD T-Score der Lendenwirbelsäule unter -2,5 als Ausgangswert) zeigte sich Ibandronsäure 3 mg, alle 3 Monate intravenös verabreicht, als mindestens genauso wirksam wie die orale Gabe von Ibandronsäure 2,5 mg täglich. Dies wurde sowohl in der primären Analyse nach 1 Jahr als auch in der konfirmatorischen Analyse zum 2-Jahres-Endpunkt gezeigt (Tabelle 2).

Die primäre Analyse der Daten der Studie BM 16550 nach 1 Jahr und die konfirmatorische Analyse nach 2 Jahren zeigten die Nichtunterlegenheit des intravenösen Dosierungsschemas von 3 mg alle 3 Monate, im Vergleich zum oralen Dosierungsschema mit 2,5 mg täglich, im Hinblick auf mittlere Anstiege der BMD der Lendenwirbelsäule, des gesamten Hüftknochens, des Oberschenkelhalses und des Trochanters (Tabelle 2).

Des Weiteren erwies sich die intravenöse Verabreichung von Ibandronsäure 3 mg alle 3 Monate überlegen gegenüber der oralen Gabe von Ibandronsäure 2,5 mg täglich bei Anstiegen der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule in einer prospektiv geplanten Auswertung nach 1 Jahr,  $p < 0,001$ , und nach 2 Jahren,  $p < 0,001$ .

Nach 1 Jahr Behandlung zeigten 92,1 % der Patienten, die alle 3 Monate 3 mg intravenös erhielten, einen Anstieg oder eine gleichbleibende BMD der Lendenwirbelsäule (d. h. sprachen auf die Behandlung an) im Vergleich zu 84,9 % der Patienten,

die täglich 2,5 mg oral erhielten ( $p = 0,002$ ). Nach 2 Jahren Behandlung zeigten 92,8 % bzw. 84,7 % der Patienten, die 3 mg intravenös bzw. 2,5 mg als orale Therapie erhielten, einen Anstieg oder eine gleichbleibende BMD des gesamten Hüftknochens ( $p = 0,001$ ).

Bei der BMD des gesamten Hüftknochens zeigten nach 1 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 Jahren Behandlung zeigten 85,6 % der Patienten, die 3 mg intravenös erhielten, und 77,0 % der Patienten, die täglich 2,5 mg oral erhielten, einen Anstieg oder eine gleichbleibende BMD des gesamten Hüftknochens ( $p = 0,004$ ).

Der Anteil der Patienten, die nach 1 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 2 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 Knochenbaus*

Klinisch bedeutende Abnahmen der CTX-Serumspiegel wurden zu allen gemessenen Zeitpunkten beobachtet. Nach 1 Jahr betrug die mediane relative Veränderung vom Ausgangswert -58,6 % beim intravenösen Dosierungsschema mit 3 mg alle 3 Monate und -62,6 % beim oralen Dosierungsschema mit 2,5 mg täglich. Zusätzlich wurde bei 64,8 % der Patienten, die 3 mg intravenös alle 3 Monate erhielten, ein Ansprechen identifiziert (definiert als Abfall  $\geq 50$  % vom Ausgangswert) im Vergleich zu 64,9 % der Patienten, die täglich 2,5 mg oral erhalten hatten. Bei mehr als der Hälfte der Patienten, die in beiden Behandlungsgruppen ein Ansprechen zeigten, hielt die Abnahme des Serum-CTX über 2 Jahre an.

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

### **Ibandronsäure 2,5 mg Tabletten täglich**

In der initialen 3-jährigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Frakturstudie (MF 4411) wurde eine statistisch

**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.

	<b>Placebo (n = 587)</b>	<b>Ibandronsäure 2,5 mg täglich (n = 575)</b>
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)



## Ibandronsäure HEXAL® 3 mg/3 ml Injektionslösung

signifikante und klinisch relevante Abnahme der Inzidenz neuer radiologisch-morphologisch dokumentierter und klinischer vertebraler Frakturen nachgewiesen (Tabelle 3, siehe Seite 4 unten). 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 1 bis 4 vertebrale Frakturen aufwiesen. Alle Patienten erhielten täglich 500 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D. Die Wirksamkeit wurde bei 2.928 Patienten ausgewertet. Ibandronsäure zeigte bei täglicher Verabreichung von 2,5 mg eine statistisch signifikante und klinisch relevante Abnahme der Inzidenz neuer vertebraler Frakturen. Dieses Dosierungsschema reduzierte das Auftreten neuer radiologisch nachgewiesener vertebraler Frakturen während der 3-jährigen Studiendauer um 62 % ( $p = 0,0001$ ). Es wurde eine Reduzierung des relativen Risikos von 61 % nach 2 Jahren beobachtet ( $p = 0,0006$ ). Nach 1-jähriger Behandlungsdauer wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet ( $p = 0,056$ ). Die Fraktur-verhindernde Wirkung blieb während der Dauer der Studie erhalten. Es gab keinen Hinweis auf eine mit der Zeit nachlassende Wirkung.

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

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

In der Gesamtpopulation der Studie MF 4411 wurde keine Reduktion des nicht vertebralen Frakturrisikos beobachtet. Jedoch zeigte die tägliche Gabe von Ibandronsäure bei einer Hochrisiko-Sub-

population (BMD T-Score des Oberschenkelhalses  $< -3,0$ ) eine Wirksamkeit, wobei eine Reduktion des Risikos von nicht vertebralen Frakturen um 69 % beobachtet wurde.

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

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

Die biochemischen Marker des Knochenumbaus (wie Harn-CTX und Serum-Osteocalcin) zeigten das erwartete Muster der Senkung auf prämenopausale Werte und erreichten nach Einnahme von 2,5 mg Ibandronsäure täglich eine maximale Suppression nach 3-6 Monaten. Eine klinisch bedeutsame Reduktion um 50 % bei den biochemischen Markern der Knochenresorption wurde bereits einen Monat nach Beginn der Therapie mit 2,5 mg Ibandronsäure erreicht.

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

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

#### Resorption

Nicht zutreffend.

#### Verteilung

Nach initialer systemischer Exposition bindet Ibandronsäure rasch an Knochen oder wird mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen beträgt das scheinbare terminale Verteilungsvolumen mindestens 90 l und die Menge der Dosis, die den Knochen erreicht, wird auf 40-50 % der zirkulierenden Dosis geschätzt. Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt etwa 85-87 % (ermittelt *in vitro* bei

therapeutischen Ibandronsäure-Konzentrationen), sodass nur ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit anderen Arzneimitteln infolge einer Verdrängung besteht.

#### Biotransformation

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

#### Elimination

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

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

Die Gesamt-Clearance der Ibandronsäure ist mit Durchschnittswerten im Bereich von 84-160 ml/min niedrig. Die renale Clearance (etwa 60 ml/min bei gesunden postmenopausalen Frauen) beträgt 50-60 % der Gesamt-Clearance und korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Der Unterschied zwischen den scheinbaren Gesamt- und den renalen Clearanceraten wird als Ausdruck der Aufnahme durch den Knochen angesehen.

Der Sekretionsweg scheint keine bekannten sauren oder basischen Transportsysteme einzuschließen, die an der Ausscheidung anderer Wirkstoffe beteiligt sind (siehe Abschnitt 4.5). 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

Die Pharmakokinetik der Ibandronsäure ist bei Männern und Frauen ähnlich.

##### Bevölkerungsgruppen

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



## Ibandronsäure HEXAL® 3 mg/3 ml Injektionslösung

### Patienten mit Niereninsuffizienz

Die renale Clearance von Ibandronsäure steht bei Patienten mit verschieden ausgeprägter Niereninsuffizienz in linearer Beziehung zur Kreatinin-Clearance (CL<sub>Cr</sub>).

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

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 nur an einer kleinen Anzahl von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die durch Hämodialyse behandelt wurden, untersucht. Deshalb ist die Pharmakokinetik von Ibandronsäure bei Patienten, die nicht durch Hämodialyse behandelt werden, nicht bekannt. Wegen der begrenzt verfügbaren Daten sollte Ibandronsäure bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden.

### Patienten mit Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2)

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

### Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.2)

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

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

Über die Anwendung von Ibandronsäure

in diesen Altersgruppen liegen keine Daten vor.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

### Mutagenität/Karzinogenität

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

### Reproduktionstoxizität

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

- Citronensäure-Monohydrat
- Natriumchlorid
- Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung
- Salzsäure 3,6 % zur pH-Wert-Einstellung
- Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Ibandronsäure HEXAL 3 mg/3 ml darf nicht mit Calcium-haltigen Lösungen,

z. B. Ringer-Laktat-Lösung und Heparin-Calcium, gemischt werden.

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze (3 ml) aus farblosem Glas, Klasse I, verschlossen mit einem Kautschukstopfen aus Chlorobutyl, einer Schutzkappe aus Isopren/Bromobutylkautschuk und einem Backstop aus Polypropylen mit 3 ml Injektionslösung.

Packung mit 1 Fertigspritze mit Backstop und 1 Injektionsnadel

### 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 %) Glucoselösung beschränken. Dies gilt auch für Lösungen, die mittels Flügelkanüle oder anderen Vorrichtungen verwendet werden.

Jede nicht verwendete Injektionslösung, Spritze und Injektionsnadel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Die Freisetzung von Arzneimitteln in die Umwelt sollte 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 niemals wiederverwenden.
- Alle verwendeten Nadeln und Spritzen in einem durchstichsicheren Behälter entsorgen.
- Diesen Behälter für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Das Entsorgen von benutzten durchstichsicheren Behältern im Hausmüll ist zu vermeiden.
- Den vollen Behälter entsprechend den nationalen Anforderungen oder nach Anweisung des medizinischen Fachpersonals entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG



Ibandronsäure HEXAL® 3 mg/3 ml Injektionslösung

Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: medwiss@hexal.com

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

77711.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

14. Juni 2011

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2016

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig