

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ibandronsäure Sandoz 50 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 0,86 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Weißer, runde, bikonvexe Tabletten

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Ibandronsäure Sandoz 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 Ibandronsäure Sandoz darf nur von in der Behandlung von Krebs erfahrenen Ärzten begonnen werden.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine 50 mg Filmtablette täglich.

#### *Spezielle Patientengruppen*

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Niereninsuffizienz*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz, (CL<sub>Cr</sub> ≥ 50 und < 80 ml/min).

Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (CL<sub>Cr</sub> ≥ 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<sub>Cr</sub> < 30 ml/min) beträgt die empfohlene Dosis eine 50 mg Filmtablette einmal wöchentlich. Siehe oben genannte Dosierungsanleitung.

##### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Kinder und Jugendliche*

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

## Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Ibandronsäure Sandoz Tabletten sollen 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 Ibandronsäure Sandoz Tabletten andere Arzneimittel und Ergänzungsstoffe (einschließlich Calcium) vermieden werden. Nach Einnahme der Tabletten sollte noch mindestens 30 Minuten nüchtern geblieben werden. Wasser darf zu jeder Zeit während der laufenden Behandlung mit Ibandronsäure Sandoz getrunken werden (siehe Abschnitt 4.5). Wasser mit einer hohen Calciumkonzentration sollte nicht getrunken werden. Bei Bedenken hinsichtlich möglicher hoher Calciumwerte im Leitungswasser (Wasser hoher Härte) wird empfohlen, Tafelwasser mit einem niedrigen Mineralgehalt zu trinken.

- Die Tabletten sollen 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 Ibandronsäure Sandoz 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 Ibandronsäure Sandoz darf nur Wasser verwendet werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **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 Ibandronsäure Sandoz 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 Ibandronsäure Sandoz 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, Ibandronsäure Sandoz 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 Anwendung Vorsicht geboten.

#### Kieferosteonekrose

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

Der Behandlungsplan von Patienten, die eine Kieferknochennekrose entwickeln sollte in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem Zahnarzt oder Mundchirurgen mit Expertise in der Behandlung von Kieferknochennekrosen erstellt werden. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Ibandronsäure Sandoz 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

Unter Bisphosphonat-Therapie (vorwiegend Langzeittherapie wegen Osteoporose) sind atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen aufgetreten. Diese transversalen oder kurzen, schräg verlaufenden Frakturen können auf jeder Höhe des Oberschenkels lokalisiert sein, von knapp unterhalb des Trochanter minor bis knapp oberhalb des suprakondylären Bereichs. Diese Frakturen treten häufig ohne vorausgehendes oder nach minimalem Trauma auf. Ein Teil der betroffenen Patienten empfindet Schmerzen in der Leistengegend oder im Oberschenkel und zeigt in der Bildgebung Anzeichen von Ermüdungsbrüchen schon Wochen oder Monate vor der Präsentation mit der vollständigen Femurfraktur. Die Frakturen sind oft bilateral, daher ist bei mit Bisphosphonaten behandelten Patienten, die eine Femurschaftfraktur erleiden, stets auch der kontralaterale Femur zu untersuchen. Auch über schlechten Heilungsverlauf nach solchen Frakturen ist berichtet worden.

Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur ist die Absetzung der Bisphosphonattherapie in Betracht zu ziehen, bis eine einzelfallbezogene Nutzen-Risiko-Beurteilung für den Patienten abgeschlossen ist.

Die Patienten sind anzuweisen, jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen, die während ihrer Bisphosphonatbehandlung auftreten, zu melden. Alle Patienten, die von solchen Symptomen berichten, sind auf eine unvollständige Femurfraktur zu untersuchen.

#### Nierenfunktion

Klinische Studien haben keine Hinweise auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter einer Langzeitbehandlung mit Ibandronsäure ergeben. Dennoch wird empfohlen, bei mit Ibandronsäure behandelten Patienten je nach dem individuellen klinischen Bild die Nierenfunktion sowie Phosphat, Magnesium und Calcium im Serum zu überwachen.

#### Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen andere Bisphosphonate

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen andere Bisphosphonate ist besondere Vorsicht geboten.

#### Ibandronsäure Sandoz enthält Lactose und Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

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

#### Arzneimittelwechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Eine Beeinflussung der Resorption von Ibandronsäure Sandoz 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 Ibandronsäure-Tabletten 2 Stunden nach einer Standardmahlzeit eingenommen wurden. Deshalb wird empfohlen, die Tabletten nach einer nächtlichen Nüchternperiode (von mindestens 6 Stunden) einzunehmen und nach der Einnahme noch mindestens 30 Minuten nüchtern zu bleiben (siehe Abschnitt 4.2).

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Metabolische Wechselwirkungen werden als unwahrscheinlich angesehen, da Ibandronsäure 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.

H2-Antagonisten oder andere Arzneimittel, die zum Anstieg des pH-Wertes der Magensäure 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 Ibandronsäure bei gleichzeitiger Gabe von H2-Antagonisten oder 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 Anwendung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Aminoglykoside

Vorsicht ist geboten, wenn Bisphosphonate gemeinsam mit Aminoglykosiden gegeben werden, da beide Wirkstoffe zu einer Senkung der Serum-Calcium-Spiegel über längere Zeiträume führen können. Es ist auch auf eine möglicherweise gleichzeitig bestehende Hypomagnesiämie zu achten.

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

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der 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 darf Ibandronsäure 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 Gabe geringe Konzentrationen von Ibandronsäure in der Milch nachgewiesen. Ibandronsäure soll 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 Ibandronsäure keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die berichtet wurden, sind anaphylaktische Reaktion/Schock, atypische Femurfrakturen, Kieferosteonekrose, gastrointestinale Irritation und Augenentzündung (siehe Absatz „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.4). Die Behandlung war am häufigsten mit einem Abfall der Serum-Calcium-Werte unter die Normalwerte (Hypokalzämie), gefolgt von Dyspepsie, verbunden.

### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die in den 2 Hauptstudien der Phase III aufgetretenen Nebenwirkungen (Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen: 286 Patienten wurden mit Ibandronsäure Sandoz 50 mg oral behandelt) und 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 ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), 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 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die während der Einnahme von Ibandronsäure auftraten**

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Anämie			
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				Überempfindlichkeit†, Bronchospasmus†, Angioödem†, anaphylaktische Reaktion/Schock†**	Asthmaexacerbation
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Hypokalzämie**				
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Parästhesie, Dysgeusie (Geschmacksstörungen)			
<b>Augenerkrankungen</b>			Augenentzündung†**		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Ösophagitis, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Übelkeit	Blutungen, Ulcus duodeni, Gastritis, Dysphagie, Mundtrockenheit			
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Pruritus		Stevens-Johnson-Syndrom†, Erythema multiforme†, Dermatitis bullosa†	

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen†	Kiefer-osteonekrose†** Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)†	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Azotämie (Urämie)			
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Asthenie	Schmerzen in der Brust, grippe-ähnliches Syndrom, Befindlichkeitsstörung, Schmerzen			
<b>Untersuchungen</b>		Erhöhter Parathormon-Blutspiegel			

\*\*Weitere Informationen siehe unten

†Aus der Anwendungsbeobachtung gemeldet

### 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.

#### Kieferosteonekrose

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.

#### Augenentzündung

Augenentzündungen wie Uveitis, Episkleritis oder Skleritis sind unter Ibandronsäuretherapie gemeldet worden. In einigen Fällen klangen diese Ereignisse erst nach Absetzen der Ibandronsäure 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 Ibandronsäure Sandoz stehen keine spezifischen Informationen zur Verfügung. Jedoch kann eine orale Überdosierung zu Ereignissen im oberen Gastrointestinaltrakt, wie Magenverstimmung, Sodbrennen, Ösophagitis, Gastritis oder Ulkus führen. Milch oder Antazida sollten eingenommen werden, um Ibandronsäure Sandoz zu binden. Wegen des Risikos einer Reizung der Speiseröhre sollte kein Erbrechen ausgelöst werden, und der Patient sollte in völlig aufrechter Haltung verbleiben.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Ibandronsäure gehört zur Gruppe der Bisphosphonate, die spezifisch am Knochen wirken. Ihre selektive Wirkung auf das Knochengewebe ist durch die hohe Affinität der Bisphosphonate zum Knochenmineral bedingt. Bisphosphonate entfalten ihre Wirkung durch Hemmung der Osteoklastenaktivität, wenn auch der genaue Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist. *In vivo* verhindert Ibandronsäure die experimentell erzeugte Knochenzerstörung, die durch den Ausfall der Gonadenfunktion, durch Retinoide, Tumore oder Tumorextrakte verursacht wird. Die Hemmung der endogenen Knochenresorption wurde ebenfalls durch Kinetik-Studien mit <sup>45</sup>Ca und durch die Freisetzung von zuvor in das Skelett eingebautem, radioaktiv markiertem Tetracyclin gezeigt.

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

Die Knochenresorption infolge einer bösartigen Erkrankung ist als 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 n=287	p-Wert
SMPR (pro Patient/Jahr)	1,15	0,99	$p=0,041$
Relatives Risiko für SRE	-	0,62	$p=0,003$

*Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit*

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

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

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

\* Mittlere Veränderung vom Ausgangswert bis zur letzten Bewertung

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

*Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2)*

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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

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

### Verteilung

Nach anfänglicher systemischer Exposition bindet Ibandronsäure rasch an den Knochen oder wird mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen beträgt das scheinbare terminale Verteilungsvolumen mindestens 90 l, und die Dosismenge, die den Knochen erreicht, wird auf 40 - 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 Gesamtkörperclearance 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 der renalen Elimination 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.

### *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).

### *Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)*

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Ibandronsäure vor. Die Leber spielt keine signifikante Rolle bei der Clearance von Ibandronsäure, da diese nicht metabolisiert, sondern durch Ausscheidung über die Niere sowie durch Aufnahme in den Knochen entfernt wird. Deshalb ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich. Da außerdem die Proteinbindung von Ibandronsäure in therapeutischen Konzentrationen etwa 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 Multivariatanalyse 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 Ibandronsäure Sandoz bei Patienten unter 18 Jahren vor.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet. Wie bei anderen Bisphosphonaten wurde die Niere als das primäre Zielorgan der systemischen Toxizität identifiziert.

### *Mutagenität/Karzinogenität:*

Es wurde kein Anzeichen für ein karzinogenes Potenzial beobachtet. Untersuchungen zur Genotoxizität ergaben keine Hinweise auf eine genetische Aktivität von 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 Arzneimittelklasse 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**

#### Tablettenkern

Povidon

Mikrokristalline Cellulose

Crospovidon

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Glyceroldibehentat

Hochdisperses Siliciumdioxid

#### Tablettenüberzug:

Lactose-Monohydrat

Macrogol 4000

Hypromellose

Titandioxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 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**

Ibandronsäure Sandoz 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**

Sandoz GmbH

Biochemiestraße 10

A-6250 Kundl

Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/685/001  
EU/1/11/685/002  
EU/1/11/685/003  
EU/1/11/685/004  
EU/1/11/685/005

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Juli 2011  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. April 2016

## **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 (DIE) 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 des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

Pharmathen International S.A.  
Industrial Park Sapes, Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300,  
Giechenland

Lek S.A.  
ul. Domaniewska 50 C  
02-672 Warszawa  
Polen

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57, 1526 Ljubljana  
Slowenien

Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179 Barleben  
Deutschland

Salutas Pharma GmbH  
Dieselstrasse 5, 70839 Gerlingen  
Deutschland

S.C. Sandoz, S.R.L.  
Str. Livezeni nr. 7A, RO-540472 Targu-Mures  
Rumänien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, 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 DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in 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) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen 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).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ibandronsäure Sandoz 50 mg Filmtabletten  
Ibandronsäure

### 2. WIRKSTOFF(E)

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

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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 UNZUGÄNGLICH 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/685/001  
EU/1/11/685/002  
EU/1/11/685/003  
EU/1/11/685/004  
EU/1/11/685/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Ibandronsäure Sandoz 50 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Polyamid/Al/PVC – Blisterpackung mit Aluminiumfolie**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ibandronsäure Sandoz 50 mg Filmtabletten  
Ibandronsäure

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sandoz GmbH

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Mo  
Di  
Mi  
Do  
Fr  
Sa  
So

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Ibandronsäure Sandoz 50 mg Filmtabletten

Ibandronsäure

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme 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 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 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

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

#### 1. Was ist Ibandronsäure Sandoz und wofür wird es angewendet?

Ibandronsäure Sandoz enthält den Wirkstoff Ibandronsäure. Dieser gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Bisphosphonate bekannt sind.

Ibandronsäure Sandoz Tabletten werden zur Behandlung von Erwachsenen angewendet und werden Ihnen verschrieben, wenn Sie an Brustkrebs leiden, der sich auf Ihre Knochen ausgebreitet hat (sogenannte „Knochenmetastasen“).

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

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

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ibandronsäure Sandoz beachten?

##### **Ibandronsäure Sandoz darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Ibandronsäure oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie bestimmte Probleme mit Ihrer Speiseröhre (der Verbindung zwischen Ihrem Mund und Ihrem Magen) 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 (Hypokalzämie) oder früher einmal hatten.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein. Wenn Sie nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Ibandronsäure Sandoz einnehmen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Nach der Markteinführung wurde sehr selten über eine Nebenwirkung, die sogenannte Kieferknochennekrose (Knochenschädigung des Kiefers), bei Patienten berichtet, die 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 den Arzt/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 Ibandronsäure Sandoz 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 Ibandronsäure Sandoz 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 Ibandronsäure Sandoz einnehmen,

- wenn Sie allergisch gegen ein anderes Bisphosphonat sind.
- wenn Sie Schluckbeschwerden oder Verdauungsprobleme haben.
- wenn Sie einen besonders hohe oder niedrige Konzentration von Vitamin D oder bestimmten Mineralien im Blut haben.
- wenn Sie an Nierenbeschwerden leiden.

Es können Reizungen, Entzündungen oder Geschwüre in der Speiseröhre (Ösophagus), oft mit Symptomen wie starken Schmerzen im Brustkorb, starken Schmerzen beim Schlucken von Speisen und/oder Getränken, starke Übelkeit oder Erbrechen auftreten, insbesondere dann, wenn Sie kein volles Glas Wasser getrunken haben und/oder sich innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme von Ibandronsäure Sandoz hinlegen. Wenn bei Ihnen diese Symptome auftreten, brechen Sie die Einnahme von Ibandronsäure Sandoz ab und informieren Sie sofort Ihren Arzt (siehe Abschnitte 3 und 4).

### **Kinder und Jugendliche**

Ibandronsäure Sandoz darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

### **Einnahme von Ibandronsäure Sandoz 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 ist, dass Ibandronsäure Sandoz andere Arzneimittel in ihrer Wirkung beeinflussen kann. Umgekehrt können auch andere Arzneimittel die Wirkung von Ibandronsäure Sandoz beeinflussen.

**Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere**, wenn Sie eins der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden:

- Calcium-, Magnesium- Eisen- oder Aluminiumergänzungsmittel
- Acetylsalicylsäure und bestimmte Schmerzmittel (so genannte nicht-steroidale Antirheumatika, NSARs), wie Ibuprofen oder Naproxen, da NSARs und Ibandronsäure Sandoz den Magen und Darm reizen können.
- Antibiotika zum Spritzen aus der Gruppe der sogenannten Aminoglykoside, zum Beispiel Gentamicin, da sowohl Aminoglykoside als auch Ibandronsäure Sandoz den Calciumgehalt im Blut verringern können.

Die Einnahme von Medikamenten, die die Magensäure verringern, z. B. Cimetidin oder Ranitidin, kann die Wirkung von Ibandronsäure Sandoz leicht verstärken.

### **Einnahme von Ibandronsäure Sandoz zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Nehmen Sie Ibandronsäure Sandoz nicht zusammen mit einer Mahlzeit oder Getränken, mit Ausnahme von Wasser, ein, da die Wirkung des Arzneimittels beeinträchtigt wird, wenn es mit einer Mahlzeit oder Getränken eingenommen wird (siehe Abschnitt 3).

Nehmen Sie mindestens 6 Stunden vor der Einnahme von Ibandronsäure Sandoz keine Mahlzeit, Getränke (mit Ausnahme von Wasser) oder andere Arzneimittel oder Ergänzungsstoffe (z. B. Produkte, die Calcium (Milch), Aluminium, Magnesium und Eisen enthalten) ein. Warten Sie nach der Einnahme Ihrer Tablette mindestens 30 Minuten. Dann dürfen Sie wieder etwas essen und trinken sowie Arzneimittel oder Ergänzungsstoffe einnehmen (siehe Abschnitt 3).

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sie dürfen Ibandronsäure Sandoz nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, beabsichtigen, 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 Ibandronsäure Sandoz keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Sprechen Sie vorher mit Ihrem Arzt, wenn Sie aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen oder Werkzeuge bedienen wollen.

### **Ibandronsäure Sandoz enthält Lactose und Natrium**

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

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

## **3. Wie ist Ibandronsäure Sandoz 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 einer Mahlzeit, Getränken (mit Ausnahme von Wasser) oder anderen Arzneimitteln oder Ergänzungsstoffen ein. Sie sollten kein Wasser mit einem hohen Gehalt an Calcium trinken. Bei Bedenken hinsichtlich möglicher hoher Calciumwerte im Leitungswasser (Wasser hoher Härte) wird empfohlen, dass Sie Tafelwasser mit einem niedrigen Mineralgehalt trinken.

Möglicherweise wird Ihr Arzt regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen, solange Sie Ibandronsäure Sandoz einnehmen. Damit will er überprüfen, dass Sie die richtige Menge des Medikaments einnehmen.

### **So nehmen Sie das Medikament ein**

Es ist wichtig, dass Sie Ibandronsäure Sandoz wie vorgeschrieben und zur richtigen Zeit einnehmen. Anderenfalls kann es Reizungen, Entzündungen oder Geschwüre in der Speiseröhre (Ösophagus) verursachen.

Wenn Sie die folgenden Anweisungen beachten, können Sie dazu beitragen, diesen Beschwerden vorzubeugen:

- Nehmen Sie Ihre Tablette ein, gleich wenn Sie morgens aufstehen – bevor Sie die erste Nahrung oder das erste Getränk des Tages zu sich nehmen oder andere Medikamente oder Ergänzungsstoffe einnehmen.
- Nehmen Sie Ihre Ibandronsäure Sandoz 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. Die Tablette darf nicht gekaut, gelutscht oder zerdrückt werden. Achten Sie darauf, dass sie sich nicht bereits in Ihrem Mund auflöst.
- Warten Sie nach Einnahme Ihrer Tablette mindestens 30 Minuten. Dann können Sie Ihre erste Mahlzeit, Ihr erstes Getränk und andere Arzneimittel oder Ergänzungsstoffe zu sich nehmen.
- Nehmen Sie Ihre Ibandronsäure Sandoz Tablette in einer aufrechten (sitzenden oder stehenden) Haltung ein und legen Sie sich während der nächsten Stunde (60 Minuten) nach Einnahme der Tablette nicht hin. Anderenfalls kann ein Teil des Arzneimittels in Ihre Speiseröhre zurücklaufen.

### **Wie viel wird eingenommen?**

Die übliche Dosis Ibandronsäure Sandoz beträgt eine Tablette pro Tag. Wenn Sie eine mittelschwere Störung der Nierenfunktion haben, wird Ihr Arzt Ihre Dosis eventuell auf eine Tablette alle zwei Tage herabsetzen. Wenn Sie eine schwere Störung der Nierenfunktion haben, wird Ihr Arzt Ihre Dosis eventuell auf eine Tablette pro Woche herabsetzen.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Ibandronsäure Sandoz eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zu viele Tabletten eingenommen haben, sprechen Sie sofort mit einem Arzt oder gehen Sie ins Krankenhaus. Trinken Sie vorher ein volles Glas Milch. Lösen Sie kein Erbrechen aus. Legen Sie sich nicht hin.

### **Wenn Sie die Einnahme von Ibandronsäure Sandoz vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn Sie normalerweise eine Tablette pro Tag nehmen, lassen Sie die vergessene Tablette einfach aus und setzen Sie die Einnahme am nächsten Tag ganz normal fort. Wenn Sie normalerweise eine Tablette jeden zweiten Tag oder einmal in der Woche nehmen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Wenn Sie die Einnahme von Ibandronsäure Sandoz abbrechen**

Nehmen Sie Ibandronsäure Sandoz so lange ein, wie Ihr Arzt es Ihnen verordnet, denn das Medikament wirkt nur, wenn es regelmäßig genommen wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme 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.

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

**Häufig:** (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Übelkeit, Sodbrennen und Schluckbeschwerden (Entzündungen in der Speiseröhre)

**Gelegentlich:** (kann bis zu 1 von 100 Personen 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 Personen betreffen)

- Augenschmerzen und -entzündungen (wenn andauernd)
- 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 Personen 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, einhergehend mit Atembeschwerden. Sie haben eventuell eine schwerwiegende, möglicherweise lebensbedrohliche, allergische Reaktion.
- Schwere unerwünschte Hautreaktionen.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Ohrenschmerzen, Ausfluss aus dem Ohr und/oder eine Ohreninfektion auftreten. Diese könnten Anzeichen für eine Schädigung der Knochen im Ohr sein.

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

- Asthmaanfall

#### Weitere mögliche Nebenwirkungen

**Häufig:** (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Bauchschmerzen, Verdauungsstörung
- erniedrigte Calciumspiegel im Blut
- Schwächegefühl

**Gelegentlich:** (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- Schmerzen im Brustkorb
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl auf der Haut (Parästhesie)
- Grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein oder Schmerzen
- Mundtrockenheit, ungewöhnlicher Geschmack im Mund, Schluckbeschwerden
- Anämie (Blutarmut)
- erhöhter Harnstoffspiegel oder erhöhter 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 Ibandronsäure Sandoz aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „Verw. bis“ 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 Ibandronsäure Sandoz enthält**

- Der Wirkstoff ist: Ibandronsäure. Jede Filmtablette enthält 50 mg Ibandronsäure (als Mononatriumibandronat 1 H<sub>2</sub>O).

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettenkern: Povidon, mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, vorverkleisterte Stärke (Mais), Glyceroldibehentat, hochdisperses Siliciumdioxid.
- Tablettenüberzug: Titandioxid, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Macrogol 4000.

### **Wie Ibandronsäure Sandoz 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Österreich

### **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

Und

Lek S.A.  
ul. Domaniewska 50 C  
02-672 Warschau  
Polen

Und

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57, 1526 Laibach  
Slowenien

Und

Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179 Barleben  
Deutschland

Und

Salutas Pharma GmbH  
Dieselstrasse 5, 70839 Gerlingen  
Deutschland

Und

S.C. Sandoz, S.R.L.  
Str. Livezeni nr. 7A, RO-540472 Targu-Mures  
Rumänien

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

**België/Belgique/Belgien**

Sandoz nv/sa  
Tél/Tel: +32 27229797

**Κόπος**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova Ulica 57,  
SI-1000 Ljubljana,  
Slovenia  
Τηλ: +357 22 69 0690

**България**

BO Sandoz Bulgaria  
55 Nikola Vaptsarov blvd, EXPO 2000, build.4,  
fl.4  
BG-1407 Sofia  
Тел.: + 359 2 970 47 47

**Latvija**

Sandoz d.d. Latvia filiale  
K.Valdemāra iela 33 – 29  
LV-1010 Rīga  
Tel: +371 67892006

**Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Na Pankráci 1724/129  
CZ 140 00, Praha 4 - Nusle  
Tel: +420 225 775 111  
office.cz@sandoz.com

**Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d  
Branch Office Lithuania  
Šeimyniškių g. 3A  
LT – 09312 Vilnius  
Tel: +370 5 2636 037

**Danmark, Ísland, Norge**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmörk/Danmark  
info.danmark@sandoz.com  
Tlf: +45 6395 1000

**Deutschland, Luxembourg/Luxemburg**

Hexal AG  
Industriestr. 25  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland/Allemagne  
Tel: +49 8024/908-0  
service@hexal.com

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Pärnu mnt 105  
EE - 11312 Tallinn  
Tel: +372 6652 400  
Info.ee@sandoz.com

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Sandoz Farmacéutica, S.A. / BEXAL  
FARMACÉUTICA, S.A.  
Centro Empresarial Osa Mayor  
Avda. Osa Mayor, nº 4  
E-28023 (Aravaca) Madrid  
Tel: +34 91 548 84 04  
Registros.spain@sandoz.com

**France**

Sandoz SAS  
49, avenue Georges Pompidou  
F-92593 Levallois-Perret Cedex  
Tél: + 33 1 49 64 48 00

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Maksimirska 120  
HR – 10 000 Zagreb  
Tel : +385 1 235 3111

**Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Tel: +36 1 430 2890  
<mailto:info.hungary@sandoz.com>

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova Ulica 57,  
SI-1000 Ljubljana,  
Slovenia  
Tel: +356 21222872

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
NL-1327 AH Almere  
Tel: +31 36 52 41 600

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Tel: +43 5338 2000

**Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 50 C  
02-672 Warszawa  
Tel.: +48 22 209 70 00  
[biuro.pl@sandoz.com](mailto:biuro.pl@sandoz.com)

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E  
Taguspark  
2740-255 Porto Salvo  
Tel: +351 21 196 40 00

**România**

Sandoz S.R.L.  
Strada Livezeni 7A  
540472 Targu Mures  
Tel: +40 21 407 51 60

**Ireland**

ROWEX LTD  
Newtown  
IE-Bantry Co. Cork  
P75 V009  
Tel: +353 27 50077

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Largo Umberto Boccioni, 1  
I-21040 Origgio / VA  
Tel: +39 02 96541

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Sandoz Ltd  
Park View, Riverside Way  
Watchmoor Park  
Camberley, Surrey  
GU15 3YL United Kingdom  
Tel: +44 1276 69 8020  
uk.drugsafety@sandoz.com

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens vej 14  
DK-2300 Kööpenhamina S/Köpenhamn S  
info.suomi@sandoz.com  
Tlf: +45 6395 1000

**Slovenija**

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
SI-1526 Ljubljana  
Tel: +386 1 580 21 11  
Info.lek@sandoz.com

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Žižkova 22B  
SK-811 02 Bratislava  
Tel: +421 2 50 706 111

**Sverige**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens vej 14  
DK-2300 Köpenhamn S  
info.sverige@sandoz.com  
Tlf: +45 6395 1000

**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.