

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iasibon 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle mit 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H₂O).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Iasibon wird bei Erwachsenen angewendet zur

- Prävention skelettbezogener Ereignisse (pathologische Frakturen, Knochenkomplikationen, die eine Radiotherapie oder einen chirurgischen Eingriff erfordern) bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen.
- Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie mit oder ohne Metastasen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen

Die empfohlene Dosis zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen beträgt 6 mg intravenös in Abständen von 3 - 4 Wochen. Die Dosis sollte über mindestens 15 Minuten infundiert werden.

Eine kürzere Infusionszeit (d.h. 15 Minuten) sollte nur bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Niereninsuffizienz angewendet werden. Es liegen keine Daten vor, welche die Anwendung einer kürzeren Infusionszeit bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min beschreiben. Der verschreibende Arzt sollte bei dieser Patientengruppe die Empfehlungen zu Dosierung und Verabreichung im Abschnitt *Patienten mit Niereninsuffizienz* (siehe Abschnitt 4.2) beachten.

Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie

Vor der Behandlung mit Iasibon sollte bei den Patienten ein angemessener Flüssigkeitsausgleich (Rehydratation) mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung vorgenommen werden. Bei der Dosierung sollte der Schweregrad der Hyperkalzämie und die Art des Tumors berücksichtigt werden. Im Allgemeinen benötigen Patienten mit osteolytischen Knochenmetastasen geringere Dosen als Patienten mit humoraler Hyperkalzämie. Bei den meisten Patienten mit schwerer Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serum-calciumspiegel* ≥ 3 mmol/l oder ≥ 12 mg/dl) ist eine Einmaldosis von

4 mg ausreichend. Bei Patienten mit mäßiggradiger Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serum-calciumspiegel < 3 mmol/l oder < 12 mg/dl) ist eine Dosis von 2 mg wirksam. Die höchste in klinischen Studien eingesetzte Dosis betrug 6 mg; diese Dosis führt jedoch zu keiner weiteren Wirkungssteigerung.

* Hinweis: Der Albumin-korrigierte Serum-calciumspiegel berechnet sich wie folgt:

$$\begin{aligned} \text{Albumin-korrigierter Serum-calciumspiegel (mmol/l)} &= \text{Serum-calcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{Albumin (g/l)}] + 0,8 \\ &\text{oder} \\ \text{Albumin-korrigierter Serum-calciumspiegel (mg/dl)} &= \text{Serum-calcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{Albumin (g/dl)}] \end{aligned}$$

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

In den meisten Fällen kann ein erhöhter Serum-calciumspiegel innerhalb von 7 Tagen in den Normbereich gesenkt werden. Die mediane Dauer bis zum Rezidiv (Wiederanstieg des Albumin-korrigierten Serum-calciumspiegels über 3 mmol/l) betrug bei einer Dosis von 2 mg bzw. 4 mg 18 – 19 Tage. Bei einer Dosis von 6 mg betrug die mediane Dauer bis zum Rezidiv 26 Tage.

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

Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung soll als intravenöse Infusion über 2 Stunden verabreicht werden.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ($CL_{Cr} \geq 50$ und < 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz ($CL_{Cr} \geq 30$ und < 50 ml/min) oder schwerer Niereninsuffizienz ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), die zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen behandelt werden, sollten folgende Dosierungsempfehlungen befolgt werden (siehe Abschnitt 5.2):

| Kreatinin-Clearance (ml/min) | Dosierung | Infusionsvolumen¹ und Dauer² |
|---|--|---|
| ≥ 50 $CL_{Cr} < 80$ | 6 mg (6 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | 100 ml über 15 Minuten |
| ≥ 30 $CL_{Cr} < 50$ | 4 mg (4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | 500 ml über 1 Stunde |
| < 30 | 2 mg (2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | 500 ml über 1 Stunde |

¹ 0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung

² Verabreichung alle 3 bis 4 Wochen

Eine Infusion über 15 Minuten ist bei Krebspatienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min nicht untersucht worden.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Der Inhalt der Durchstechflasche muss folgendermaßen angewendet werden:

- Prävention skelettbezogener Ereignisse – Zugabe zu 100 ml isotonomer Natriumchloridlösung oder 100 ml 5%iger Glucoselösung und Infusion über mindestens 15 Minuten. Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung siehe auch Abschnitt Dosierung weiter oben.
- Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie – Zugabe zu 500 ml isotonomer Natriumchloridlösung oder 500 ml 5%iger Glucoselösung und Infusion über 2 Stunden.

Nur zum Einmalgebrauch. Es sollen nur klare Lösungen ohne Partikel verwendet werden. Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung soll als intravenöse Infusion verabreicht werden.

Es ist sorgfältig darauf zu achten, dass keine intraarterielle oder paravenöse Anwendung von Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erfolgt, da dies zu Gewebeschäden führen könnte.

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

Patienten mit Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels

Eine Hypokalzämie und andere Störungen des Knochen- sowie Mineralstoffwechsels sollten vor Beginn der Behandlung mit Iasibon bei Knochenmetastasen wirksam therapiert werden.

Eine ausreichende Zufuhr von Calcium und Vitamin D ist bei allen Patienten wichtig. Die Patienten sollten Calcium und/oder Vitamin D zusätzlich einnehmen, falls die tägliche Aufnahme mit der Nahrung unzureichend ist.

Anaphylaktische Reaktion/Schock

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

Wenn Iasibon intravenös verabreicht wird, müssen eine entsprechende medizinische Notfallausrüstung und Überwachungsmöglichkeiten zur direkten Anwendung bereitstehen. Wenn anaphylaktische oder andere schwere Überempfindlichkeits-/allergische Reaktionen auftreten, muss die Injektion umgehend abgebrochen und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden.

Kieferknochennekrosen

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die Ibandronsäure in onkologischen Indikationen erhielten, sehr selten über Kieferknochennekrosen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Der Beginn der Behandlung oder eines neuen Behandlungszyklus sollte bei Patienten mit nicht verheilten, offenen Weichteilläsionen im Mund verschoben werden.

Eine zahnärztliche Untersuchung mit präventiver Zahnbehandlung und eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung werden vor der Behandlung mit Ibandronsäure bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren empfohlen.

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

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

Während der Behandlung mit Iasibon 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 Iasibon 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 Iasibon ist in Betracht zu ziehen, bis der Zustand behoben ist und die dazu beitragenden Risikofaktoren, soweit möglich, begrenzt werden können.

Knochennekrose des äußeren Gehörgangs

Bei der Anwendung von Bisphosphonaten wurde über Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs berichtet, und zwar hauptsächlich im Zusammenhang mit Langzeitbehandlungen. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Knochennekrose des äußeren Gehörgangs zählen die Anwendung von Steroiden und chemotherapeutischen Behandlungen und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Knochennekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei Patienten, die Bisphosphonate erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohreninfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

Atypische Femurfrakturen

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

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

Patienten mit Niereninsuffizienz

Klinische Studien haben keine Anzeichen einer Verschlechterung der Nierenfunktion bei einer Langzeittherapie mit Iasibon gezeigt. Trotzdem wird empfohlen, entsprechend der medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten, die Nierenfunktion sowie die Calcium-, Phosphat- und Magnesium-Serumspiegel bei mit Iasibon behandelten Patienten zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Leberinsuffizienz

Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden, da hierzu keine klinischen Erfahrungen vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit einem Risiko für Herzversagen muss eine Hyperhydratation vermieden werden.

Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber anderen Bisphosphonaten

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Vorsicht ist geboten, wenn Bisphosphonate gleichzeitig mit Aminoglykosiden verabreicht werden, da beide Substanzen zu einer Senkung des Serum-calciumspiegels über längere Zeiträume führen können. Es ist auch auf eine möglicherweise gleichzeitig bestehende Hypomagnesiämie zu achten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Ibandronsäure bei Schwangeren vor. Studien an Ratten haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb sollte Iasibon 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. Iasibon 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 Iasibon keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten berichteten Nebenwirkungen sind anaphylaktische Reaktion/Schock, atypische Femurfrakturen, Kieferknochennekrosen und entzündliche Augenerkrankungen (siehe Absatz „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.4).

Die Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie ist am häufigsten mit einem Anstieg der Körpertemperatur verbunden. Weniger häufig wird auch über einen Abfall der Serum-Calcium-Werte unter die Normalwerte (Hypokalzämie) berichtet. In den meisten Fällen ist keine spezielle Behandlung erforderlich und die Symptome bilden sich nach einigen Stunden oder Tagen von selbst wieder zurück.

Bei der Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen ist die Behandlung am häufigsten mit Asthenie assoziiert, gefolgt von einem Anstieg der Körpertemperatur und Kopfschmerzen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die in den Hauptstudien der Phase III aufgetretenen Nebenwirkungen (Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie: 311 Patienten wurden mit Iasibon 2 mg oder 4 mg behandelt; Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen: 152 Patienten wurden mit Ibandronsäure 6 mg behandelt) und die Nebenwirkungen aus Erfahrungen nach der Markteinführung.

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

Tabelle 1 Nebenwirkungen, die nach intravenöser Verabreichung von Iasibon berichtet wurden

| Systemorganklasse | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten | Nicht bekannt |
|--|-----------|---------------------------------------|--------|-------------|---------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Infektion | Zystitis, Vaginitis, orale Candidiose | | | |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | | Gutartiges Hautblastom | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | Anämie, Dyskrasie des Blutes | | | |

| Systemorganklasse | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten | Nicht bekannt |
|---|---|---|--|---|--------------------------|
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | Überempfindlichkeit†, Bronchospasmus†, Angioödem†, anaphylaktische Reaktion/ Schock†** | Asthma- Exazerbation† |
| Endokrine Erkrankungen | Parathyroide Störung | | | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Hypo- kalzämie** | Hypophosphatämie | | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Schlafstörungen, Angst, labiler Gemütszustand | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen, Schwindel, Störung des Geschmacksempfindens (Geschmacksverfälschung) | Zerebrovasculäre Störung, Läsion der Nervenwurzel , Amnesie, Migräne, Neuralgie, Hypertonie, Hyperästhesie , zirkumorale Parästhesie, Parosmie | | | |
| Augenerkrankungen | Katarakt | | Entzündliche Augenerkrankungen †** | | |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | Taubheit | | | |
| Herzerkrankungen | Schenkelblock | Myokardischämie, kardiovaskuläre Störung, Herzrasen | | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Pharyngitis | Lungenödem, Stridor | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Zahnerkrankungen | Gastroenteritis, Gastritis, Mundulkus, Dysphagie, Cheilitis | | | |

| Systemorganklasse | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten | Nicht bekannt |
|---|---|--|---|---|---------------|
| | kungen | | | | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | Cholelithiasis | | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Hauterkrankung, Ecchymosis | Hautausschlag, Haarausfall | | Stevens-Johnson-Syndrom†, Erythema multiforme †, Dermatitis bullosa † | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Osteoarthritis, Myalgie, Arthralgie, Gelenkerkrankungen, Knochenschmerzen | | Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen† | Kieferknochennekrosen †**, Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate) † | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Harnstauung, Nierenzyste | | | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | Beckenschmerzen | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Pyrexie, Grippeähnliche Erkrankung**, peripheres Ödem, Asthenie, Durst | Hypothermie | | | |
| Untersuchungen | Erhöhte γ -GT- oder Kreatinin-Werte | Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut, Gewichtsverlust | | | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | Verletzung, Schmerzen an der Injektionsstelle | | | |

** Weitere Informationen siehe unten

† Nach der Markteinführung beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypokalzämie

Eine verminderte Calciumausscheidung im Urin kann mit einer nicht behandlungsbedürftigen Abnahme der Serumphosphatspiegel einhergehen. Der Serumcalciumspiegel kann auf hypokalzämische Werte abfallen.

Grippe-ähnliche Erkrankung

Ein grippeähnliches Syndrom mit Fieber, Schüttelfrost, Knochenschmerzen und/oder muskelkaterähnlichen Schmerzen ist aufgetreten. In den meisten Fällen war keine spezielle Behandlung erforderlich und die Symptome klangen nach einigen Stunden/ Tagen ab.

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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bislang liegen keine Erfahrungen zu akuten Vergiftungen mit Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor. Da sich in präklinischen Untersuchungen nach Gabe hoher Dosen sowohl die Niere als auch die Leber als Zielorgane der Toxizität erwiesen haben, sollte die Nieren- und Leberfunktion überwacht werden. Eine klinisch bedeutsame Hypokalzämie sollte durch intravenöse Gabe von Calciumgluconat korrigiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate, ATC-Code: M05BA06

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

In vivo verhindert Ibandronsäure die experimentell erzeugte Knochenzerstörung, die durch den Ausfall der Gonadenfunktion, durch Retinoide, Tumore oder Tumorextrakte verursacht wird. Die Hemmung der endogenen Knochenresorption wurde ebenfalls durch Kinetik-Studien mit ⁴⁵Ca und durch die Freisetzung von zuvor in das Skelett eingebautem, radioaktiv markiertem Tetracyclin gezeigt.

In Dosen, die deutlich über den pharmakologisch wirksamen Dosen lagen, hatte Ibandronsäure keinerlei Einfluss auf die Knochenmineralisation.

Die Knochenresorption infolge einer bösartigen Erkrankung ist als übermäßige Knochenresorption gekennzeichnet, die nicht durch entsprechende Knochenbildung ausgeglichen wird. Ibandronsäure hemmt selektiv die Osteoklastenaktivität und reduziert somit die Knochenresorption, was zur Reduzierung von skelettalen Komplikationen der malignen Krankheit führt.

Klinische Studien zur Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie

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

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

| Ibandronsäure Dosis | % der Patienten mit Ansprechen | 90 % Konfidenzintervall |
|---------------------|--------------------------------|-------------------------|
| 2 mg | 54 | 44-63 |
| 4 mg | 76 | 62-86 |
| 6 mg | 78 | 64-88 |

Bei diesen Patienten und Dosen betrug die mediane Dauer bis zum Erreichen normocalcämischer Werte 4 bis 7 Tage. Die mediane Dauer bis zum Rezidiv (Wiederanstieg Albumin-korrigierter Serum-calciumwerte über 3,0 mmol/l) betrug 18 bis 26 Tage.

Klinische Studien zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen

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

Die Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen mit Isabion 6 mg intravenös verabreicht, wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie über 96 Wochen bewertet. Patientinnen mit Brustkrebs und radiologisch bestätigten Knochenmetastasen erhielten randomisiert Placebo (158 Patienten) oder Isabion 6 mg (154 Patienten). Die Ergebnisse dieser Studie sind nachfolgend zusammengefasst.

Primäre Endpunkte zur Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt der Studie war die Skeletal Morbidity Period Rate (SMPR). Dies war ein zusammengefasster Endpunkt, der folgende skelettbezogenen Ereignisse (Skeletal Related Events, SREs) als Subkomponenten aufwies:

- Bestrahlungstherapie der Knochen zur Behandlung von Frakturen/drohenden Frakturen
- Knochenoperation zur Behandlung von Frakturen
- vertebrale Frakturen
- nicht vertebrale Frakturen.

Die SMPR-Analyse war zeitangepasst und berücksichtigte, dass ein oder mehrere Ereignisse, die innerhalb einer 12-wöchigen Periode auftraten, möglicherweise in einem Zusammenhang stehen könnten. Mehrfach auftretende Ereignisse wurden deshalb zum Zweck der Analyse nur einmal

gezählt. Daten aus dieser Studie zeigten einen signifikanten Vorteil von Isabion 6 mg intravenös gegenüber Placebo in der Abnahme der SREs, ermittelt durch die zeitangepasste SMPR ($p = 0,004$). Ebenso war die Anzahl der SREs mit Isabion 6 mg signifikant reduziert und es gab eine 40%ige Abnahme des Risikos gegenüber Placebo (relatives Risiko 0,6; $p = 0,003$). Die Ergebnisse der Wirksamkeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 Wirksamkeitsergebnisse (Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen)

| | Alle skelettalen Ereignisse (SREs) | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------|
| | Placebo n=158 | Ibandronsäure 6 mg | p-Wert |
| SMPR (pro Patient/Jahr) | 1,48 | 1,19 | $p=0,004$ |
| Anzahl der Ereignisse (pro Patient) | 3,64 | 2,65 | $p=0,025$ |
| Relatives Risiko für SREs | - | 0,60 | $p=0,003$ |

Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit

Eine statistisch signifikante Verbesserung der Knochenschmerzbewertung wurde für Ibandronsäure 6 mg intravenös im Vergleich zu Placebo gezeigt. Die Schmerzreduzierung war während der gesamten Studie gleichbleibend unterhalb des Ausgangswertes und begleitet von einer signifikanten Abnahme des Gebrauchs von Analgetika. Im Vergleich zu Placebo war die Verschlechterung der Lebensqualität bei den mit Ibandronsäure behandelten Patienten signifikant geringer. Eine tabellarische Zusammenfassung dieser sekundären Wirksamkeitsergebnisse ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Sekundäre Wirksamkeitsergebnisse (Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen)

| | Placebo n=158 | Ibandronsäure 6 mg n=154 | p-Wert |
|--------------------------|------------------|--------------------------------|-----------|
| Knochenschmerzen* | 0,21 | -0,28 | $p<0,001$ |
| Gebrauch von Analgetika* | 0,90 | 0,51 | $p=0,083$ |
| Lebensqualität* | -45,4 | -10,3 | $p=0,004$ |

* Mittlere Veränderung vom Ausgangswert bis zur letzten Bewertung

Bei den mit Ibandronsäure behandelten Patienten zeigte sich ein deutlicher Abfall von Urinmarkern der Knochenresorption (Pyridinolin und Deoxypyridinolin), der im Vergleich zur Behandlung mit Placebo statistisch signifikant war.

In einer Studie wurde bei 130 Patienten mit metastasiertem Brustkrebs die Sicherheit von Ibandronsäure bei einer 1-stündigen Infusion mit der Sicherheit einer Infusion über 15 Minuten verglichen. Es wurde kein Unterschied bei den Indikatoren der Nierenfunktion beobachtet. Das Gesamtprofil der unerwünschten Ereignisse von Ibandronsäure stimmte nach der Infusion über 15 Minuten mit dem bekannten Sicherheitsprofil über längere Infusionszeiten überein. Auch wurden keine neuen Sicherheitsbelange in Bezug auf die Infusionsdauer von 15 Minuten identifiziert.

Eine Infusion über 15 Minuten ist bei Krebspatienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min nicht untersucht worden.

Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2)

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Infusion von 2, 4 und 6 mg Ibandronsäure über zwei Stunden zeigen sich die pharmakokinetischen Parameter dosisproportional.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Die Streubreite der beobachteten, scheinbaren Halbwertszeiten ist groß und abhängig von Dosis und Testempfindlichkeit, doch liegt die scheinbare terminale Halbwertszeit im Allgemeinen im Bereich von 10 - 60 Stunden. Jedoch fallen die frühen Plasmaspiegel schnell ab; sie erreichen 10 % der Höchstwerte innerhalb von 3 bzw. 8 Stunden nach intravenöser oder oraler Verabreichung. Patienten mit Knochenmetastasen zeigten bei intravenöser Verabreichung von Ibandronsäure in 4-wöchigen Abständen über eine Dauer von 48 Wochen keine systemische Akkumulation.

Die Gesamtklearance von Ibandronsäure ist mit Durchschnittswerten im Bereich von 84 – 160 ml/min niedrig. Die renale Clearance (etwa 60 ml/min bei gesunden postmenopausalen Frauen) beträgt 50 - 60 % der Gesamtkörperclearance und steht in Beziehung zur Kreatinin-Clearance. Die Differenz zwischen der scheinbaren Gesamt- und der renalen Clearance wird als Ausdruck der Aufnahme durch den Knochen angesehen.

Der Sekretionsweg scheint keine bekannten sauren oder basischen Transportsysteme einzuschließen, die an der Ausscheidung anderer Wirkstoffe beteiligt sind. Außerdem hemmt Ibandronsäure nicht die wesentlichen menschlichen P450-Isoenzyme in der Leber und induziert auch nicht das hepatische Cytochrom-P450-System bei Ratten.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Geschlecht

Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik von Ibandronsäure sind bei Männern und Frauen ähnlich.

Ethnische Zugehörigkeit

Es gibt keine Hinweise auf klinisch relevante interethnische Unterschiede zwischen Asiaten und Weißen bezüglich der Ibandronsäure-Disposition. Zu Patienten afrikanischer Abstammung sind nur wenige Daten verfügbar.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Exposition von Ibandronsäure bei Patienten mit Niereninsuffizienz verschiedenen Grades und der Kreatinin-Clearance (CLcr). Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (geschätzter durchschnittlicher CLcr = 21,2 ml/min), war die dosisangepasste mittlere AUC_{0-24h} im Vergleich zu gesunden Probanden um 110 % erhöht. In der klinisch-pharmakologischen Studie WP18551 stieg nach einer intravenös verabreichten Einzeldosis von 6 mg (15-minütige Infusion) die mittlere AUC₀₋₂₄ bei Patienten mit leichter (mittlere geschätzte CLcr = 68,1 ml/min) und mäßiger (mittlere geschätzte CLcr = 41,2 ml/min) Niereninsuffizienz um 14 % bzw. 86 % an, im Vergleich zu gesunden Probanden (mittlere geschätzte CLcr = 120 ml/min). Die mittlere C_{max} war bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz nicht erhöht aber jedoch bei 12 % der Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (CLcr ≥ 50 und < 80

ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (CLcr \geq 30 und $<$ 50 ml/min) oder schwerer Niereninsuffizienz (CLcr $<$ 30 ml/min), die zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen behandelt werden, wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2)

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

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.2)

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

Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.1)

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Mutagenität/Karzinogenität:

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

Reproduktionstoxizität:

Bei intravenös behandelten Ratten und Kaninchen gab es keine Hinweise auf eine direkte fötale Toxizität oder teratogene Wirkung von Ibandronsäure. In Reproduktionsstudien mit oral behandelten Ratten bestanden die Auswirkungen auf die Fertilität bei Dosierungen von 1 mg/kg/Tag und mehr in erhöhten Präimplantationsverlusten. In Reproduktionsstudien mit intravenös behandelten Ratten verringerte Ibandronsäure bei Dosierungen von 0,3 und 1 mg/kg/Tag die Spermienzahl und verringerte bei Männchen die Fertilität bei 1 mg/kg/Tag und bei Weibchen bei 1,2 mg/kg/Tag. Die unerwünschten Wirkungen von Ibandronsäure in Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten waren diejenigen, die bei der Substanzklasse der Bisphosphonate zu erwarten waren. Zu ihnen zählen eine verringerte Anzahl der Nidationsstellen, eine Beeinträchtigung der natürlichen Geburt (Dystokie), eine Zunahme viszeraler Variationen (Nierenbecken-Harnleiter-Syndrom) sowie Zahnanomalien bei den F1-Nachkommen von Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Essigsäure (99 %)
Natriumacetat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Um mögliche Unverträglichkeiten auszuschließen, sollte Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nur mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung oder 5%iger Glucoselösung verdünnt werden.

Iasibon darf nicht mit Calcium-haltigen Lösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Nach Verdünnung: 24 Stunden

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind vor der Verdünnung keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

Nach Verdünnung: Bei 2 °C – 8 °C lagern (im Kühlschrank).

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit nach Anbruch und die Lagerungsbedingungen vor Gebrauch im Verantwortungsbereich des Anwenders und betragen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, außer die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Iasibon 1 mg ist in einer Packung mit 1 Ampulle erhältlich (2-ml-Ampulle aus Glas, Klasse I).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini Attiki, 15351
Griechenland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/659/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Januar 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. September 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iasibon 2 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 2 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H₂O).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Iasibon wird bei Erwachsenen angewendet zur

- Prävention skelettbezogener Ereignisse (pathologische Frakturen, Knochenkomplikationen, die eine Radiotherapie oder einen chirurgischen Eingriff erfordern) bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen.
- Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie mit oder ohne Metastasen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen

Die empfohlene Dosis zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen beträgt 6 mg intravenös in Abständen von 3 - 4 Wochen. Die Dosis sollte über mindestens 15 Minuten infundiert werden.

Eine kürzere Infusionszeit (d.h. 15 Minuten) sollte nur bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Niereninsuffizienz angewendet werden. Es liegen keine Daten vor, welche die Anwendung einer kürzeren Infusionszeit bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min beschreiben. Der verschreibende Arzt sollte bei dieser Patientengruppe die Empfehlungen zu Dosierung und Verabreichung im Abschnitt *Patienten mit Niereninsuffizienz* (siehe Abschnitt 4.2) beachten.

Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie

Vor der Behandlung mit Iasibon sollte bei den Patienten ein angemessener Flüssigkeitsausgleich (Rehydratation) mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung vorgenommen werden. Bei der Dosierung sollte der Schweregrad der Hyperkalzämie und die Art des Tumors berücksichtigt werden. Im Allgemeinen benötigen Patienten mit osteolytischen Knochenmetastasen geringere Dosen als Patienten mit humoraler Hyperkalzämie. Bei den meisten Patienten mit schwerer Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serum-calciumspiegel* ≥ 3 mmol/l oder ≥ 12 mg/dl) ist eine Einmaldosis von

4 mg ausreichend. Bei Patienten mit mäßiggradiger Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serum-calciumspiegel < 3 mmol/l oder < 12 mg/dl) ist eine Dosis von 2 mg wirksam. Die höchste in klinischen Studien eingesetzte Dosis betrug 6 mg; diese Dosis führt jedoch zu keiner weiteren Wirkungssteigerung.

* Hinweis: Der Albumin-korrigierte Serum-calciumspiegel berechnet sich wie folgt:

$$\begin{aligned} \text{Albumin-korrigierter Serum-calciumspiegel (mmol/l)} &= \text{Serum-calcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{Albumin (g/l)}] + 0,8 \\ &\text{oder} \\ \text{Albumin-korrigierter Serum-calciumspiegel (mg/dl)} &= \text{Serum-calcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{Albumin (g/dl)}] \end{aligned}$$

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

In den meisten Fällen kann ein erhöhter Serum-calciumspiegel innerhalb von 7 Tagen in den Normbereich gesenkt werden. Die mediane Dauer bis zum Rezidiv (Wiederanstieg des Albumin-korrigierten Serum-calciumspiegels über 3 mmol/l) betrug bei einer Dosis von 2 mg bzw. 4 mg 18 – 19 Tage. Bei einer Dosis von 6 mg betrug die mediane Dauer bis zum Rezidiv 26 Tage.

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

Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung soll als intravenöse Infusion über 2 Stunden verabreicht werden.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ($CL_{Cr} \geq 50$ und < 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz ($CL_{Cr} \geq 30$ und < 50 ml/min) oder schwerer Niereninsuffizienz ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), die zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen behandelt werden, sollten folgende Dosierungsempfehlungen befolgt werden (siehe Abschnitt 5.2):

| Kreatinin-Clearance (ml/min) | Dosierung | Infusionsvolumen¹ und Dauer² |
|---|--|---|
| ≥ 50 $CL_{Cr} < 80$ | 6 mg (6 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | 100 ml über 15 Minuten |
| ≥ 30 $CL_{Cr} < 50$ | 4 mg (4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | 500 ml über 1 Stunde |
| < 30 | 2 mg (2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | 500 ml über 1 Stunde |

¹ 0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung

² Verabreichung alle 3 bis 4 Wochen

Eine Infusion über 15 Minuten ist bei Krebspatienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min nicht untersucht worden.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Der Inhalt der Durchstechflasche muss folgendermaßen angewendet werden:

- Prävention skelettbezogener Ereignisse – Zugabe zu 100 ml isotonomischer Natriumchloridlösung oder 100 ml 5%iger Glucoselösung und Infusion über mindestens 15 Minuten. Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung siehe auch Abschnitt Dosierung weiter oben.
- Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie – Zugabe zu 500 ml isotonomischer Natriumchloridlösung oder 500 ml 5%iger Glucoselösung und Infusion über 2 Stunden.

Nur zum Einmalgebrauch. Es sollen nur klare Lösungen ohne Partikel verwendet werden. Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung soll als intravenöse Infusion verabreicht werden.

Es ist sorgfältig darauf zu achten, dass keine intraarterielle oder paravenöse Anwendung von Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erfolgt, da dies zu Gewebeschäden führen könnte.

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

Patienten mit Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels

Eine Hypokalzämie und andere Störungen des Knochen- sowie Mineralstoffwechsels sollten vor Beginn der Behandlung mit Iasibon bei Knochenmetastasen wirksam therapiert werden.

Eine ausreichende Zufuhr von Calcium und Vitamin D ist bei allen Patienten wichtig. Die Patienten sollten Calcium und/oder Vitamin D zusätzlich einnehmen, falls die tägliche Aufnahme mit der Nahrung unzureichend ist.

Anaphylaktische Reaktion/Schock

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

Wenn Iasibon intravenös verabreicht wird, müssen eine entsprechende medizinische Notfallausrüstung und Überwachungsmöglichkeiten zur direkten Anwendung bereitstehen. Wenn anaphylaktische oder andere schwere Überempfindlichkeits-/allergische Reaktionen auftreten, muss die Injektion umgehend abgebrochen und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden.

Kieferknochennekrosen

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die Ibandronsäure in onkologischen Indikationen erhielten, sehr selten über Kieferknochennekrosen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Der Beginn der Behandlung oder eines neuen Behandlungszyklus sollte bei Patienten mit nicht verheilten, offenen Weichteilläsionen im Mund verschoben werden.

Eine zahnärztliche Untersuchung mit präventiver Zahnbehandlung und eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung werden vor der Behandlung mit Ibandronsäure bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren empfohlen.

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

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

Während der Behandlung mit Iasibon 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 Iasibon 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 Iasibon ist in Betracht zu ziehen, bis der Zustand behoben ist und die dazu beitragenden Risikofaktoren, soweit möglich, begrenzt werden können.

Knochennekrose des äußeren Gehörgangs

Bei der Anwendung von Bisphosphonaten wurde über Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs berichtet, und zwar hauptsächlich im Zusammenhang mit Langzeitbehandlungen. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Knochennekrose des äußeren Gehörgangs zählen die Anwendung von Steroiden und chemotherapeutischen Behandlungen und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Knochennekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei Patienten, die Bisphosphonate erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohreninfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

Atypische Femurfrakturen

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

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

Patienten mit Niereninsuffizienz

Klinische Studien haben keine Anzeichen einer Verschlechterung der Nierenfunktion bei einer Langzeittherapie mit Iasibon gezeigt. Trotzdem wird empfohlen, entsprechend der medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten, die Nierenfunktion sowie die Calcium-, Phosphat- und Magnesium-Serumspiegel bei mit Iasibon behandelten Patienten zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Leberinsuffizienz

Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden, da hierzu keine klinischen Erfahrungen vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit einem Risiko für Herzversagen muss eine Hyperhydratation vermieden werden.

Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber anderen Bisphosphonaten

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Vorsicht ist geboten, wenn Bisphosphonate gleichzeitig mit Aminoglykosiden verabreicht werden, da beide Substanzen zu einer Senkung des Serum-calciumspiegels über längere Zeiträume führen können. Es ist auch auf eine möglicherweise gleichzeitig bestehende Hypomagnesiämie zu achten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Ibandronsäure bei Schwangeren vor. Studien an Ratten haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb sollte Iasibon 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. Iasibon 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 Iasibon keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten berichteten Nebenwirkungen sind anaphylaktische Reaktion/Schock, atypische Femurfrakturen, Kieferknochennekrosen und entzündliche Augenerkrankungen (siehe Absatz „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.4).

Die Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie ist am häufigsten mit einem Anstieg der Körpertemperatur verbunden. Weniger häufig wird auch über einen Abfall der Serum-Calcium-Werte unter die Normalwerte (Hypokalzämie) berichtet. In den meisten Fällen ist keine spezielle Behandlung erforderlich und die Symptome bilden sich nach einigen Stunden oder Tagen von selbst wieder zurück.

Bei der Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen ist die Behandlung am häufigsten mit Asthenie assoziiert, gefolgt von einem Anstieg der Körpertemperatur und Kopfschmerzen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die in den Hauptstudien der Phase III aufgetretenen Nebenwirkungen (Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie: 311 Patienten wurden mit Iasibon 2 mg oder 4 mg behandelt; Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen: 152 Patienten wurden mit Ibandronsäure 6 mg behandelt) und die Nebenwirkungen aus Erfahrungen nach der Markteinführung.

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

Tabelle 1 Nebenwirkungen, die nach intravenöser Verabreichung von Iasibon berichtet wurden

| Systemorganklasse | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten | Nicht bekannt |
|--|-----------|---|--------|-------------|---------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Infektion | Zystitis, Vaginitis, orale Candidose | | | |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | | Gutartiges Hautblastom | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des | | Anämie, Dyskrasie des | | | |

| Systemorganklasse | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten | Nicht bekannt |
|---|---|--|------------------------------------|---|----------------------|
| Lymphsystems | | Blutes | | | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | Überempfindlichkeit†, Bronchospasmus†, Angioödem†, anaphylaktische Reaktion/Schock†** | Asthma-Exazerbation† |
| Endokrine Erkrankungen | Parathyroide Störung | | | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Hypokalzämie** | Hypophosphatämie | | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Schlafstörungen, Angst, labiler Gemütszustand | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen, Schwindel, Störung des Geschmacksempfindens (Geschmacksverfälschung) | Zerebrovasculäre Störung, Läsion der Nervenwurzel, Amnesie, Migräne, Neuralgie, Hypertonie, Hyperästhesie, zirkumorale Parästhesie, Parosmie | | | |
| Augenerkrankungen | Katarakt | | Entzündliche Augenerkrankungen †** | | |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | Taubheit | | | |
| Herzkrankungen | Schenkelblock | Myokardischämie, kardiovaskuläre Störung, Herzrasen | | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Pharyngitis | Lungenödem, Stridor | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, | Gastroenteritis, Gastritis, Mundulkus, Dysphagie, Cheilitis | | | |

| Systemorganklasse | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten | Nicht bekannt |
|---|---|--|---|---|---------------|
| | Zahnerkrankungen | | | | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | Cholelithiasis | | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Hauterkrankung, Ecchymosis | Hautausschlag, Haarausfall | | Stevens-Johnson-Syndrom†, Erythema multiforme †, Dermatitis bullosa † | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Osteoarthritis, Myalgie, Arthralgie, Gelenkerkrankungen, Knochenschmerzen | | Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen† | Kieferknochennekrosen †**, Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate) † | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Harnstauung, Nierenzyste | | | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | Beckenschmerzen | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Pyrexie, Grippeähnliche Erkrankung**, peripheres Ödem, Asthenie, Durst | Hypothermie | | | |
| Untersuchungen | Erhöhte γ -GT- oder Kreatininwerte | Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut, Gewichtsverlust | | | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | Verletzung, Schmerzen an der Injektionsstelle | | | |

** Weitere Informationen siehe unten

† Nach der Markteinführung beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypokalzämie

Eine verminderte Calciumausscheidung im Urin kann mit einer nicht behandlungsbedürftigen Abnahme der Serumphosphatspiegel einhergehen. Der Serumcalciumspiegel kann auf hypokalzämische Werte abfallen.

Grippe-ähnliche Erkrankung

Ein grippeähnliches Syndrom mit Fieber, Schüttelfrost, Knochenschmerzen und/oder muskelkaterähnlichen Schmerzen ist aufgetreten. In den meisten Fällen war keine spezielle Behandlung erforderlich und die Symptome klangen nach einigen Stunden/ Tagen ab.

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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bislang liegen keine Erfahrungen zu akuten Vergiftungen mit Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor. Da sich in präklinischen Untersuchungen nach Gabe hoher Dosen sowohl die Niere als auch die Leber als Zielorgane der Toxizität erwiesen haben, sollte die Nieren- und Leberfunktion überwacht werden. Eine klinisch bedeutsame Hypokalzämie sollte durch intravenöse Gabe von Calciumgluconat korrigiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate, ATC-Code: M05BA06

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

In vivo verhindert Ibandronsäure die experimentell erzeugte Knochenzerstörung, die durch den Ausfall der Gonadenfunktion, durch Retinoide, Tumore oder Tumorextrakte verursacht wird. Die Hemmung

der endogenen Knochenresorption wurde ebenfalls durch Kinetik-Studien mit ^{45}Ca und durch die Freisetzung von zuvor in das Skelett eingebautem, radioaktiv markiertem Tetracyclin gezeigt.

In Dosen, die deutlich über den pharmakologisch wirksamen Dosen lagen, hatte Ibandronsäure keinerlei Einfluss auf die Knochenmineralisation.

Die Knochenresorption infolge einer bösartigen Erkrankung ist als übermäßige Knochenresorption gekennzeichnet, die nicht durch entsprechende Knochenbildung ausgeglichen wird. Ibandronsäure hemmt selektiv die Osteoklastenaktivität und reduziert somit die Knochenresorption, was zur Reduzierung von skelettalen Komplikationen der malignen Krankheit führt.

Klinische Studien zur Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie

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

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

| Ibandronsäure Dosis | % der Patienten mit Ansprechen | 90 % Konfidenzintervall |
|---------------------|--------------------------------|-------------------------|
| 2 mg | 54 | 44-63 |
| 4 mg | 76 | 62-86 |
| 6 mg | 78 | 64-88 |

Bei diesen Patienten und Dosen betrug die mediane Dauer bis zum Erreichen normocalcämischer Werte 4 bis 7 Tage. Die mediane Dauer bis zum Rezidiv (Wiederanstieg Albumin-korrigierter Serum-calciumwerte über 3,0 mmol/l) betrug 18 bis 26 Tage.

Klinische Studien zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen

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

Die Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen mit Isabion 6 mg intravenös verabreicht, wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie über 96 Wochen bewertet. Patientinnen mit Brustkrebs und radiologisch bestätigten Knochenmetastasen erhielten randomisiert Placebo (158 Patienten) oder Isabion 6 mg (154 Patienten). Die Ergebnisse dieser Studie sind nachfolgend zusammengefasst.

Primäre Endpunkte zur Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt der Studie war die Skeletal Morbidity Period Rate (SMPR). Dies war ein zusammengefasster Endpunkt, der folgende skelettbezogenen Ereignisse (Skeletal Related Events, SREs) als Subkomponenten aufwies:

- Bestrahlungstherapie der Knochen zur Behandlung von Frakturen/drohenden Frakturen
- Knochenoperation zur Behandlung von Frakturen
- vertebrale Frakturen
- nicht vertebrale Frakturen.

Die SMPR-Analyse war zeitangepasst und berücksichtigte, dass ein oder mehrere Ereignisse, die innerhalb einer 12-wöchigen Periode auftraten, möglicherweise in einem Zusammenhang stehen könnten. Mehrfach auftretende Ereignisse wurden deshalb zum Zweck der Analyse nur einmal gezählt. Daten aus dieser Studie zeigten einen signifikanten Vorteil von Isabion 6 mg intravenös gegenüber Placebo in der Abnahme der SREs, ermittelt durch die zeitangepasste SMPR ($p = 0,004$). Ebenso war die Anzahl der SREs mit Isabion 6 mg signifikant reduziert und es gab eine 40%ige Abnahme des Risikos gegenüber Placebo (relatives Risiko 0,6; $p = 0,003$). Die Ergebnisse der Wirksamkeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 Wirksamkeitsergebnisse (Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen)

| | Alle skelettalen Ereignisse (SREs) | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------|
| | Placebo n=158 | Ibandronsäure 6 mg | p-Wert |
| SMPR (pro Patient/Jahr) | 1,48 | 1,19 | $p=0,004$ |
| Anzahl der Ereignisse (pro Patient) | 3,64 | 2,65 | $p=0,025$ |
| Relatives Risiko für SREs | - | 0,60 | $p=0,003$ |

Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit

Eine statistisch signifikante Verbesserung der Knochenschmerzbewertung wurde für Ibandronsäure 6 mg intravenös im Vergleich zu Placebo gezeigt. Die Schmerzreduzierung war während der gesamten Studie gleichbleibend unterhalb des Ausgangswertes und begleitet von einer signifikanten Abnahme des Gebrauchs von Analgetika. Im Vergleich zu Placebo war die Verschlechterung der Lebensqualität bei den mit Ibandronsäure behandelten Patienten signifikant geringer. Eine tabellarische Zusammenfassung dieser sekundären Wirksamkeitsergebnisse ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Sekundäre Wirksamkeitsergebnisse (Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen)

| | Placebo n=158 | Ibandronsäure 6 mg n=154 | p-Wert |
|--------------------------|------------------|--------------------------------|-----------|
| Knochenschmerzen* | 0,21 | -0,28 | $p<0,001$ |
| Gebrauch von Analgetika* | 0,90 | 0,51 | $p=0,083$ |
| Lebensqualität* | -45,4 | -10,3 | $p=0,004$ |

* Mittlere Veränderung vom Ausgangswert bis zur letzten Bewertung

Bei den mit Ibandronsäure behandelten Patienten zeigte sich ein deutlicher Abfall von Urinmarkern der Knochenresorption (Pyridinolin und Deoxypyridinolin), der im Vergleich zur Behandlung mit Placebo statistisch signifikant war.

In einer Studie wurde bei 130 Patienten mit metastasiertem Brustkrebs die Sicherheit von Ibandronsäure bei einer 1-stündigen Infusion mit der Sicherheit einer Infusion über 15 Minuten verglichen. Es wurde kein Unterschied bei den Indikatoren der Nierenfunktion beobachtet. Das Gesamtprofil der unerwünschten Ereignisse von Ibandronsäure stimmte nach der Infusion über 15 Minuten mit dem bekannten Sicherheitsprofil über längere Infusionszeiten überein. Auch wurden keine neuen Sicherheitsbelange in Bezug auf die Infusionsdauer von 15 Minuten identifiziert.

Eine Infusion über 15 Minuten ist bei Krebspatienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min nicht untersucht worden.

Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2)

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Infusion von 2, 4 und 6 mg Ibandronsäure über zwei Stunden zeigen sich die pharmakokinetischen Parameter dosisproportional.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Die Streubreite der beobachteten, scheinbaren Halbwertszeiten ist groß und abhängig von Dosis und Testempfindlichkeit, doch liegt die scheinbare terminale Halbwertszeit im Allgemeinen im Bereich von 10 - 60 Stunden. Jedoch fallen die frühen Plasmaspiegel schnell ab; sie erreichen 10 % der Höchstwerte innerhalb von 3 bzw. 8 Stunden nach intravenöser oder oraler Verabreichung. Patienten mit Knochenmetastasen zeigten bei intravenöser Verabreichung von Ibandronsäure in 4-wöchigen Abständen über eine Dauer von 48 Wochen keine systemische Akkumulation.

Die Gesamtclearance von Ibandronsäure ist mit Durchschnittswerten im Bereich von 84 – 160 ml/min niedrig. Die renale Clearance (etwa 60 ml/min bei gesunden postmenopausalen Frauen) beträgt 50 - 60 % der Gesamtkörperclearance und steht in Beziehung zur Kreatinin-Clearance. Die Differenz zwischen der scheinbaren Gesamt- und der renalen Clearance wird als Ausdruck der Aufnahme durch den Knochen angesehen.

Der Sekretionsweg scheint keine bekannten sauren oder basischen Transportsysteme einzuschließen, die an der Ausscheidung anderer Wirkstoffe beteiligt sind. Außerdem hemmt Ibandronsäure nicht die wesentlichen menschlichen P450-Isoenzyme in der Leber und induziert auch nicht das hepatische Cytochrom-P450-System bei Ratten.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Geschlecht

Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik von Ibandronsäure sind bei Männern und Frauen ähnlich.

Ethnische Zugehörigkeit

Es gibt keine Hinweise auf klinisch relevante interethnische Unterschiede zwischen Asiaten und Weißen bezüglich der Ibandronsäure-Disposition. Zu Patienten afrikanischer Abstammung sind nur wenige Daten verfügbar.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Exposition von Ibandronsäure bei Patienten mit Niereninsuffizienz verschiedenen Grades und der Kreatinin-Clearance (CL_{Cr}). Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (geschätzter durchschnittlicher CL_{Cr} = 21,2 ml/min), war die dosisangepasste mittlere AUC_{0-24h} im Vergleich zu gesunden Probanden um 110 % erhöht. In der klinisch-pharmakologischen Studie WP18551 stieg nach einer intravenös verabreichten Einzeldosis von 6 mg (15-minütige Infusion) die mittlere AUC₀₋₂₄ bei Patienten mit leichter (mittlere geschätzte CL_{Cr} = 68,1 ml/min) und mäßiger (mittlere geschätzte CL_{Cr} = 41,2 ml/min) Niereninsuffizienz um 14 % bzw.

86 % an, im Vergleich zu gesunden Probanden (mittlere geschätzte CL_{Cr} = 120 ml/min). Die mittlere C_{max} war bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz nicht erhöht aber jedoch bei 12 % der Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (CL_{Cr} ≥ 50 und < 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (CL_{Cr} ≥ 30 und < 50 ml/min) oder schwerer Niereninsuffizienz (CL_{Cr} < 30 ml/min), die zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen behandelt werden, wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2)

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

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.2)

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

Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.1)

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Mutagenität/Karzinogenität:

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

Reproduktionstoxizität:

Bei intravenös behandelten Ratten und Kaninchen gab es keine Hinweise auf eine direkte fötale Toxizität oder teratogene Wirkung von Ibandronsäure. In Reproduktionsstudien mit oral behandelten Ratten bestanden die Auswirkungen auf die Fertilität bei Dosierungen von 1 mg/kg/Tag und mehr in erhöhten Präimplantationsverlusten. In Reproduktionsstudien mit intravenös behandelten Ratten verringerte Ibandronsäure bei Dosierungen von 0,3 und 1 mg/kg/Tag die Spermienzahl und verringerte bei Männchen die Fertilität bei 1 mg/kg/Tag und bei Weibchen bei 1,2 mg/kg/Tag. Die unerwünschten Wirkungen von Ibandronsäure in Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten waren diejenigen, die bei der Substanzklasse der Bisphosphonate zu erwarten waren. Zu ihnen zählen eine verringerte Anzahl der Nidationsstellen, eine Beeinträchtigung der natürlichen Geburt (Dystokie), eine Zunahme viszeraler Variationen (Nierenbecken-Harnleiter-Syndrom) sowie Zahnanomalien bei den F1-Nachkommen von Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Essigsäure (99 %)
Natriumacetat

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Um mögliche Unverträglichkeiten auszuschließen, sollte Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nur mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung oder 5%iger Glucoselösung verdünnt werden.

Iasibon darf nicht mit Calcium-haltigen Lösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Nach Verdünnung: 24 Stunden

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind vor der Verdünnung keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

Nach Verdünnung: Bei 2 °C – 8 °C lagern (im Kühlschrank).

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit nach Anbruch und die Lagerungsbedingungen vor Gebrauch im Verantwortungsbereich des Anwenders und betragen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, außer die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Iasibon 2 mg ist in einer Packung mit 1 Ampulle erhältlich (4-ml-Ampulle aus Glas, Klasse I).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini Attiki, 15351
Griechenland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/659/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Januar 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. September 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iasibon 6 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit 6 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 6 mg Ibandronsäure (als 6,75 mg Ibandronsäure, Mononatriumsalz 1 H₂O).

Sonstige Bestandteile:

Natrium (weniger als 1 mmol pro Dosis).

Jede Durchstechflasche enthält 0,90054 mmol Natrium (als Natriumchlorid und Natriumacetat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Iasibon wird bei Erwachsenen angewendet zur

- Prävention skelettbezogener Ereignisse (pathologische Frakturen, Knochenkomplikationen, die eine Radiotherapie oder einen chirurgischen Eingriff erfordern) bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen.
- Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie mit oder ohne Metastasen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen

Die empfohlene Dosis zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen beträgt 6 mg intravenös in Abständen von 3 - 4 Wochen. Die Dosis sollte über mindestens 15 Minuten infundiert werden.

Eine kürzere Infusionszeit (d.h. 15 Minuten) sollte nur bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Niereninsuffizienz angewendet werden. Es liegen keine Daten vor, welche die Anwendung einer kürzeren Infusionszeit bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min beschreiben. Der verschreibende Arzt sollte bei dieser Patientengruppe die Empfehlungen zu Dosierung und Verabreichung im Abschnitt *Patienten mit Niereninsuffizienz* (siehe Abschnitt 4.2) beachten.

Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie

Vor der Behandlung mit Iasibon sollte bei den Patienten ein angemessener Flüssigkeitsausgleich (Rehydratation) mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung vorgenommen werden. Bei der Dosierung

sollte der Schweregrad der Hyperkalzämie und die Art des Tumors berücksichtigt werden. Im Allgemeinen benötigen Patienten mit osteolytischen Knochenmetastasen geringere Dosen als Patienten mit humoraler Hyperkalzämie. Bei den meisten Patienten mit schwerer Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serum-calciumspiegel* ≥ 3 mmol/l oder ≥ 12 mg/dl) ist eine Einmaldosis von 4 mg ausreichend. Bei Patienten mit mäßiggradiger Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serum-calciumspiegel < 3 mmol/l oder < 12 mg/dl) ist eine Dosis von 2 mg wirksam. Die höchste in klinischen Studien eingesetzte Dosis betrug 6 mg; diese Dosis führt jedoch zu keiner weiteren Wirkungssteigerung.

* Hinweis: Der Albumin-korrigierte Serum-calciumspiegel berechnet sich wie folgt:

$$\text{Albumin-korrigierter Serum-calciumspiegel (mmol/l)} = \text{Serum-calcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{Albumin (g/l)}] + 0,8$$

oder

$$\text{Albumin-korrigierter Serum-calciumspiegel (mg/dl)} = \text{Serum-calcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{Albumin (g/dl)}]$$

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

In den meisten Fällen kann ein erhöhter Serum-calciumspiegel innerhalb von 7 Tagen in den Normbereich gesenkt werden. Die mediane Dauer bis zum Rezidiv (Wiederanstieg des Albumin-korrigierten Serum-calciumspiegels über 3 mmol/l) betrug bei einer Dosis von 2 mg bzw. 4 mg 18 – 19 Tage. Bei einer Dosis von 6 mg betrug die mediane Dauer bis zum Rezidiv 26 Tage.

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

Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung soll als intravenöse Infusion über 2 Stunden verabreicht werden.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ($\text{CLcr} \geq 50$ und < 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz ($\text{CLcr} \geq 30$ und < 50 ml/min) oder schwerer Niereninsuffizienz ($\text{CLcr} < 30$ ml/min), die zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen behandelt werden, sollten folgende Dosierungsempfehlungen befolgt werden (siehe Abschnitt 5.2):

| Kreatinin-Clearance (ml/min) | Dosierung | Infusionsvolumen¹ und Dauer² |
|---|--|---|
| ≥ 50 $\text{CLcr} < 80$ | 6 mg (6 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | 100 ml über 15 Minuten |
| ≥ 30 $\text{CLcr} < 50$ | 4 mg (4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | 500 ml über 1 Stunde |
| < 30 | 2 mg (2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | 500 ml über 1 Stunde |

¹ 0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung

² Verabreichung alle 3 bis 4 Wochen

Eine Infusion über 15 Minuten ist bei Krebspatienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min nicht untersucht worden.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Der Inhalt der Durchstechflasche muss folgendermaßen angewendet werden:

- Prävention skelettbezogener Ereignisse – Zugabe zu 100 ml isotonomer Natriumchloridlösung oder 100 ml 5%iger Glucoselösung und Infusion über mindestens 15 Minuten. Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung siehe auch Abschnitt Dosierung weiter oben.
- Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie – Zugabe zu 500 ml isotonomer Natriumchloridlösung oder 500 ml 5%iger Glucoselösung und Infusion über 2 Stunden.

Nur zum Einmalgebrauch. Es sollen nur klare Lösungen ohne Partikel verwendet werden. Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung soll als intravenöse Infusion verabreicht werden.

Es ist sorgfältig darauf zu achten, dass keine intraarterielle oder paravenöse Anwendung von Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erfolgt, da dies zu Gewebeschäden führen könnte.

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

Patienten mit Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels

Eine Hypokalzämie und andere Störungen des Knochen- sowie Mineralstoffwechsels sollten vor Beginn der Behandlung mit Iasibon bei Knochenmetastasen wirksam therapiert werden.

Eine ausreichende Zufuhr von Calcium und Vitamin D ist bei allen Patienten wichtig. Die Patienten sollten Calcium und/oder Vitamin D zusätzlich einnehmen, falls die tägliche Aufnahme mit der Nahrung unzureichend ist.

Anaphylaktische Reaktion/Schock

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

Wenn Iasibon intravenös verabreicht wird, müssen eine entsprechende medizinische Notfallausrüstung und Überwachungsmöglichkeiten zur direkten Anwendung bereitstehen. Wenn anaphylaktische oder andere schwere Überempfindlichkeits-/allergische Reaktionen auftreten, muss die Injektion umgehend abgebrochen und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden.

Kieferknochennekrosen

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die Ibandronsäure in onkologischen Indikationen erhielten, sehr selten über Kieferknochennekrosen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Der Beginn der Behandlung oder eines neuen Behandlungszyklus sollte bei Patienten mit nicht verheilten, offenen Weichteilläsionen im Mund verschoben werden.

Eine zahnärztliche Untersuchung mit präventiver Zahnbehandlung und eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung werden vor der Behandlung mit Ibandronsäure bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren empfohlen.

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

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

Während der Behandlung mit Iasibon 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 Iasibon 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 Iasibon ist in Betracht zu ziehen, bis der Zustand behoben ist und die dazu beitragenden Risikofaktoren, soweit möglich, begrenzt werden können.

Knochennekrose 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 Femurcondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leistenschmerzen oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie Fraktur in bildgebenden Verfahren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls untersucht werden. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie,

vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung, in Betracht gezogen werden.

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

Patienten mit Niereninsuffizienz

Klinische Studien haben keine Anzeichen einer Verschlechterung der Nierenfunktion bei einer Langzeittherapie mit Iasibon gezeigt. Trotzdem wird empfohlen, entsprechend der medizinischen Beurteilung des einzelnen Patienten, die Nierenfunktion sowie die Calcium-, Phosphat- und Magnesium-Serumspiegel bei mit Iasibon behandelten Patienten zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Leberinsuffizienz

Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden, da hierzu keine klinischen Erfahrungen vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit einem Risiko für Herzversagen muss eine Hyperhydratation vermieden werden.

Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber anderen Bisphosphonaten

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Vorsicht ist geboten, wenn Bisphosphonate gleichzeitig mit Aminoglykosiden verabreicht werden, da beide Substanzen zu einer Senkung des Serum-calciumspiegels über längere Zeiträume führen können. Es ist auch auf eine möglicherweise gleichzeitig bestehende Hypomagnesiämie zu achten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Ibandronsäure bei Schwangeren vor. Studien an Ratten haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb sollte Iasibon 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. Iasibon 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 Iasibon keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten berichteten Nebenwirkungen sind anaphylaktische Reaktion/Schock, atypische Femurfrakturen, Kieferknochennekrosen und entzündliche Augenerkrankungen (siehe Absatz „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.4).

Die Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie ist am häufigsten mit einem Anstieg der Körpertemperatur verbunden. Weniger häufig wird auch über einen Abfall der Serum-Calcium-Werte unter die Normalwerte (Hypokalzämie) berichtet. In den meisten Fällen ist keine spezielle Behandlung erforderlich und die Symptome bilden sich nach einigen Stunden oder Tagen von selbst wieder zurück.

Bei der Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen ist die Behandlung am häufigsten mit Asthenie assoziiert, gefolgt von einem Anstieg der Körpertemperatur und Kopfschmerzen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die in den Hauptstudien der Phase III aufgetretenen Nebenwirkungen (Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie: 311 Patienten wurden mit Iasibon 2 mg oder 4 mg behandelt; Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen: 152 Patienten wurden mit Ibandronsäure 6 mg behandelt) und die Nebenwirkungen aus Erfahrungen nach der Markteinführung.

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

Tabelle 1 Nebenwirkungen, die nach intravenöser Verabreichung von Iasibon berichtet wurden

| Systemorganklasse | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten | Nicht bekannt |
|--|-----------|--|--------|-------------|---------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Infektion | Zystitis, Vaginitis, orale Candidiase | | | |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | | Gutartiges Hautblastom | | | |
| Erkrankungen des | | Anämie, | | | |

| Systemorganklasse | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten | Nicht bekannt |
|---|---|--|------------------------------------|---|----------------------|
| Blutes und des Lymphsystems | | Dyskrasie des Blutes | | | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | Überempfindlichkeit†, Bronchospasmus†, Angioödem†, anaphylaktische Reaktion/Schock†** | Asthma-Exazerbation† |
| Endokrine Erkrankungen | Parathyroide Störung | | | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Hypokalzämie** | Hypophosphatämie | | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Schlafstörungen, Angst, labiler Gemütszustand | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen, Schwindel, Störung des Geschmacksempfindens (Geschmacksverfälschung) | Zerebrovasculäre Störung, Läsion der Nervenwurzel, Amnesie, Migräne, Neuralgie, Hypertonie, Hyperästhesie, zirkumorale Parästhesie, Parosmie | | | |
| Augenerkrankungen | Katarakt | | Entzündliche Augenerkrankungen †** | | |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | Taubheit | | | |
| Herzkrankungen | Schenkelblock | Myokardischämie, kardiovaskuläre Störung, Herzrasen | | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Pharyngitis | Lungenödem, Stridor | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie, Abdominal- | Gastroenteritis, Gastritis, Mundulkus, Dysphagie, | | | |

| Systemorganklasse | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten | Nicht bekannt |
|---|---|---|---|--|---------------|
| | schmerzen, Zahnerkrankungen | Cheilitis | | | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | Cholelithiasis | | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Hauterkrankung, Ecchymosis | Hautausschlag, Haarausfall | | Stevens-Johnson-Syndrom†, Erythema multiforme †, Dermatitis bullosa † | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Osteoarthritis, Myalgie, Arthralgie, Gelenkerkrankungen, Knochenschmerzen | | Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen† | Kieferknochennekrosen †**, Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate) † | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Harnstauung, Nierenzyste | | | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | Beckenschmerzen | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Pyrexie, Grippe-ähnliche Erkrankung**, peripheres Ödem, Asthenie, Durst | Hypothermie | | | |
| Untersuchungen | Erhöhte γ -GT- oder Kreatinin-Werte | Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut, Gewichtsverlust | | | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | Verletzung, Schmerzen an der Injektionsstelle | | | |

** Weitere Informationen siehe unten

† Nach der Markteinführung beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypokalzämie

Eine verminderte Calciumausscheidung im Urin kann mit einer nicht behandlungsbedürftigen Abnahme der Serumphosphatspiegel einhergehen. Der Serumcalciumspiegel kann auf hypokalzämische Werte abfallen.

Grippe-ähnliche Erkrankung

Ein grippeähnliches Syndrom mit Fieber, Schüttelfrost, Knochenschmerzen und/oder muskelkaterähnlichen Schmerzen ist aufgetreten. In den meisten Fällen war keine spezielle Behandlung erforderlich und die Symptome klangen nach einigen Stunden/ Tagen ab.

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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bislang liegen keine Erfahrungen zu akuten Vergiftungen mit Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor. Da sich in präklinischen Untersuchungen nach Gabe hoher Dosen sowohl die Niere als auch die Leber als Zielorgane der Toxizität erwiesen haben, sollte die Nieren- und Leberfunktion überwacht werden. Eine klinisch bedeutsame Hypokalzämie sollte durch intravenöse Gabe von Calciumgluconat korrigiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate, ATC-Code: M05BA06

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

In vivo verhindert Ibandronsäure die experimentell erzeugte Knochenzerstörung, die durch den Ausfall der Gonadenfunktion, durch Retinoide, Tumore oder Tumorextrakte verursacht wird. Die Hemmung

der endogenen Knochenresorption wurde ebenfalls durch Kinetik-Studien mit ⁴⁵Ca und durch die Freisetzung von zuvor in das Skelett eingebautem, radioaktiv markiertem Tetracyclin gezeigt.

In Dosen, die deutlich über den pharmakologisch wirksamen Dosen lagen, hatte Ibandronsäure keinerlei Einfluss auf die Knochenmineralisation.

Die Knochenresorption infolge einer bösartigen Erkrankung ist als übermäßige Knochenresorption gekennzeichnet, die nicht durch entsprechende Knochenbildung ausgeglichen wird. Ibandronsäure hemmt selektiv die Osteoklastenaktivität und reduziert somit die Knochenresorption, was zur Reduzierung von skelettalen Komplikationen der malignen Krankheit führt.

Klinische Studien zur Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie

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

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

| Ibandronsäure Dosis | % der Patienten mit Ansprechen | 90 % Konfidenzintervall |
|---------------------|--------------------------------|-------------------------|
| 2 mg | 54 | 44-63 |
| 4 mg | 76 | 62-86 |
| 6 mg | 78 | 64-88 |

Bei diesen Patienten und Dosen betrug die mediane Dauer bis zum Erreichen normocalcämischer Werte 4 bis 7 Tage. Die mediane Dauer bis zum Rezidiv (Wiederaufstieg Albumin-korrigierter Serum-calciumwerte über 3,0 mmol/l) betrug 18 bis 26 Tage.

Klinische Studien zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen

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

Die Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen mit Isabion 6 mg intravenös verabreicht, wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie über 96 Wochen bewertet. Patientinnen mit Brustkrebs und radiologisch bestätigten Knochenmetastasen erhielten randomisiert Placebo (158 Patienten) oder Isabion 6 mg (154 Patienten). Die Ergebnisse dieser Studie sind nachfolgend zusammengefasst.

Primäre Endpunkte zur Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt der Studie war die Skeletal Morbidity Period Rate (SMPR). Dies war ein zusammengefasster Endpunkt, der folgende skelettbezogenen Ereignisse (Skeletal Related Events, SREs) als Subkomponenten aufwies:

- Bestrahlungstherapie der Knochen zur Behandlung von Frakturen/drohenden Frakturen
- Knochenoperation zur Behandlung von Frakturen
- vertebrale Frakturen
- nicht vertebrale Frakturen.

Die SMPR-Analyse war zeitangepasst und berücksichtigte, dass ein oder mehrere Ereignisse, die innerhalb einer 12-wöchigen Periode auftraten, möglicherweise in einem Zusammenhang stehen könnten. Mehrfach auftretende Ereignisse wurden deshalb zum Zweck der Analyse nur einmal gezählt. Daten aus dieser Studie zeigten einen signifikanten Vorteil von Isabion 6 mg intravenös gegenüber Placebo in der Abnahme der SREs, ermittelt durch die zeitangepasste SMPR ($p = 0,004$). Ebenso war die Anzahl der SREs mit Isabion 6 mg signifikant reduziert und es gab eine 40%ige Abnahme des Risikos gegenüber Placebo (relatives Risiko 0,6; $p = 0,003$). Die Ergebnisse der Wirksamkeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 Wirksamkeitsergebnisse (Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen)

| | Alle skelettalen Ereignisse (SREs) | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------|
| | Placebo n=158 | Ibandronsäure 6 mg | p-Wert |
| SMPR (pro Patient/Jahr) | 1,48 | 1,19 | $p=0,004$ |
| Anzahl der Ereignisse (pro Patient) | 3,64 | 2,65 | $p=0,025$ |
| Relatives Risiko für SREs | - | 0,60 | $p=0,003$ |

Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit

Eine statistisch signifikante Verbesserung der Knochenschmerzbewertung wurde für Ibandronsäure 6 mg intravenös im Vergleich zu Placebo gezeigt. Die Schmerzreduzierung war während der gesamten Studie gleichbleibend unterhalb des Ausgangswertes und begleitet von einer signifikanten Abnahme des Gebrauchs von Analgetika. Im Vergleich zu Placebo war die Verschlechterung der Lebensqualität bei den mit Ibandronsäure behandelten Patienten signifikant geringer. Eine tabellarische Zusammenfassung dieser sekundären Wirksamkeitsergebnisse ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Sekundäre Wirksamkeitsergebnisse (Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen)

| | Placebo n=158 | Ibandronsäure 6 mg n=154 | p-Wert |
|--------------------------|------------------|--------------------------------|-----------|
| Knochenschmerzen* | 0,21 | -0,28 | $p<0,001$ |
| Gebrauch von Analgetika* | 0,90 | 0,51 | $p=0,083$ |
| Lebensqualität* | -45,4 | -10,3 | $p=0,004$ |

* Mittlere Veränderung vom Ausgangswert bis zur letzten Bewertung

Bei den mit Ibandronsäure behandelten Patienten zeigte sich ein deutlicher Abfall von Urinmarkern der Knochenresorption (Pyridinolin und Deoxypyridinolin), der im Vergleich zur Behandlung mit Placebo statistisch signifikant war.

In einer Studie wurde bei 130 Patienten mit metastasiertem Brustkrebs die Sicherheit von Ibandronsäure bei einer 1-stündigen Infusion mit der Sicherheit einer Infusion über 15 Minuten verglichen. Es wurde kein Unterschied bei den Indikatoren der Nierenfunktion beobachtet. Das Gesamtprofil der unerwünschten Ereignisse von Ibandronsäure stimmte nach der Infusion über 15 Minuten mit dem bekannten Sicherheitsprofil über längere Infusionszeiten überein. Auch wurden keine neuen Sicherheitsbelange in Bezug auf die Infusionsdauer von 15 Minuten identifiziert.

Eine Infusion über 15 Minuten ist bei Krebspatienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min nicht untersucht worden.

Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2)

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Infusion von 2, 4 und 6 mg Ibandronsäure über zwei Stunden zeigen sich die pharmakokinetischen Parameter dosisproportional.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Die Streubreite der beobachteten, scheinbaren Halbwertszeiten ist groß und abhängig von Dosis und Testempfindlichkeit, doch liegt die scheinbare terminale Halbwertszeit im Allgemeinen im Bereich von 10 - 60 Stunden. Jedoch fallen die frühen Plasmaspiegel schnell ab; sie erreichen 10 % der Höchstwerte innerhalb von 3 bzw. 8 Stunden nach intravenöser oder oraler Verabreichung. Patienten mit Knochenmetastasen zeigten bei intravenöser Verabreichung von Ibandronsäure in 4-wöchigen Abständen über eine Dauer von 48 Wochen keine systemische Akkumulation.

Die Gesamtclearance von Ibandronsäure ist mit Durchschnittswerten im Bereich von 84 – 160 ml/min niedrig. Die renale Clearance (etwa 60 ml/min bei gesunden postmenopausalen Frauen) beträgt 50 - 60 % der Gesamtkörperclearance und steht in Beziehung zur Kreatinin-Clearance. Die Differenz zwischen der scheinbaren Gesamt- und der renalen Clearance wird als Ausdruck der Aufnahme durch den Knochen angesehen.

Der Sekretionsweg scheint keine bekannten sauren oder basischen Transportsysteme einzuschließen, die an der Ausscheidung anderer Wirkstoffe beteiligt sind. Außerdem hemmt Ibandronsäure nicht die wesentlichen menschlichen P450-Isoenzyme in der Leber und induziert auch nicht das hepatische Cytochrom-P450-System bei Ratten.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Geschlecht

Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik von Ibandronsäure sind bei Männern und Frauen ähnlich.

Ethnische Zugehörigkeit

Es gibt keine Hinweise auf klinisch relevante interethnische Unterschiede zwischen Asiaten und Weißen bezüglich der Ibandronsäure-Disposition. Zu Patienten afrikanischer Abstammung sind nur wenige Daten verfügbar.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Exposition von Ibandronsäure bei Patienten mit Niereninsuffizienz verschiedenen Grades und der Kreatinin-Clearance (CL_{Cr}). Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (geschätzter durchschnittlicher CL_{Cr} = 21,2 ml/min), war die dosisangepasste mittlere AUC_{0-24h} im Vergleich zu gesunden Probanden um 110 % erhöht. In der klinisch-pharmakologischen Studie WP18551 stieg nach einer intravenös verabreichten Einzeldosis von 6 mg (15-minütige Infusion) die mittlere AUC₀₋₂₄ bei Patienten mit leichter (mittlere geschätzte CL_{Cr} = 68,1 ml/min) und mäßiger (mittlere geschätzte CL_{Cr} = 41,2 ml/min) Niereninsuffizienz um 14 % bzw.

86 % an, im Vergleich zu gesunden Probanden (mittlere geschätzte CL_{Cr} = 120 ml/min). Die mittlere C_{max} war bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz nicht erhöht aber jedoch bei 12 % der Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (CL_{Cr} ≥ 50 und < 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (CL_{Cr} ≥ 30 und < 50 ml/min) oder schwerer Niereninsuffizienz (CL_{Cr} < 30 ml/min), die zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen behandelt werden, wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2)

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

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.2)

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

Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.1)

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Mutagenität/Karzinogenität:

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

Reproduktionstoxizität:

Bei intravenös behandelten Ratten und Kaninchen gab es keine Hinweise auf eine direkte fötale Toxizität oder teratogene Wirkung von Ibandronsäure. In Reproduktionsstudien mit oral behandelten Ratten bestanden die Auswirkungen auf die Fertilität bei Dosierungen von 1 mg/kg/Tag und mehr in erhöhten Präimplantationsverlusten. In Reproduktionsstudien mit intravenös behandelten Ratten verringerte Ibandronsäure bei Dosierungen von 0,3 und 1 mg/kg/Tag die Spermienzahl und verringerte bei Männchen die Fertilität bei 1 mg/kg/Tag und bei Weibchen bei 1,2 mg/kg/Tag. Die unerwünschten Wirkungen von Ibandronsäure in Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten waren diejenigen, die bei der Substanzklasse der Bisphosphonate zu erwarten waren. Zu ihnen zählen eine verringerte Anzahl der Nidationsstellen, eine Beeinträchtigung der natürlichen Geburt (Dystokie), eine Zunahme viszeraler Variationen (Nierenbecken-Harnleiter-Syndrom) sowie Zahnanomalien bei den F1-Nachkommen von Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Essigsäure (99 %)
Natriumacetat

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Um mögliche Unverträglichkeiten auszuschließen, sollte Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nur mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung oder 5%iger Glucoselösung verdünnt werden.

Iasibon darf nicht mit Calcium-haltigen Lösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Nach Verdünnung: 24 Stunden

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind vor der Verdünnung keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

Nach Verdünnung: Bei 2 °C – 8 °C lagern (im Kühlschrank).

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit nach Anbruch und die Lagerungsbedingungen vor Gebrauch im Verantwortungsbereich des Anwenders und betragen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, außer die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Iasibon 6 mg ist in Packungen mit 1, 5 und 10 Durchstechflaschen erhältlich (9-ml-Durchstechflasche aus Glas, Klasse I, mit Bromobutyl-Gummistopfen).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini Attiki, 15351
Griechenland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/659/005
EU/1/10/659/006
EU/1/10/659/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Januar 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. September 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iasibon 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 50 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H₂O).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält 0.86 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine 50 mg Filmtablette täglich.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz, (CL_{Cr} ≥ 50 und < 80 ml/min).

Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (CL_{Cr} ≥ 30 und < 50 ml/min) wird eine Dosisanpassung auf eine 50 mg Filmtablette jeden zweiten Tag empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CL_{Cr} < 30 ml/min) beträgt die empfohlene Dosis eine 50 mg Filmtablette einmal wöchentlich. Siehe oben genannte Dosierungsanleitung.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2)..

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Iasibon Tabletten dürfen nur nach einer nächtlichen Nüchternperiode (von mindestens 6 Stunden) und vor der ersten Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme des Tages eingenommen werden. Ebenso sollen vor der Einnahme der Iasibon Tabletten andere Arzneimittel und Ergänzungsstoffe (einschließlich Calcium) vermieden werden. Nach Einnahme der Tablette sollte noch mindestens 30 Minuten nüchtern geblieben werden. Wasser darf zu jeder Zeit während der laufenden Behandlung mit Iasibon getrunken werden (siehe Abschnitt 4.5). Wasser mit einer hohen Calciumkonzentration darf nicht verwendet werden. Falls es Bedenken bezüglich eines potenziell hohen Calciumgehalts im Leitungswasser gibt (hartes Wasser), wird empfohlen, Flaschenwasser mit einem geringen Anteil an Mineralstoffen zu verwenden.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels

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

Gastrointestinale Irritation

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

Unerwünschte Ereignisse wie Ösophagitis, ösophageale Ulzerationen und ösophageale Erosionen, die in manchen Fällen schwer verliefen und einen Krankenhausaufenthalt nötig machten, selten mit Blutungen oder gefolgt von ösophagealer Stenose oder Perforation, wurden bei Patienten berichtet, die mit oralen Bisphosphonaten behandelt wurden. Das Risiko von schweren ösophagealen unerwünschten Ereignissen scheint größer zu sein bei Patienten, die die Dosierungsanweisung nicht einhalten und/oder weiter orale Bisphosphonate einnehmen, nachdem sie Symptome entwickelt haben,

die auf eine ösophageale Reizung hindeuten. Patienten sollten die Hinweise zur Dosierung besonders beachten und in der Lage sein, diese zu befolgen (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Acetylsalicylsäure und NSARs

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

Kieferknochennekrosen

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die Ibandronsäure in onkologischen Indikationen erhielten, sehr selten über Kieferknochennekrosen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Der Beginn der Behandlung oder eines neuen Behandlungszyklus sollte bei Patienten mit nicht verheilten, offenen Weichteilläsionen im Mund verschoben werden.

Eine zahnärztliche Untersuchung mit präventiver Zahnbehandlung und eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung werden vor der Behandlung mit Ibandronsäure bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren empfohlen.

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

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

Während der Behandlung mit Iasibon 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 Iasibon 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 Iasibon ist in Betracht zu ziehen, bis der Zustand behoben ist und die dazu beitragenden Risikofaktoren, soweit möglich, begrenzt werden können.

Knochennekrose des äußeren Gehörgangs

Bei der Anwendung von Bisphosphonaten wurde über Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs berichtet, und zwar hauptsächlich im Zusammenhang mit Langzeitbehandlungen. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Knochennekrose des äußeren Gehörgangs zählen die Anwendung von Steroiden und chemotherapeutischen Behandlungen und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Knochennekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei

Patienten, die Bisphosphonate erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohreninfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

Atypische Femurfrakturen

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

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

Nierenfunktion

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

Seltene hereditäre Probleme

Iasibon Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber anderen Bisphosphonaten

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

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

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

Arzneimittelwechselwirkungen

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

H₂-Antagonisten oder andere Arzneimittel, die zum Anstieg des pH-Wertes führen

Bei männlichen Probanden sowie bei postmenopausalen Frauen verursachte die intravenöse Gabe von Ranitidin eine Zunahme der Bioverfügbarkeit von Ibandronsäure um etwa 20 % (was innerhalb des normalen Schwankungsbereichs der Bioverfügbarkeit von Ibandronsäure liegt), wahrscheinlich ein Ergebnis der reduzierten Magensäure. Jedoch ist eine Dosierungsanpassung von Iasibon bei gleichzeitiger Gabe von H₂-Antagonisten oder anderen Arzneimitteln, die zum Anstieg des pH-Wertes der Magensäure führen, nicht erforderlich.

Acetylsalicylsäure und NSARs

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

Aminoglykoside

Vorsicht ist geboten, wenn Bisphosphonate gleichzeitig mit Aminoglykosiden gegeben werden, da beide Substanzen zu einer Senkung des Serumcalciumspiegels über längere Zeiträume führen können. Es ist auch auf eine möglicherweise gleichzeitig bestehende Hypomagnesiämie zu achten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Ibandronsäure bei Schwangeren vor. Studien an Ratten haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb sollte Iasibon 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. Iasibon sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

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

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

Auf Grundlage des pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Profils und berichteten Nebenwirkungen wird erwartet, dass Iasibon keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die in den Hauptstudien der Phase III aufgetretenen Nebenwirkungen (Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und

Knochenmetastasen: 286 Patienten wurden mit Iasibon 50 mg zum Einnehmen behandelt) und die Nebenwirkungen aus Erfahrungen nach der Markteinführung.

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

Tabelle 1 Nebenwirkungen, die nach oraler Gabe von Iasibon berichtet wurden

| Systemorgan- klasse | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten | Nicht bekannt |
|--|--|--|------------------------|---|--------------------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | Anämie | | | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | Überempfind- lichkeit†, Bronchospas- mus†, Angioödem†, Anaphylaktisch e Reaktion/ Schock†* | Asthma- Exazerbation† |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstö- rungen | Hypokalzämi e** | | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Parästhesie, Störung des Geschmacks- empfindens (Geschmacks - verfälschung) | | | |
| Augenerkran- kungen | | | Augenentzündun g†** | | |
| Erkrankungen des Gastrointestina l-trakts | Ösophagitis, Abdominal- schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit | Blutungen, Zwölffinger- darmgeschw ü-re, Gastritis, Dysphagie, Mundrocken -heit | | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellg ewebes | | Pruritus | | Stevens- Johnson- Syndrom†, Erythema multiforme †, Dermatitis bullosa † | |

| | | | | | |
|--|----------|---|--|---|--|
| Skelettmuskula- -tur-, Bindegewebs- und Knochenerkra- n-kungen | | | Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen† | Kieferknochen- nekrosen†**, Knochennekros e des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklas se der Bisphosphonate) † | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Azotämie (Urämie) | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichung sort | Asthenie | Brustschmer- zen, Grippe- ähnliche Erkrankung, Unwohlsein, Schmerzen | | | |
| Untersuchunge n | | Erhöhte Parathormon -Spiegel im Blut | | | |

** Weitere Informationen siehe unten

† Nach der Markteinführung beobachtet

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypokalzämie

Eine verminderte Calciumausscheidung im Urin kann mit einer nicht behandlungsbedürftigen Abnahme der Serumphosphatspiegel einhergehen. Der Serumcalciumspiegel kann auf hypokalzämische Werte abfallen.

Kieferknochennekrosen

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

Entzündliche Augenerkrankungen

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

Anaphylaktische Reaktion/Schock

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate, ATC-Code: M05BA06

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

In vivo verhindert Ibandronsäure die experimentell erzeugte Knochenzerstörung, die durch den Ausfall der Gonadenfunktion, durch Retinoide, Tumore oder Tumorextrakte verursacht wird. Die Hemmung der endogenen Knochenresorption wurde ebenfalls durch Kinetik-Studien mit ⁴⁵Ca und durch die Freisetzung von zuvor in das Skelett eingebautem, radioaktiv markiertem Tetracyclin gezeigt.

In Dosen, die deutlich über den pharmakologisch wirksamen Dosen lagen, hatte Ibandronsäure keinerlei Einfluss auf die Knochenmineralisation.

Die Knochenresorption infolge einer bösartigen Erkrankung ist als übermäßige Knochenresorption gekennzeichnet, die nicht durch entsprechende Knochenbildung ausgeglichen wird. Ibandronsäure hemmt selektiv die Osteoklastenaktivität und reduziert somit die Knochenresorption, was zur Reduzierung von skelettalen Komplikationen der malignen Krankheit führt.

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

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

Primäre Endpunkte zur Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt der Studie war die Skeletal Morbidity Period Rate (SMPR). Dies war ein zusammengefasster Endpunkt, der folgende skelettbezogenen Ereignisse (Skeletal Related Events, SREs) als Subkomponenten aufwies:

- Bestrahlungstherapie der Knochen zur Behandlung von Frakturen/drohenden Frakturen
- Knochenoperation zur Behandlung von Frakturen
- vertebrale Frakturen
- nicht vertebrale Frakturen

Die SMPR-Analyse war zeitangepasst und berücksichtigte, dass ein oder mehrere Ereignisse, die innerhalb einer 12-wöchigen Periode auftraten, möglicherweise in einem Zusammenhang stehen

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

Tabelle 2 Wirksamkeitsergebnisse (Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen)

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

Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit

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

Tabelle 3 Sekundäre Wirksamkeitsergebnisse (Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen)

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

* Mittlere Veränderung vom Ausgangswert bis zur letzten Bewertung

** Mediane Veränderung vom Ausgangswert bis zur letzten Bewertung

Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2)

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Die Gesamtklearance von Ibandronsäure ist mit Durchschnittswerten im Bereich von 84 – 160 ml/min niedrig. Die renale Clearance (etwa 60 ml/min bei gesunden postmenopausalen Frauen) beträgt 50 - 60 % der Gesamtkörperclearance und steht in Beziehung zur Kreatinin-Clearance. Die Differenz zwischen der scheinbaren Gesamt- und der renalen Clearance wird als Ausdruck der Aufnahme durch den Knochen angesehen.

Der Sekretionsweg scheint keine bekannten sauren oder basischen Transportsysteme einzuschließen, die an der Ausscheidung anderer Wirkstoffe beteiligt sind. Außerdem hemmt Ibandronsäure nicht die wesentlichen menschlichen P450-Isoenzyme in der Leber und induziert auch nicht das hepatische Cytochrom-P450-System bei Ratten.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Geschlecht

Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik von Ibandronsäure sind bei Männern und Frauen ähnlich.

Ethnische Zugehörigkeit

Es gibt keine Hinweise auf klinisch relevante interethnische Unterschiede zwischen Asiaten und Weißen bezüglich der Ibandronsäure-Disposition. Zu Patienten afrikanischer Abstammung sind nur wenige Daten verfügbar.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Exposition von Ibandronsäure bei Patienten mit Niereninsuffizienz verschiedenen Grades und der Kreatinin-Clearance (CLcr). Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CLcr \leq 30 ml/min), die über 21 Tage täglich 10 mg Ibandronsäure oral erhielten, zeigten 2- bis 3-fach höhere Plasmakonzentrationen als Patienten mit normaler Nierenfunktion (CLcr \geq 80 ml/min). Die Gesamtclearance der Ibandronsäure war bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz auf 44 ml/min reduziert im Vergleich zu 129 ml/min bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (CLcr \geq 50 und $<$ 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (CLcr \geq 30 und $<$ 50 ml/min) oder schwerer Niereninsuffizienz (CLcr $<$ 30 ml/min) wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2)

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

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.2)

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

Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.1)

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Mutagenität/Karzinogenität:

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

Reproduktionstoxizität:

Bei intravenös oder oral behandelten Ratten und Kaninchen gab es keine Hinweise auf eine direkte fötale Toxizität oder teratogene Wirkung von Ibandronsäure. In Reproduktionsstudien mit oral behandelten Ratten bestanden die Auswirkungen auf die Fertilität bei Dosierungen von 1 mg/kg/Tag und mehr in erhöhten Präimplantationsverlusten. In Reproduktionsstudien mit intravenös behandelten Ratten verringerte Ibandronsäure bei Dosierungen von 0,3 und 1 mg/kg/Tag die Spermienzahl und verringerte bei Männchen die Fertilität bei 1 mg/kg/Tag und bei Weibchen bei 1,2 mg/kg/Tag. Die unerwünschten Wirkungen von Ibandronsäure in Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten waren diejenigen, die bei der Substanzklasse der Bisphosphonate zu erwarten waren. Zu ihnen zählen eine verringerte Anzahl der Nidationsstellen, eine Beeinträchtigung der natürlichen Geburt (Dystokie), eine Zunahme viszeraler Variationen (Nierenbecken-Harnleitersyndrom) sowie Zahnanomalien bei den F1-Nachkommen von Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Povidon
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Glyceroldibehenat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenüberzug:

Lactose-Monohydrat
Macrogol 4000
Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Iasibon 50 mg Filmtabletten sind in Blisterpackungen aus Polyamid/Al/PVC-Aluminium-Folie mit 3, 6, 9, 28 oder 84 Tabletten verpackt in einer Faltschachtel erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Die Freisetzung von Arzneimitteln in die Umwelt sollte so gering wie möglich gehalten werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini Attiki, 15351
Griechenland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/659/001
EU/1/10/659/002
EU/1/10/659/008
EU/1/10/659/009
EU/1/10/659/0010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Januar 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. September 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Griechenland

Filmtablette

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Griechenland

Und

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes, Street block 5
69300 Sapes, Prefecture of Rodopi
Griechenland

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, die für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich sind, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten

und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iasibon 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ibandronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Ampulle mit 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H₂O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Essigsäure (99%), Natriumacetat und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Ampulle

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Intravenöse Anwendung, zur Infusion nach Verdünnung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Für dieses Arzneimittel sind vor der Verdünnung keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nach Verdünnung ist die Infusionslösung 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C (im Kühlschrank) stabil

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki
Griechenland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/659/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Iasibon 1 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Ampulle

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Iasibon 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ibandronsäure
I.V. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iasibon 2 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ibandronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Ampulle mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 2 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H₂O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumacetat, Natriumchlorid, Essigsäure und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Ampulle

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Intravenöse Anwendung, zur Infusion nach Verdünnung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Für dieses Arzneimittel sind vor der Verdünnung keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nach Verdünnung ist die Infusionslösung 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C stabil (im Kühlschrank)

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki
Griechenland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/659/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Iasibon 2 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Ampulle

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Iasibon 2 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ibandronsäure
I.V. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iasibon 6 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ibandronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit 6 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 6 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H₂O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Essigsäure (99%), Natriumacetat und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche
5 Durchstechflaschen
10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Intravenöse Anwendung, zur Infusion nach Verdünnung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Für dieses Arzneimittel sind vor der Verdünnung keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nach Verdünnung ist die Infusionslösung 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C (im Kühlschrank) stabil

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki
Griechenland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/659/005
EU/1/10/659/006
EU/1/10/659/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Iasibon 6 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Iasibon 6 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ibandronsäure
I.V. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iasibon 50 mg Filmtabletten
Ibandronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 50 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H₂O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Die Tabletten enthalten außerdem Lactose-.. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
3 Filmtabletten
6 Filmtabletten
9 Filmtabletten
28 Filmtabletten
84 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Tabletten nicht lutschen, kauen oder zerkleinern.
Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki
Griechenland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/659/001
EU/1/10/659/002
EU/1/10/659/008
EU/1/10/659/009
EU/1/10/659/0010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Iasibon 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Folie der Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iasibon 50 mg Filmtabletten
Ibandronsäure

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmathen S.A.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Iasibon 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Ibandronsäure

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Iasibon und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Iasibon beachten?
3. Wie ist Iasibon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Iasibon aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Iasibon und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von Iasibon ist Ibandronsäure. Ibandronsäure gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Bisphosphonate genannt werden.

Iasibon wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet und wird Ihnen verschrieben, wenn Sie an Brustkrebs leiden, der sich auf Ihre Knochen ausgebreitet hat (sogenannten „Knochenmetastasen“).

- Es unterstützt die Vorbeugung von Knochenbrüchen (Frakturen).
- Es unterstützt die Vorbeugung von anderen Knochenkomplikationen, die eine Operation oder eine Strahlentherapie erfordern können.

Iasibon kann Ihnen auch verschrieben werden, wenn Sie aufgrund eines Tumors einen erhöhten Calciumspiegel im Blut haben.

Iasibon vermindert den Calciumverlust Ihrer Knochen. Dadurch wird verhindert, dass Ihre Knochen schwächer werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Iasibon beachten??

Iasibon darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ibandronsäure oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie einen niedrigen Calciumspiegel im Blut haben oder irgendwann einmal hatten.

Wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft, darf dieses Arzneimittel bei Ihnen nicht angewendet werden. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind, bevor Ihnen Iasibon gegeben wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Nach der Markteinführung wurde sehr selten über eine Nebenwirkung, die sogenannte Kieferknochennekrose (Knochenschädigung des Kiefers), bei Patienten berichtet, die mit Ibandronsäure zur Behandlung von Krankheiten erhielten, die in Zusammenhang mit Krebs stehen. Eine Kieferknochennekrose kann auch noch nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Es ist wichtig zu versuchen die Entstehung einer Kieferknochennekrose zu verhindern, da diese Erkrankung sehr schmerzhaft ist und möglicherweise schwer behandelt werden kann. Um das Risiko für die Entstehung einer Kieferknochennekrose zu verringern sollten Sie bestimmte Vorsichtsmaßnahmen ergreifen.

Vor Beginn der Behandlung informieren Sie das medizinische Fachpersonal falls:

- Sie Probleme mit Ihrem Mund oder Ihren Zähnen haben, zum Beispiel schlechte Zähne, Zahnfleischerkrankungen oder wenn bei Ihnen ein Zahn gezogen werden muss.
- Sie nicht regelmäßig zur zahnärztlichen Kontrolle gehen oder schon länger keine zahnärztliche Kontrolluntersuchung mehr bei Ihnen durchgeführt wurde.
- Sie rauchen (da dies das Risiko für Zahnprobleme erhöhen kann)
- Sie in der Vergangenheit bereits mit einem Bisphosphonat behandelt wurden (angewendet zur Behandlung oder Vorbeugung von Knochenerkrankungen)
- Sie sogenannte Kortikosteroide (darunter Prednisolon oder Dexamethason) einnehmen
- Sie Krebs haben.

Ihr Arzt wird Sie möglicherweise auffordern, eine zahnärztliche Untersuchung durchführen zu lassen, bevor Sie die Behandlung mit Iasibon beginnen.

Während der Behandlung müssen Sie auf eine gute Mundhygiene achten (einschließlich regelmäßigem Zähneputzen) und regelmäßig zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen lassen. Wenn Sie eine Zahnprothese tragen, sollten Sie sicherstellen, dass diese gut sitzt. Wenn Sie in zahnärztlicher Behandlung sind oder sich einem zahnärztlichen Eingriff unterziehen müssen (z. B. wenn ein Zahn gezogen werden muss), informieren Sie Ihren Arzt über diese Behandlung und teilen Sie Ihrem Zahnarzt mit, dass Sie mit Iasibon behandelt werden.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt und Ihren Zahnarzt, wenn Sie Probleme mit Ihrem Mund oder Ihren Zähnen bekommen, darunter lockere Zähne, Schmerzen oder Schwellungen, nicht verheilende Wunden oder ablaufendes Sekret im Mund. Diese Probleme können Anzeichen einer Kieferknochennekrose sein.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Iasibon anwenden.

- wenn Sie allergisch gegen andere Bisphosphonate sind
- wenn Sie hohe oder niedrige Blutspiegel von Vitamin D, von Calcium oder von anderen Mineralien haben
- wenn Sie Nierenprobleme haben
- wenn Sie Herzprobleme haben und der Arzt Ihnen empfohlen hat, Ihre tägliche Flüssigkeitsaufnahme einzuschränken.

Fälle von schwerwiegender, manchmal tödlich verlaufender, allergischer Reaktion wurden bei Patienten berichtet, die mit Ibandronsäure intravenös behandelt wurden.

Wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal: Kurzatmigkeit/Atembeschwerden, Engegefühl im Hals, Schwellung der Zunge, Schwindel, Ohnmachtsgefühl, Rötung oder Schwellung des Gesichts, Hautausschlag, Übelkeit und Erbrechen (siehe Abschnitt 4).

Kinder und Jugendliche

Iasibon darf bei Kindern unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von Iasibon zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Der Grund hierfür besteht darin, dass Iasibon die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Ebenso können andere Arzneimittel die Wirkungsweise von Iasibon beeinflussen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere, wenn Sie ein bestimmtes Antibiotikum aus der Familie der „Aminoglykoside“, wie z.B. Gentamicin als Injektion erhalten. Der Grund ist, dass sowohl Aminoglykoside als auch Iasibon die Calciumspiegel in Ihrem Blut senken können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie dürfen Iasibon nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind, planen schwanger zu werden oder stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie können fahren und Maschinen bedienen, da erwartet wird, dass Iasibon keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt, wenn Sie ein Fahrzeug führen, Maschinen oder Werkzeuge bedienen möchten.

Iasibon enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Iasibon anzuwenden?

Anwendung dieses Arzneimittels

- Iasibon wird bei Ihnen im Normalfall von einem Arzt oder medizinischem Pflegepersonal, das in der Behandlung von Krebs erfahren ist, angewendet.
- Es wird Ihnen als Infusion in die Vene verabreicht.

Während Ihrer Behandlung mit Iasibon kann Ihr Arzt regelmäßig Bluttests durchführen. Damit wird überprüft, dass Sie die richtige Menge des Arzneimittels erhalten.

Wie viel wird verabreicht

Ihr Arzt wird ermitteln, wie viel Iasibon Sie in Abhängigkeit von Ihrer Krankheit erhalten werden. Wenn Sie an Brustkrebs leiden, der sich auf Ihre Knochen ausgebreitet hat, beträgt die empfohlene Dosis 6 Ampullen (6 mg) alle 3 - 4 Wochen als Infusion in Ihre Vene über einen Zeitraum von mindestens 15 Minuten.

Wenn Sie aufgrund eines Tumors einen erhöhten Calciumspiegel im Blut haben, wird in Abhängigkeit vom Schweregrad Ihrer Erkrankung eine Einzeldosis von 2 Ampullen (2 mg) oder 4 Ampullen (4 mg) empfohlen. Das Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von zwei Stunden als Infusion in Ihre Vene verabreicht werden. Eine Wiederholungs-dosis kann bei nicht ausreichendem Ansprechen oder bei Wiederauftreten Ihrer Erkrankung in Erwägung gezogen werden.

Wenn Sie an Nierenproblemen leiden, kann Ihr Arzt Ihre Dosis und die Dauer der intravenösen Infusion anpassen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie umgehend das medizinische Fachpersonal oder einen Arzt, wenn Sie eine der aufgeführten schweren Nebenwirkungen bemerken – Sie benötigen möglicherweise eine medizinische Notfallbehandlung:

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- anhaltende Augenschmerzen und -entzündungen
- neu auftretende Schmerzen, Schwäche oder Beschwerden in Oberschenkel, Hüfte oder Leiste. Sie haben eventuell ein frühes Anzeichen für einen möglichen, ungewöhnlichen Oberschenkelknochenbruch.

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Schmerzen oder Entzündungen in Mund oder Kiefer. Sie haben eventuell frühe Anzeichen schwerwiegender Kieferprobleme (Nekrose [totes Knochengewebe] im Kieferknochen).
- Juckreiz, Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen, mit Atembeschwerden. Sie haben eventuell eine schwerwiegende, möglicherweise lebensbedrohliche, allergische Reaktion (siehe Abschnitt 2).
- schwere Hautreaktionen
- Ohrenschmerzen, Ausfluss aus dem Ohr und/oder eine Ohreninfektion. Diese könnten Anzeichen für eine Schädigung der Knochen im Ohr sein.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Asthmaanfall

Andere mögliche Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelte betreffen):

- Grippe-ähnliche Symptome, einschließlich Fieber, Schüttelfrost und Zittern, Unwohlsein, Müdigkeit, Knochen-, Muskel- und Gelenkschmerzen. Diese Symptome verschwinden gewöhnlich innerhalb von ein paar Stunden oder Tagen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn eine dieser Nebenwirkungen Sie stark beeinträchtigt oder länger als ein paar Tage andauert
- Anstieg der Körpertemperatur
- Magen- und Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall
- niedrige Calcium- oder Phosphatspiegel im Blut
- veränderte Blutwerte, wie z.B. γ -GT oder Kreatinin
- ein Herzproblem, das „Schenkelblock“ genannt wird
- Knochen- oder Muskelschmerzen
- Kopfschmerzen, Schwindel- oder Schwächegefühl
- Durstgefühl, Halsschmerzen, Geschmacksveränderungen
- geschwollene Beine oder Füße
- schmerzende Gelenke, Arthritis oder andere Probleme mit den Gelenken
- Probleme mit der Nebenschilddrüse
- blaue Flecke
- Infektionen
- Problem mit Ihren Augen, sogenannter „Katarakt“
- Hautprobleme
- Zahnerkrankungen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Schütteln oder Zittern
- zu starker Abfall der Körpertemperatur (Hypothermie)
- Zustand, der die Blutgefäße in Ihrem Gehirn beeinträchtigt, sogenannte „zerebrovaskuläre Störung“ (Schlaganfall oder Gehirnblutung)
- Herz- und Kreislaufprobleme (einschließlich Herzrasen, Herzinfarkt, Hypertonie [Bluthochdruck] und Krampfadern)

- Veränderungen Ihrer Blutzellen (Anämie)
- hoher Spiegel der alkalinen Phosphatase im Blut
- Flüssigkeitsansammlungen und Schwellungen („Lymphödeme“)
- Flüssigkeit in der Lunge
- Magenprobleme wie „Gastroenteritis“ oder „Gastritis“
- Gallensteine
- nicht Wasserlassen (urinieren) können, Zystitis (Blasenentzündung)
- Migräne
- Nervenschmerzen, zerstörte Nervenenden
- Taubheit
- erhöhte Lärm-, Geschmacks- oder Berührungsempfindlichkeit oder Geruchsveränderungen
- Schluckbeschwerden
- Mundgeschwüre, geschwollene Lippen („Cheilitis“), Mundsoor
- juckende oder kribbelnde Haut um den Mund herum
- Beckenschmerzen, Ausfluss, Jucken oder Schmerzen in der Scheide
- Hautauswuchs, sogenannter „gutartiger Hauttumor“
- Gedächtnisschwund
- Schlafprobleme, Angstgefühl, emotionale Labilität oder Stimmungsschwankungen
- Hautausschlag
- Haarausfall
- Schmerzen oder Verletzungen an der Injektionsstelle
- Gewichtsverlust
- Nierenzyste (flüssigkeitsgefüllte Kapsel in der Niere).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Iasibon aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach "verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- Nach Verdünnung ist die Infusionslösung bei 2-8°C (im Kühlschrank) 24 Stunden stabil.
- Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie bemerken, dass die Lösung nicht klar ist oder Partikel enthält.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Iasibon enthält

- Der Wirkstoff ist Ibandronsäure. Eine Ampulle mit 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Ibandronsäure (als Natriumsalz 1 H₂O).
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Essigsäure (99%), Natriumacetat und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Iasibon aussieht und Inhalt der Packung

Iasibon ist eine farblose, klare Lösung.

Iasibon 1 mg ist in einer Packung mit 1 Ampulle erhältlich (2-ml-Ampulle aus Glas Typ I).

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Griechenland

Hersteller

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Griechenland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

France

Portugal

Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Hrvatska
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ireland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland
Alvogen ehf.
Sími +354 522 2900

Italia
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România
Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Slovenija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Suomi/Finland
Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

United Kingdom (Northern Ireland)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im { MM/JJJJ }

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Dosierung: Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen

Die empfohlene Dosis zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen beträgt 6 mg intravenös in Abständen von 3 – 4 Wochen. Die Dosis sollte über mindestens 15 Minuten infundiert werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ($CL_{Cr} \geq 50$ und < 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz ($CL_{Cr} \geq 30$ und < 50 ml/min) oder schwerer Niereninsuffizienz ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), die zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen behandelt werden, sollten folgende Dosierungsempfehlungen befolgt werden:

| Kreatinin-Clearance (ml/min) | Dosierung | Infusionsvolumen¹ und Dauer² |
|---|--|---|
| ≥ 50 $CL_{Cr} < 80$ | 6 mg (6 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | 100 ml über 15 Minuten |

| | | |
|---------------------|--|----------------------|
| ≥ 30 CLcr < 50 | 4 mg (4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | 500 ml über 1 Stunde |
| < 30 | 2 mg (2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | 500 ml über 1 Stunde |

¹ 0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung

² Verabreichung alle 3 bis 4 Wochen

Eine Infusion über 15 Minuten ist bei Krebspatienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min nicht untersucht worden.

Dosierung: Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie

Iasibon wird normalerweise in Kliniken bzw. Ambulanzen angewendet. Der Arzt bestimmt die Dosis unter Beachtung der folgenden Angaben:

Vor der Behandlung mit Iasibon sollte bei den Patienten ein angemessener Flüssigkeitsausgleich (Rehydratation) mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung vorgenommen werden. Bei der Dosierung sollte der Schweregrad der Hyperkalzämie und die Art des Tumors berücksichtigt werden. Bei den meisten Patienten mit schwerer Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serumcalciumspiegel* ≥ 3 mmol/l oder ≥ 12 mg/dl) ist eine Einmaldosis von 4 mg ausreichend. Bei Patienten mit mäßiggradiger Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serumcalciumspiegel < 3 mmol/l oder < 12 mg/dl) ist eine Dosis von 2 mg wirksam. Die höchste in klinischen Studien eingesetzte Dosis betrug 6 mg; diese Dosis führte jedoch zu keiner weiteren Wirkungssteigerung.

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

$$\text{Albumin-korrigierter Serumcalciumspiegel (mmol/l)} = \text{Serumcalcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{Albumin (g/l)}] + 0,8$$

oder

$$\text{Albumin-korrigierter Serumcalciumspiegel (mg/dl)} = \text{Serumcalcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{Albumin (g/dl)}]$$

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

In den meisten Fällen kann ein erhöhter Serumcalciumspiegel innerhalb von 7 Tagen in den Normbereich gesenkt werden. Die mittlere Dauer bis zum Rezidiv (Wiederanstieg des Albumin-korrigierten Serumcalciumspiegels über 3 mmol/l) betrug bei einer Dosis von 2 mg bzw. 4 mg 18 - 19 Tage. Bei einer Dosis von 6 mg betrug die mediane Dauer bis zum Rezidiv 26 Tage.

Art der Anwendung

Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird als intravenöse Infusion angewendet.

Hierzu wird der Inhalt der Durchstechflasche wie folgt verwendet:

- Vorbeugung von skelettbezogenen Ereignissen bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen - mit 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung oder 100 ml 5%iger Glucoselösung verdünnt und über mindestens 15 Minuten als Infusion verabreicht. Siehe auch oben unter Abschnitt Dosierung „Patienten mit Niereninsuffizienz“.
- Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie – Zugabe zu 500 ml isotonischer Natriumchloridlösung oder 500 ml 5%iger Glucoselösung und über 2 Stunden als Infusion verabreicht.

Hinweise:

Um mögliche Inkompatibilitäten auszuschließen, sollte Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nur mit isotonischer Natriumchloridlösung oder mit 5%iger Glucoselösung verdünnt werden. Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht mit calciumhaltigen Lösungen gemischt werden.

Verdünnte Lösungen sind für den Einmalgebrauch bestimmt. Nur klare Lösungen ohne Partikel sollten verwendet werden.

Es wird empfohlen, die Lösung sofort nach der Verdünnung zu verwenden (siehe 5. Wie ist Iasibon aufzubewahren?).

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

Häufigkeit der Anwendung

Zur Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie wird Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung im Allgemeinen als Einmalinfusion angewendet.

Zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen wird die Iasibon Infusion in 3- bis 4-wöchigen Abständen wiederholt.

Dauer der Behandlung

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

Bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen sollte die Iasibon Infusion alle 3 - 4 Wochen verabreicht werden. In klinischen Studien ist die Behandlung bis zu 96 Wochen fortgesetzt worden.

Wenn Sie eine größere Menge von Iasibon angewendet haben, als Sie sollten

Bislang liegen keine Erfahrungen zu akuten Vergiftungen mit Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor. Da sich in präklinischen Untersuchungen nach Gabe hoher Dosen sowohl die Niere als auch die Leber als Zielorgane der Toxizität erwiesen haben, sollte die Nieren- und Leberfunktion überwacht werden.

Eine klinisch bedeutsame Hypokalzämie (sehr niedrige Serumcalciumspiegel) sollte durch intravenöse Gabe von Calciumgluconat korrigiert werden.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten
Iasibon 2 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ibandronsäure

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Iasibon und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Iasibon beachten Iasibon?
3. Wie ist Iasibon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Iasibon aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Iasibon und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von Iasibon ist Ibandronsäure. Ibandronsäure gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Bisphosphonate genannt werden.

Iasibon wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet und wird Ihnen verschrieben, wenn Sie an Brustkrebs leiden, der sich auf Ihre Knochen ausgebreitet hat (sogenannten „Knochenmetastasen“).

- Es unterstützt die Vorbeugung von Knochenbrüchen (Frakturen).
- Es unterstützt die Vorbeugung von anderen Knochenkomplikationen, die eine Operation oder eine Strahlentherapie erfordern können.

Iasibon kann Ihnen auch verschrieben werden, wenn Sie aufgrund eines Tumors einen erhöhten Calciumspiegel im Blut haben.

Iasibon vermindert den Calciumverlust Ihrer Knochen. Dadurch wird verhindert, dass Ihre Knochen schwächer werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Iasibon beachten??

Iasibon darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ibandronsäure oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie einen niedrigen Calciumspiegel im Blut haben oder irgendwann einmal hatten.

Wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft, darf dieses Arzneimittel bei Ihnen nicht angewendet werden. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind, bevor Ihnen Iasibon gegeben wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Nach der Markteinführung wurde sehr selten über eine Nebenwirkung, die sogenannte Kieferknochennekrose (Knochenschädigung des Kiefers), bei Patienten berichtet, die mit

Ibandronsäure zur Behandlung von Krankheiten erhielten, die in Zusammenhang mit Krebs stehen. Eine Kieferknochennekrose kann auch noch nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Es ist wichtig zu versuchen die Entstehung einer Kieferknochennekrose zu verhindern, da diese Erkrankung sehr schmerzhaft ist und möglicherweise schwer behandelt werden kann. Um das Risiko für die Entstehung einer Kieferknochennekrose zu verringern sollten Sie bestimmte Vorsichtsmaßnahmen ergreifen.

Vor Beginn der Behandlung informieren Sie das medizinische Fachpersonal falls:

- Sie Probleme mit Ihrem Mund oder Ihren Zähnen haben, zum Beispiel schlechte Zähne, Zahnfleischerkrankungen oder wenn bei Ihnen ein Zahn gezogen werden muss.
- Sie nicht regelmäßig zur zahnärztlichen Kontrolle gehen oder schon länger keine zahnärztliche Kontrolluntersuchung mehr bei Ihnen durchgeführt wurde.
- Sie rauchen (da dies das Risiko für Zahnprobleme erhöhen kann)
- Sie in der Vergangenheit bereits mit einem Bisphosphonat behandelt wurden (angewendet zur Behandlung oder Vorbeugung von Knochenerkrankungen)
- Sie sogenannte Kortikosteroide (darunter Prednisolon oder Dexamethason) einnehmen
- Sie Krebs haben.

Ihr Arzt wird Sie möglicherweise auffordern, eine zahnärztliche Untersuchung durchführen zu lassen, bevor Sie die Behandlung mit Iasibon beginnen.

Während der Behandlung müssen Sie auf eine gute Mundhygiene achten (einschließlich regelmäßigem Zähneputzen) und regelmäßig zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen lassen. Wenn Sie eine Zahnprothese tragen, sollten Sie sicherstellen, dass diese gut sitzt. Wenn Sie in zahnärztlicher Behandlung sind oder sich einem zahnärztlichen Eingriff unterziehen müssen (z. B. wenn ein Zahn gezogen werden muss), informieren Sie Ihren Arzt über diese Behandlung und teilen Sie Ihrem Zahnarzt mit, dass Sie mit Iasibon behandelt werden.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt und Ihren Zahnarzt, wenn Sie Probleme mit Ihrem Mund oder Ihren Zähnen bekommen, darunter lockere Zähne, Schmerzen oder Schwellungen, nicht verheilende Wunden oder ablaufendes Sekret im Mund. Diese Probleme können Anzeichen einer Kieferknochennekrose sein.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Iasibon anwenden.

- wenn Sie allergisch gegen andere Bisphosphonate sind
- wenn Sie hohe oder niedrige Blutspiegel von Vitamin D, von Calcium oder von anderen Mineralien haben
- wenn Sie Nierenprobleme haben
- wenn Sie Herzprobleme haben und der Arzt Ihnen empfohlen hat, Ihre tägliche Flüssigkeitsaufnahme einzuschränken.

Fälle von schwerwiegender, manchmal tödlich verlaufender, allergischer Reaktion wurden bei Patienten berichtet, die mit Ibandronsäure intravenös behandelt wurden.

Wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal: Kurzatmigkeit/Atembeschwerden, Engegefühl im Hals, Schwellung der Zunge, Schwindel, Ohnmachtsgefühl, Rötung oder Schwellung des Gesichts, Hautausschlag, Übelkeit und Erbrechen (siehe Abschnitt 4).

Kinder und Jugendliche

Iasibon darf bei Kindern unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von Iasibon zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Der Grund hierfür besteht darin, dass Iasibon die Wirkungsweise anderer

Arzneimittel beeinflussen kann. Ebenso können andere Arzneimittel die Wirkungsweise von Iasibon beeinflussen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere, wenn Sie ein bestimmtes Antibiotikum aus der Familie der „Aminoglykoside“, wie z.B. Gentamicin als Injektion erhalten. Der Grund ist, dass sowohl Aminoglykoside als auch Iasibon die Calciumspiegel in Ihrem Blut senken können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie dürfen Iasibon nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind, planen schwanger zu werden oder stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie können fahren und Maschinen bedienen, da erwartet wird, dass Iasibon keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt, wenn Sie ein Fahrzeug führen, Maschinen oder Werkzeuge bedienen möchten.

Iasibon enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wie ist Iasibon anzuwenden?

Anwendung dieses Arzneimittels

- Iasibon wird bei Ihnen im Normalfall von einem Arzt oder medizinischem Pflegepersonal, das in der Behandlung von Krebs erfahren ist, angewendet.
- Es wird Ihnen als Infusion in die Vene verabreicht.

Während Ihrer Behandlung mit Iasibon kann Ihr Arzt regelmäßig Bluttests durchführen. Damit wird überprüft, dass Sie die richtige Menge des Arzneimittels erhalten.

Wie viel wird verabreicht

Ihr Arzt wird ermitteln, wie viel Iasibon Sie in Abhängigkeit von Ihrer Krankheit erhalten werden. Wenn Sie an Brustkrebs leiden, der sich auf Ihre Knochen ausgebreitet hat, beträgt die empfohlene Dosis 3 Ampullen (6 mg) alle 3 - 4 Wochen als Infusion in Ihre Vene über einen Zeitraum von mindestens 15 Minuten.

Wenn Sie aufgrund eines Tumors einen erhöhten Calciumspiegel im Blut haben, wird in Abhängigkeit vom Schweregrad Ihrer Erkrankung eine Einzeldosis von 1 Ampulle (2 mg) oder 2 Ampullen (4 mg) empfohlen. Das Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von zwei Stunden als Infusion in Ihre Vene verabreicht werden. Eine Wiederholungs-dosis kann bei nicht ausreichendem Ansprechen oder bei Wiederauftreten Ihrer Erkrankung in Erwägung gezogen werden.

Wenn Sie an Nierenproblemen leiden, kann Ihr Arzt Ihre Dosis und die Dauer der intravenösen Infusion anpassen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie umgehend das medizinische Fachpersonal oder einen Arzt, wenn Sie eine der aufgeführten schweren Nebenwirkungen bemerken – Sie benötigen möglicherweise eine medizinische Notfallbehandlung:

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- anhaltende Augenschmerzen und -entzündungen
- neu auftretende Schmerzen, Schwäche oder Beschwerden in Oberschenkel, Hüfte oder Leiste. Sie haben eventuell ein frühes Anzeichen für einen möglichen, ungewöhnlichen Oberschenkelknochenbruch.

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Schmerzen oder Entzündungen in Mund oder Kiefer. Sie haben eventuell frühe Anzeichen schwerwiegender Kieferprobleme (Nekrose [totes Knochengewebe] im Kieferknochen).
- Juckreiz, Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen, mit Atembeschwerden. Sie haben eventuell eine schwerwiegende, möglicherweise lebensbedrohliche, allergische Reaktion (siehe Abschnitt 2).
- schwere Hautreaktionen
- Ohrenschmerzen, Ausfluss aus dem Ohr und/oder eine Ohreninfektion. Diese könnten Anzeichen für eine Schädigung der Knochen im Ohr sein.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Asthmaanfall

Andere mögliche Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Grippe-ähnliche Symptome, einschließlich Fieber, Schüttelfrost und Zittern, Unwohlsein, Müdigkeit, Knochen-, Muskel- und Gelenkschmerzen. Diese Symptome verschwinden gewöhnlich innerhalb von ein paar Stunden oder Tagen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn eine dieser Nebenwirkungen Sie stark beeinträchtigt oder länger als ein paar Tage andauert
- Anstieg der Körpertemperatur
- Magen- und Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall
- niedrige Calcium- oder Phosphatspiegel im Blut
- veränderte Blutwerte, wie z.B. γ -GT oder Kreatinin
- ein Herzproblem, das „Schenkelblock“ genannt wird
- Knochen- oder Muskelschmerzen
- Kopfschmerzen, Schwindel- oder Schwächegefühl
- Durstgefühl, Halsschmerzen, Geschmacksveränderungen
- geschwollene Beine oder Füße
- schmerzende Gelenke, Arthritis oder andere Probleme mit den Gelenken
- Probleme mit der Nebenschilddrüse
- blaue Flecke
- Infektionen
- Problem mit Ihren Augen, sogenannter „Katarakt“
- Hautprobleme
- Zahnerkrankungen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Schütteln oder Zittern
- zu starker Abfall der Körpertemperatur (Hypothermie)
- Zustand, der die Blutgefäße in Ihrem Gehirn beeinträchtigt, sogenannte „zerebrovaskuläre Störung“ (Schlaganfall oder Gehirnblutung)
- Herz- und Kreislaufprobleme (einschließlich Herzrasen, Herzinfarkt, Hypertonie [Bluthochdruck] und Krampfadern)
- Veränderungen Ihrer Blutzellen (Anämie)

- hoher Spiegel der alkalinen Phosphatase im Blut
- Flüssigkeitsansammlungen und Schwellungen („Lymphödeme“)
- Flüssigkeit in der Lunge
- Magenprobleme wie „Gastroenteritis“ oder „Gastritis“
- Gallensteine
- nicht Wasserlassen (urinieren) können, Zystitis (Blasenentzündung)
- Migräne
- Nervenschmerzen, zerstörte Nervenenden
- Taubheit
- erhöhte Lärm-, Geschmacks- oder Berührungsempfindlichkeit oder Geruchsveränderungen
- Schluckbeschwerden
- Mundgeschwüre, geschwollene Lippen („Cheilitis“), Mundsoor
- juckende oder kribbelnde Haut um den Mund herum
- Beckenschmerzen, Ausfluss, Jucken oder Schmerzen in der Scheide
- Hautauswuchs, sogenannter „gutartiger Hauttumor“
- Gedächtnisschwund
- Schlafprobleme, Angstgefühl, emotionale Labilität oder Stimmungsschwankungen
- Hautausschlag
- Haarausfall
- Schmerzen oder Verletzungen an der Injektionsstelle
- Gewichtsverlust
- Nierenzyste (flüssigkeitsgefüllte Kapsel in der Niere).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Iasibon aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach "verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- Nach Verdünnung ist die Infusionslösung bei 2-8°C (im Kühlschrank) 24 Stunden stabil.
- Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie bemerken, dass die Lösung nicht klar ist oder Partikel enthält.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Iasibon enthält

- Der Wirkstoff ist Ibandronsäure. Eine Ampulle mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 2 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H₂O).
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Essigsäure (99%), Natriumacetat und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Iasibon aussieht und Inhalt der Packung

Iasibon ist eine farblose, klare Lösung.

Iasibon 2 mg ist in einer Packung mit 1 Ampulle erhältlich (4-ml-Ampulle aus Glas Typ I).

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Griechenland

Hersteller

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Griechenland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Hrvatska
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ireland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland
Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România
Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Slovenija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Suomi/Finland
Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

United Kingdom (Northern Ireland)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im { MM/JJJJ }

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Dosierung: Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen

Die empfohlene Dosis zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen beträgt 6 mg intravenös in Abständen von 3 – 4 Wochen. Die Dosis sollte über mindestens 15 Minuten infundiert werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ($CL_{Cr} \geq 50$ und < 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz ($CL_{Cr} \geq 30$ und < 50 ml/min) oder schwerer Niereninsuffizienz ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), die zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen behandelt werden, sollten folgende Dosierungsempfehlungen befolgt werden:

| Kreatinin-Clearance (ml/min) | Dosierung | Infusionsvolumen¹ und Dauer² |
|---|--|---|
| ≥ 50 $CL_{Cr} < 80$ | 6 mg (6 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | 100 ml über 15 Minuten |
| ≥ 30 $CL_{Cr} < 50$ | 4 mg (4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | 500 ml über 1 Stunde |

| | | |
|------|--|----------------------|
| < 30 | 2 mg (2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | 500 ml über 1 Stunde |
|------|--|----------------------|

¹ 0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung

² Verabreichung alle 3 bis 4 Wochen

Eine Infusion über 15 Minuten ist bei Krebspatienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min nicht untersucht worden.

Dosierung: Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie

Iasibon wird normalerweise in Kliniken bzw. Ambulanzen angewendet. Der Arzt bestimmt die Dosis unter Beachtung der folgenden Angaben:

Vor der Behandlung mit Iasibon sollte bei den Patienten ein angemessener Flüssigkeitsausgleich (Rehydratation) mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung vorgenommen werden. Bei der Dosierung sollte der Schweregrad der Hyperkalzämie und die Art des Tumors berücksichtigt werden. Bei den meisten Patienten mit schwerer Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serumcalciumspiegel* ≥ 3 mmol/l oder ≥ 12 mg/dl) ist eine Einmaldosis von 4 mg ausreichend. Bei Patienten mit mäßiggradiger Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serumcalciumspiegel < 3 mmol/l oder < 12 mg/dl) ist eine Dosis von 2 mg wirksam. Die höchste in klinischen Studien eingesetzte Dosis betrug 6 mg; diese Dosis führte jedoch zu keiner weiteren Wirkungssteigerung.

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

$$\begin{array}{l} \text{Albumin-korrigierter} \\ \text{Serumcalciumspiegel} \\ \text{(mmol/l)} \end{array} = \text{Serumcalcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{Albumin (g/l)}] + 0,8$$

oder

$$\begin{array}{l} \text{Albumin-korrigierter} \\ \text{Serumcalciumspiegel} \\ \text{(mg/dl)} \end{array} = \text{Serumcalcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{Albumin (g/dl)}]$$

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

In den meisten Fällen kann ein erhöhter Serumcalciumspiegel innerhalb von 7 Tagen in den Normbereich gesenkt werden. Die mittlere Dauer bis zum Rezidiv (Wiederanstieg des Albumin-korrigierten Serumcalciumspiegels über 3 mmol/l) betrug bei einer Dosis von 2 mg bzw. 4 mg 18 - 19 Tage. Bei einer Dosis von 6 mg betrug die mediane Dauer bis zum Rezidiv 26 Tage.

Art der Anwendung

Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird als intravenöse Infusion angewendet.

Hierzu wird der Inhalt der Durchstechflasche wie folgt verwendet:

- Vorbeugung von skelettbezogenen Ereignissen bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen - mit 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung oder 100 ml 5%iger Glucoselösung verdünnt und über mindestens 15 Minuten als Infusion verabreicht. Siehe auch oben unter Abschnitt Dosierung „Patienten mit Niereninsuffizienz“.
- Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie – Zugabe zu 500 ml isotonischer Natriumchloridlösung oder 500 ml 5%iger Glucoselösung und über 2 Stunden als Infusion verabreicht.

Hinweise:

Um mögliche Inkompatibilitäten auszuschließen, sollte Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nur mit isotonischer Natriumchloridlösung oder mit 5%iger Glucoselösung verdünnt

werden. Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht mit calciumhaltigen Lösungen gemischt werden.

Verdünnte Lösungen sind für den Einmalgebrauch bestimmt. Nur klare Lösungen ohne Partikel sollten verwendet werden.

Es wird empfohlen, die Lösung sofort nach der Verdünnung zu verwenden (siehe 5. Wie ist Iasibon aufzubewahren?).

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

Häufigkeit der Anwendung

Zur Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie wird Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung im Allgemeinen als Einmalinfusion angewendet.

Zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen wird die Iasibon Infusion in 3- bis 4-wöchigen Abständen wiederholt.

Dauer der Behandlung

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

Bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen sollte die Iasibon Infusion alle 3 - 4 Wochen verabreicht werden. In klinischen Studien ist die Behandlung bis zu 96 Wochen fortgesetzt worden.

Wenn Sie eine größere Menge von Iasibon angewendet haben, als Sie sollten

Bislang liegen keine Erfahrungen zu akuten Vergiftungen mit Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor. Da sich in präklinischen Untersuchungen nach Gabe hoher Dosen sowohl die Niere als auch die Leber als Zielorgane der Toxizität erwiesen haben, sollte die Nieren- und Leberfunktion überwacht werden.

Eine klinisch bedeutsame Hypokalzämie (sehr niedrige Serumcalciumspiegel) sollte durch intravenöse Gabe von Calciumgluconat korrigiert werden.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten
Iasibon 6 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ibandronsäure

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Iasibon und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Iasibon beachten Iasibon?
3. Wie ist Iasibon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Iasibon aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Iasibon und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von Iasibon ist Ibandronsäure. Ibandronsäure gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Bisphosphonate genannt werden.

Iasibon wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet und wird Ihnen verschrieben, wenn Sie an Brustkrebs leiden, der sich auf Ihre Knochen ausgebreitet hat (sogenannten „Knochenmetastasen“).

- Es unterstützt die Vorbeugung von Knochenbrüchen (Frakturen).
- Es unterstützt die Vorbeugung von anderen Knochenkomplikationen, die eine Operation oder eine Strahlentherapie erfordern können.

Iasibon kann Ihnen auch verschrieben werden, wenn Sie aufgrund eines Tumors einen erhöhten Calciumspiegel im Blut haben.

Iasibon vermindert den Calciumverlust Ihrer Knochen. Dadurch wird verhindert, dass Ihre Knochen schwächer werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Iasibon beachten??

Iasibon darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ibandronsäure oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie einen niedrigen Calciumspiegel im Blut haben oder irgendwann einmal hatten.

Wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft, darf dieses Arzneimittel bei Ihnen nicht angewendet werden. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind, bevor Ihnen Iasibon gegeben wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Nach der Markteinführung wurde sehr selten über eine Nebenwirkung, die sogenannte Kieferknochennekrose (Knochenschädigung des Kiefers), bei Patienten berichtet, die mit

Ibandronsäure zur Behandlung von Krankheiten erhielten, die in Zusammenhang mit Krebs stehen. Eine Kieferknochennekrose kann auch noch nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Es ist wichtig zu versuchen die Entstehung einer Kieferknochennekrose zu verhindern, da diese Erkrankung sehr schmerzhaft ist und möglicherweise schwer behandelt werden kann. Um das Risiko für die Entstehung einer Kieferknochennekrose zu verringern sollten Sie bestimmte Vorsichtsmaßnahmen ergreifen.

Vor Beginn der Behandlung informieren Sie das medizinische Fachpersonal falls:

- Sie Probleme mit Ihrem Mund oder Ihren Zähnen haben, zum Beispiel schlechte Zähne, Zahnfleischerkrankungen oder wenn bei Ihnen ein Zahn gezogen werden muss.
- Sie nicht regelmäßig zur zahnärztlichen Kontrolle gehen oder schon länger keine zahnärztliche Kontrolluntersuchung mehr bei Ihnen durchgeführt wurde.
- Sie rauchen (da dies das Risiko für Zahnprobleme erhöhen kann)
- Sie in der Vergangenheit bereits mit einem Bisphosphonat behandelt wurden (angewendet zur Behandlung oder Vorbeugung von Knochenkrankungen)
- Sie sogenannte Kortikosteroide (darunter Prednisolon oder Dexamethason) einnehmen
- Sie Krebs haben.

Ihr Arzt wird Sie möglicherweise auffordern, eine zahnärztliche Untersuchung durchführen zu lassen, bevor Sie die Behandlung mit Iasibon beginnen.

Während der Behandlung müssen Sie auf eine gute Mundhygiene achten (einschließlich regelmäßigem Zähneputzen) und regelmäßig zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen lassen. Wenn Sie eine Zahnprothese tragen, sollten Sie sicherstellen, dass diese gut sitzt. Wenn Sie in zahnärztlicher Behandlung sind oder sich einem zahnärztlichen Eingriff unterziehen müssen (z. B. wenn ein Zahn gezogen werden muss), informieren Sie Ihren Arzt über diese Behandlung und teilen Sie Ihrem Zahnarzt mit, dass Sie mit Iasibon behandelt werden.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt und Ihren Zahnarzt, wenn Sie Probleme mit Ihrem Mund oder Ihren Zähnen bekommen, darunter lockere Zähne, Schmerzen oder Schwellungen, nicht verheilende Wunden oder ablaufendes Sekret im Mund. Diese Probleme können Anzeichen einer Kieferknochennekrose sein.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Iasibon anwenden.

- wenn Sie allergisch gegen andere Bisphosphonate sind
- wenn Sie hohe oder niedrige Blutspiegel von Vitamin D, von Calcium oder von anderen Mineralien haben
- wenn Sie Nierenprobleme haben
- wenn Sie Herzprobleme haben und der Arzt Ihnen empfohlen hat, Ihre tägliche Flüssigkeitsaufnahme einzuschränken.

Fälle von schwerwiegender, manchmal tödlich verlaufender, allergischer Reaktion wurden bei Patienten berichtet, die mit Ibandronsäure intravenös behandelt wurden.

Wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal: Kurzatmigkeit/Atembeschwerden, Engegefühl im Hals, Schwellung der Zunge, Schwindel, Ohnmachtsgefühl, Rötung oder Schwellung des Gesichts, Hautausschlag, Übelkeit und Erbrechen (siehe Abschnitt 4).

Kinder und Jugendliche

Iasibon darf bei Kindern unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von Iasibon zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Der Grund hierfür besteht darin, dass Iasibon die Wirkungsweise anderer

Arzneimittel beeinflussen kann. Ebenso können andere Arzneimittel die Wirkungsweise von Iasibon beeinflussen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere, wenn Sie ein bestimmtes Antibiotikum aus der Familie der „Aminoglykoside“, wie z.B. Gentamicin als Injektion erhalten. Der Grund ist, dass sowohl Aminoglykoside als auch Iasibon die Calciumspiegel in Ihrem Blut senken können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie dürfen Iasibon nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind, planen schwanger zu werden oder stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie können fahren und Maschinen bedienen, da erwartet wird, dass Iasibon keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt, wenn Sie ein Fahrzeug führen, Maschinen oder Werkzeuge bedienen möchten.

Iasibon enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Iasibon anzuwenden?

Anwendung dieses Arzneimittels

- Iasibon wird bei Ihnen im Normalfall von einem Arzt oder medizinischem Pflegepersonal, das in der Behandlung von Krebs erfahren ist, angewendet.
- Es wird Ihnen als Infusion in die Vene verabreicht.

Während Ihrer Behandlung mit Iasibon kann Ihr Arzt regelmäßig Bluttests durchführen. Damit wird überprüft, dass Sie die richtige Menge des Arzneimittels erhalten.

Wie viel wird verabreicht

Ihr Arzt wird ermitteln, wie viel Iasibon Sie in Abhängigkeit von Ihrer Krankheit erhalten werden. Wenn Sie an Brustkrebs leiden, der sich auf Ihre Knochen ausgebreitet hat, beträgt die empfohlene Dosis 1 Durchstechflasche (6 mg) alle 3 - 4 Wochen als Infusion in Ihre Vene über einen Zeitraum von mindestens 15 Minuten.

Wenn Sie aufgrund eines Tumors einen erhöhten Calciumspiegel im Blut haben, wird in Abhängigkeit vom Schweregrad Ihrer Erkrankung eine Einzeldosis von 2 mg oder 4 mg empfohlen. Das Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von zwei Stunden als Infusion in Ihre Vene verabreicht werden. Eine Wiederholungs-dosis kann bei nicht ausreichendem Ansprechen oder bei Wiederauftreten Ihrer Erkrankung in Erwägung gezogen werden.

Wenn Sie an Nierenproblemen leiden, kann Ihr Arzt Ihre Dosis und die Dauer der intravenösen Infusion anpassen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie umgehend das medizinische Fachpersonal oder einen Arzt, wenn Sie eine der aufgeführten schweren Nebenwirkungen bemerken – Sie benötigen möglicherweise eine medizinische Notfallbehandlung:

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- anhaltende Augenschmerzen und -entzündungen
- neu auftretende Schmerzen, Schwäche oder Beschwerden in Oberschenkel, Hüfte oder Leiste. Sie haben eventuell ein frühes Anzeichen für einen möglichen, ungewöhnlichen Oberschenkelknochenbruch.

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Schmerzen oder Entzündungen in Mund oder Kiefer. Sie haben eventuell frühe Anzeichen schwerwiegender Kieferprobleme (Nekrose [totes Knochengewebe] im Kieferknochen).
- Juckreiz, Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen, mit Atembeschwerden. Sie haben eventuell eine schwerwiegende, möglicherweise lebensbedrohliche, allergische Reaktion (siehe Abschnitt 2).
- schwere Hautreaktionen
- Ohrenschmerzen, Ausfluss aus dem Ohr und/oder eine Ohreninfektion. Diese könnten Anzeichen für eine Schädigung der Knochen im Ohr sein.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Asthmaanfall

Andere mögliche Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Grippe-ähnliche Symptome, einschließlich Fieber, Schüttelfrost und Zittern, Unwohlsein, Müdigkeit, Knochen-, Muskel- und Gelenkschmerzen. Diese Symptome verschwinden gewöhnlich innerhalb von ein paar Stunden oder Tagen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn eine dieser Nebenwirkungen Sie stark beeinträchtigt oder länger als ein paar Tage andauert
- Anstieg der Körpertemperatur
- Magen- und Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall
- niedrige Calcium- oder Phosphatspiegel im Blut
- veränderte Blutwerte, wie z.B. γ -GT oder Kreatinin
- ein Herzproblem, das „Schenkelblock“ genannt wird
- Knochen- oder Muskelschmerzen
- Kopfschmerzen, Schwindel- oder Schwächegefühl
- Durstgefühl, Halsschmerzen, Geschmacksveränderungen
- geschwollene Beine oder Füße
- schmerzende Gelenke, Arthritis oder andere Probleme mit den Gelenken
- Probleme mit der Nebenschilddrüse
- blaue Flecke
- Infektionen
- Problem mit Ihren Augen, sogenannter „Katarakt“
- Hautprobleme
- Zahnerkrankungen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Schütteln oder Zittern
- zu starker Abfall der Körpertemperatur (Hypothermie)
- Zustand, der die Blutgefäße in Ihrem Gehirn beeinträchtigt, sogenannte „zerebrovaskuläre Störung“ (Schlaganfall oder Gehirnblutung)
- Herz- und Kreislaufprobleme (einschließlich Herzrasen, Herzinfarkt, Hypertonie [Bluthochdruck] und Krampfadern)
- Veränderungen Ihrer Blutzellen (Anämie)
- hoher Spiegel der alkalinen Phosphatase im Blut
- Flüssigkeitsansammlungen und Schwellungen („Lymphödeme“)
- Flüssigkeit in der Lunge
- Magenprobleme wie „Gastroenteritis“ oder „Gastritis“

- Gallensteine
- nicht Wasserlassen (urinieren) können, Zystitis (Blasenentzündung)
- Migräne
- Nervenschmerzen, zerstörte Nervenenden
- Taubheit
- erhöhte Lärm-, Geschmacks- oder Berührungsempfindlichkeit oder Geruchsveränderungen
- Schluckbeschwerden
- Mundgeschwüre, geschwollene Lippen („Cheilitis“), Mundsoor
- juckende oder kribbelnde Haut um den Mund herum
- Beckenschmerzen, Ausfluss, Jucken oder Schmerzen in der Scheide
- Hautauswuchs, sogenannter „gutartiger Hauttumor“
- Gedächtnisschwund
- Schlafprobleme, Angstgefühl, emotionale Labilität oder Stimmungsschwankungen
- Hautausschlag
- Haarausfall
- Schmerzen oder Verletzungen an der Injektionsstelle
- Gewichtsverlust
- Nierenzyste (flüssigkeitsgefüllte Kapsel in der Niere).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Iasibon aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach "verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- Nach Verdünnung ist die Infusionslösung bei 2-8°C (im Kühlschrank) 24 Stunden stabil.
- Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie bemerken, dass die Lösung nicht klar ist oder Partikel enthält.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Iasibon enthält

- Der Wirkstoff ist Ibandronsäure. Eine Durchstechflasche mit 6 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 6 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H₂O).
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Essigsäure (99%), Natriumacetat und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Iasibon aussieht und Inhalt der Packung

Iasibon ist eine farblose, klare Lösung.

Iasibon 6 mg ist in Packungen mit 1, 5 und 10 Durchstechflaschen erhältlich (9-ml-Durchstechflasche aus Glas Typ I).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Griechenland

Hersteller

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Griechenland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România

Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Ireland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland
Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Slovenská republika
PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

Italia
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Suomi/Finland
Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Sverige
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Latvija
SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

United Kingdom (Northern Ireland)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im { MM/JJJJ }

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Dosierung: Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen

Die empfohlene Dosis zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen beträgt 6 mg intravenös in Abständen von 3 – 4 Wochen. Die Dosis sollte über mindestens 15 Minuten infundiert werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ($CL_{Cr} \geq 50$ und < 80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz ($CL_{Cr} \geq 30$ und < 50 ml/min) oder schwerer Niereninsuffizienz ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), die zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen behandelt werden, sollten folgende Dosierungsempfehlungen befolgt werden:

| Kreatinin-Clearance (ml/min) | Dosierung | Infusionsvolumen¹ und Dauer² |
|---|--|---|
| ≥ 50 $CL_{Cr} < 80$ | 6 mg (6 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | 100 ml über 15 Minuten |
| ≥ 30 $CL_{Cr} < 50$ | 4 mg (4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | 500 ml über 1 Stunde |
| < 30 | 2 mg (2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) | 500 ml über 1 Stunde |

¹ 0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung

² Verabreichung alle 3 bis 4 Wochen

Eine Infusion über 15 Minuten ist bei Krebspatienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min nicht untersucht worden.

Dosierung: Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie

Iasibon wird normalerweise in Kliniken bzw. Ambulanzen angewendet. Der Arzt bestimmt die Dosis unter Beachtung der folgenden Angaben:

Vor der Behandlung mit Iasibon sollte bei den Patienten ein angemessener Flüssigkeitsausgleich (Rehydratation) mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung vorgenommen werden. Bei der Dosierung sollte der Schweregrad der Hyperkalzämie und die Art des Tumors berücksichtigt werden. Bei den meisten Patienten mit schwerer Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serumcalciumspiegel* ≥ 3 mmol/l oder ≥ 12 mg/dl) ist eine Einmaldosis von 4 mg ausreichend. Bei Patienten mit mäßiggradiger Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serumcalciumspiegel < 3 mmol/l oder < 12 mg/dl) ist eine Dosis von 2 mg wirksam. Die höchste in klinischen Studien eingesetzte Dosis betrug 6 mg; diese Dosis führte jedoch zu keiner weiteren Wirkungssteigerung.

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

$$\begin{array}{l} \text{Albumin-korrigierter} \\ \text{Serumcalciumspiegel} \\ \text{(mmol/l)} \end{array} = \text{Serumcalcium (mmol/l)} - [0,02 \times \text{Albumin (g/l)}] + 0,8$$

oder

$$\begin{array}{l} \text{Albumin-korrigierter} \\ \text{Serumcalciumspiegel} \\ \text{(mg/dl)} \end{array} = \text{Serumcalcium (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{Albumin (g/dl)}]$$

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

In den meisten Fällen kann ein erhöhter Serumcalciumspiegel innerhalb von 7 Tagen in den Normbereich gesenkt werden. Die mittlere Dauer bis zum Rezidiv (Wiederanstieg des Albumin-korrigierten Serumcalciumspiegels über 3 mmol/l) betrug bei einer Dosis von 2 mg bzw. 4 mg 18 - 19 Tage. Bei einer Dosis von 6 mg betrug die mediane Dauer bis zum Rezidiv 26 Tage.

Art der Anwendung

Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird als intravenöse Infusion angewendet.

Hierzu wird der Inhalt der Durchstechflasche wie folgt verwendet:

- Vorbeugung von skelettbezogenen Ereignissen bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen - mit 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung oder 100 ml 5%iger Glucoselösung verdünnt und über mindestens 15 Minuten als Infusion verabreicht. Siehe auch oben unter Abschnitt Dosierung „Patienten mit Niereninsuffizienz“.
- Behandlung von tumorinduzierter Hyperkalzämie – Zugabe zu 500 ml isotonischer Natriumchloridlösung oder 500 ml 5%iger Glucoselösung und über 2 Stunden als Infusion verabreicht.

Hinweise:

Um mögliche Inkompatibilitäten auszuschließen, sollte Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nur mit isotonischer Natriumchloridlösung oder mit 5%iger Glucoselösung verdünnt werden. Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht mit calciumhaltigen Lösungen gemischt werden.

Verdünnte Lösungen sind für den Einmalgebrauch bestimmt. Nur klare Lösungen ohne Partikel sollten verwendet werden.

Es wird empfohlen, die Lösung sofort nach der Verdünnung zu verwenden (siehe 5. Wie ist Iasibon aufzubewahren?).

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

Häufigkeit der Anwendung

Zur Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie wird Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung im Allgemeinen als Einmalinfusion angewendet.

Zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen wird die Iasibon Infusion in 3- bis 4-wöchigen Abständen wiederholt.

Dauer der Behandlung

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

Bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen sollte die Iasibon Infusion alle 3 - 4 Wochen verabreicht werden. In klinischen Studien ist die Behandlung bis zu 96 Wochen fortgesetzt worden.

Wenn Sie eine größere Menge von Iasibon angewendet haben, als Sie sollten

Bislang liegen keine Erfahrungen zu akuten Vergiftungen mit Iasibon Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor. Da sich in präklinischen Untersuchungen nach Gabe hoher Dosen sowohl die Niere als auch die Leber als Zielorgane der Toxizität erwiesen haben, sollte die Nieren- und Leberfunktion überwacht werden.

Eine klinisch bedeutsame Hypokalzämie (sehr niedrige Serumcalciumspiegel) sollte durch intravenöse Gabe von Calciumgluconat korrigiert werden.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten
Iasibon 50 mg Filmtabletten
Ibandronsäure

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Iasibon und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Iasibon beachten?
3. Wie ist Iasibon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Iasibon aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Iasibon und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von Iasibon ist Ibandronsäure. Ibandronsäure gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Bisphosphonate genannt werden.

Iasibon wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet und wird Ihnen verschrieben, wenn Sie an Brustkrebs leiden, der sich auf Ihre Knochen ausgebreitet hat (sogenannten „Knochenmetastasen“).

- Es unterstützt die Vorbeugung von Knochenbrüchen (Frakturen).
- Es unterstützt die Vorbeugung von anderen Knochenkomplikationen, die eine Operation oder eine Strahlentherapie erfordern können.

Iasibon vermindert den Calciumverlust Ihrer Knochen. Dadurch wird verhindert, dass Ihre Knochen schwächer werden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Iasibon beachten?

Iasibon darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ibandronsäure oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Probleme mit Ihrer Speiseröhre (Ösophagus) haben, wie eine Einengung oder Schwierigkeiten beim Schlucken.
- wenn Sie nicht in der Lage sind, mindestens eine Stunde (60 Minuten) lang zu stehen oder aufrecht zu sitzen.
- wenn Sie einen niedrigen Calciumspiegel im Blut haben oder irgendwann einmal hatten.

Wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht anwenden. Bitte fragen Sie vor der Anwendung von Iasibon bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Nach der Markteinführung wurde sehr selten über eine Nebenwirkung, die sogenannte Kieferknochennekrose (Knochenschädigung des Kiefers), bei Patienten berichtet, die mit Ibandronsäure zur Behandlung von Krankheiten erhielten, die in Zusammenhang mit Krebs stehen. Eine Kieferknochennekrose kann auch noch nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Es ist wichtig zu versuchen die Entstehung einer Kieferknochennekrose zu verhindern, da diese Erkrankung sehr schmerzhaft ist und möglicherweise schwer behandelt werden kann. Um das Risiko für die Entstehung einer Kieferknochennekrose zu verringern sollten Sie bestimmte Vorsichtsmaßnahmen ergreifen.

Vor Beginn der Behandlung informieren Sie das medizinische Fachpersonal falls:

- Sie Probleme mit Ihrem Mund oder Ihren Zähnen haben, zum Beispiel schlechte Zähne, Zahnfleischerkrankungen oder wenn bei Ihnen ein Zahn gezogen werden muss.
- Sie nicht regelmäßig zur zahnärztlichen Kontrolle gehen oder schon länger keine zahnärztliche Kontrolluntersuchung mehr bei Ihnen durchgeführt wurde.
- Sie rauchen (da dies das Risiko für Zahnprobleme erhöhen kann)
- Sie in der Vergangenheit bereits mit einem Bisphosphonat behandelt wurden (angewendet zur Behandlung oder Vorbeugung von Knochenerkrankungen)
- Sie sogenannte Kortikosteroide (darunter Prednisolon oder Dexamethason) einnehmen
- Sie Krebs haben.

Ihr Arzt wird Sie möglicherweise auffordern, eine zahnärztliche Untersuchung durchführen zu lassen, bevor Sie die Behandlung mit Iasibon beginnen.

Während der Behandlung müssen Sie auf eine gute Mundhygiene achten (einschließlich regelmäßigem Zähneputzen) und regelmäßig zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen lassen. Wenn Sie eine Zahnprothese tragen, sollten Sie sicherstellen, dass diese gut sitzt. Wenn Sie in zahnärztlicher Behandlung sind oder sich einem zahnärztlichen Eingriff unterziehen müssen (z. B. wenn ein Zahn gezogen werden muss), informieren Sie Ihren Arzt über diese Behandlung und teilen Sie Ihrem Zahnarzt mit, dass Sie mit Iasibon behandelt werden.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt und Ihren Zahnarzt, wenn Sie Probleme mit Ihrem Mund oder Ihren Zähnen bekommen, darunter lockere Zähne, Schmerzen oder Schwellungen, nicht verheilende Wunden oder ablaufendes Sekret im Mund. Diese Probleme können Anzeichen einer Kieferknochennekrose sein.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Iasibon einnehmen.

- wenn Sie allergisch gegen andere Bisphosphonate sind
- wenn Sie Schluck- oder Verdauungsbeschwerden haben
- wenn Sie hohe oder niedrige Vitamin D Spiegel oder Spiegel anderer Mineralien haben
- wenn Sie Nierenprobleme haben.

Es können Reizungen, Entzündungen oder Geschwüre der Speiseröhre (Ösophagus), oft mit Symptomen von starken Schmerzen in der Brust, starken Schmerzen nach dem Schlucken von Speisen und/oder Getränken, starker Übelkeit oder Erbrechen auftreten, insbesondere wenn Sie kein volles Glas Wasser trinken und/oder sich innerhalb einer Stunde nach Einnahme von Iasibon hinlegen. Beenden Sie die Einnahme von Iasibon und wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie diese Symptome entwickeln (siehe Abschnitte 3 und 4).

Kinder und Jugendliche

Iasibon darf bei Kindern unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von Iasibon zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Der Grund hierfür besteht darin, dass Iasibon die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Ebenso können andere Arzneimittel die Wirkungsweise von Iasibon beeinflussen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Nahrungsergänzungsmittel, die Calcium, Magnesium, Eisen oder Aluminium enthalten
- Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika (sogenannte „NSARs“), wie z.B., Ibuprofen oder Naproxen. Der Grund hierfür ist, dass sowohl NSARs als auch Iasibon Ihren Magen und Darm reizen können.
- Ein Antibiotikum aus der Familie der „Aminoglykoside“, wie z.B. Gentamicin als Injektion. Der Grund ist, dass sowohl Aminoglykoside als auch Iasibon die Calciumspiegel in Ihrem Blut senken können.

Die Einnahme von Arzneimitteln, die die Magensäure reduzieren, wie Cimetidin und Ranitidin, kann die Wirkung von Iasibon leicht verstärken.

Iasibon zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nehmen Sie Iasibon nicht zusammen mit Nahrungsmitteln oder anderen Getränken als Wasser ein, da Iasibon weniger wirksam ist, wenn es zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken angewendet wird (siehe Abschnitt 3).

Nehmen Sie Iasibon mindestens 6 Stunden nach dem letzten Verzehr von Nahrungsmitteln und Getränken oder der Einnahme jeglicher anderer Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel (z.B. Produkte, die Calcium enthalten [Milch], Aluminium, Magnesium und Eisen), außer Wasser, ein. Warten Sie nach Einnahme Ihrer Tablette mindestens 30 Minuten. Danach können Sie Ihre erste Mahlzeit, Ihr erstes Getränk, andere Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel zu sich nehmen (siehe Abschnitt 3).

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie dürfen Iasibon nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, planen schwanger zu werden oder stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht bekannt, ob Iasibon Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen oder Werkzeugen beeinflusst. Sie können fahren und Maschinen bedienen, da erwartet wird, dass Iasibon keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt, wenn Sie ein Fahrzeug führen, Maschinen oder Werkzeuge bedienen möchten.

Iasibon enthält Lactose. Bitte nehmen Sie Iasibon erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist Iasibon einzunehmen??

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Nehmen Sie Ihre Tablette mindestens 6 Stunden nach dem letzten Verzehr von Nahrung oder Getränken, anderen Arzneimitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln, außer Wasser, ein.

Nehmen Sie Ihre Tablette nicht zusammen mit calciumreichem Wasser ein. Falls es Bedenken bezüglich potenziell hoher Calciumspiegel im Leitungswasser gibt (hartes Wasser), wird empfohlen, Flaschenwasser mit einem geringen Anteil an Mineralstoffen zu verwenden.

Während Ihrer Behandlung mit Iasibon kann Ihr Arzt regelmäßig Bluttests durchführen. Damit wird überprüft, dass Sie die richtige Menge des Arzneimittels erhalten.

Anwendung des Arzneimittels

Es ist wichtig, dass Sie Iasibon zur richtigen Zeit und auf die richtige Art und Weise einnehmen, da es Reizungen, Entzündungen oder Geschwüre in Ihrer Speiseröhre (Ösophagus) verursachen kann.

Sie können dazu beitragen, dass es nicht dazu kommt, indem Sie Folgendes beachten:

- Nehmen Sie Ihre Tablette direkt nach dem Aufstehen ein, bevor Sie Ihre erste Mahlzeit, Ihr erstes Getränk oder andere Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel einnehmen.
- Nehmen Sie Ihre Tablette nur mit einem vollen Glas Wasser (etwa 200 ml) ein. Nehmen Sie Ihre Tablette nicht mit anderen Getränken außer mit Wasser ein.
- Schlucken Sie die Tablette ganz. Kauen, lutschen oder zerdrücken Sie die Tablette nicht. Achten Sie darauf, dass sich die Tablette nicht bereits im Mund auflöst.
- Warten Sie nach Einnahme Ihrer Tablette mindestens 30 Minuten. Danach können Sie Ihre erste Mahlzeit, Ihr erstes Getränk, andere Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel zu sich nehmen.
- Bleiben Sie während der Einnahme Ihrer Tablette und während der nächsten Stunde (60 Minuten) in einer aufrechten (sitzenden oder stehenden) Haltung. Ansonsten könnte ein Teil des Arzneimittels in Ihre Speiseröhre (Ösophagus) zurückgelangen.

Wie viel wird eingenommen

Die übliche Dosis Iasibon beträgt eine Tablette pro Tag. Wenn Sie leichte Nierenprobleme haben, kann Ihr Arzt Ihre Dosis auf eine Tablette jeden zweiten Tag verringern. Wenn Sie schwere Nierenprobleme haben, kann Ihr Arzt Ihre Dosis auf eine Tablette pro Woche verringern.

Wenn Sie eine größere Menge von Iasibon eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viele Tabletten eingenommen haben, sprechen Sie mit einem Arzt oder gehen Sie direkt in ein Krankenhaus. Trinken Sie ein Glas voll Milch, bevor Sie gehen. Lösen Sie kein Erbrechen aus. Legen Sie sich nicht hin.

Wenn Sie die Einnahme von Iasibon vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn Sie eine Tablette pro Tag einnehmen, überspringen Sie die vergessene Dosis. Nehmen Sie dann am nächsten Tag wie üblich eine Tablette ein. Wenn Sie eine Tablette jeden zweiten Tag oder einmal in der Woche einnehmen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie die Einnahme von Iasibon abbrechen

Nehmen Sie Iasibon solange ein, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat. Das Arzneimittel kann nämlich nur richtig wirken, wenn es über den gesamten Zeitraum eingenommen wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Brechen Sie die Einnahme von Iasibon ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eine der aufgeführten schweren Nebenwirkungen bemerken – Sie benötigen möglicherweise eine medizinische Notfallbehandlung:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit, Sodbrennen und Schmerzen beim Schlucken (Entzündung der Speiseröhre)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- starke Magenschmerzen. Dies könnten Anzeichen für ein blutendes Geschwür im ersten Darmabschnitt (Duodenum) sein oder für eine Entzündung Ihrer Magenschleimhaut (Gastritis)

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- anhaltende Augenschmerzen und –entzündungen
- neu auftretende Schmerzen, Schwäche oder Beschwerden in Oberschenkel, Hüfte oder Leiste. Sie haben eventuell ein frühes Anzeichen für einen möglichen, ungewöhnlichen Oberschenkelknochenbruch.

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Schmerzen oder Entzündungen in Mund oder Kiefer. Sie haben eventuell frühe Anzeichen schwerwiegender Kieferprobleme (Nekrose [totes Knochengewebe] im Kieferknochen).
- Juckreiz, Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen, mit Atembeschwerden. Sie haben eventuell eine schwerwiegende, möglicherweise lebensbedrohliche, allergische Reaktion.
- schwere Hautreaktionen
- Ohrenschmerzen, Ausfluss aus dem Ohr und/oder eine Ohreninfektion. Diese könnten Anzeichen für eine Schädigung der Knochen im Ohr sein.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Asthmaanfall

Andere mögliche Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Magen- und Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen
- niedrige Calciumspiegel im Blut
- Schwäche

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Brustschmerzen
- juckende oder kribbelnde Haut (Parästhesie)
- Grippe-ähnliche Symptome, allgemeines Krankheitsgefühl oder Schmerzen
- trockener Mund, seltsamer Geschmack im Mund oder Schluckbeschwerden
- Anämie (Blutarmut)
- hohe Harnstoffspiegel oder hohe Parathormonspiegel im Blut

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Iasibon aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Iasibon enthält

- Der Wirkstoff ist Ibandronsäure. Jede Filmtablette enthält 50 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H₂O).

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettkern: Povidon, mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, vorverkleisterte Stärke (Mais), Glyceroldibehentat, hochdisperses Siliciumdioxid
- Tablettenüberzug: Titandioxid (E171), Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Macrogol 4000.

Wie Iasibon aussieht und Inhalt der Packung

Die Filmtabletten sind weiße, runde, bikonvexe Tabletten in einer Blisterpackung aus Polyamide/Al/PVC-Aluminium-Folie. Sie sind erhältlich in Packungen mit 3, 6, 9, 28 und 84 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Griechenland

Hersteller

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6
Pallini 15351
Attiki
Griechenland

Und

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes, Street block 5
69300 Sapes, Prefecture of Rodopi
Griechenland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

България

Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Тел.: + 359 2 441 7136

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Bluefish Pharmaceuticals AB
Tlf: +46 8 51911600

Deutschland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Hrvatska

PROXIMUM d.o.o.
Tel: +385 1 30 111 28

Ireland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România

Labormed Pharma Trading SRL
Tel: +(40) 21 304 7597

Slovenija

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika

PHARMAGEN CZ s.r.o.
Tel: +420 721 137 749

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

United Kingdom (Northern Ireland)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im { MM/JJJJ }

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.