

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ibandronsäure Teva 50 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, bikonvexe, kapselförmige Filmtabletten mit der Prägung „50“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine 50 mg Filmtablette täglich.

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Leberinsuffizienz*

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 (> 65 Jahre)*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Ibandronsäure Teva 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 Ibandronsäure Teva 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 Ibandronsäure Teva 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 Ibandronsäure Teva 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 Teva darf nur Wasser verwendet werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Ibandronsäure 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 Ibandronsäure Teva 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 Teva 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 Teva 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 Teva 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 Teva 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 Teva 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 Teva 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 Teva ist in Betracht zu ziehen, bis der Zustand behoben ist und die dazu beitragenden Risikofaktoren, soweit möglich, begrenzt werden können.

#### Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs

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

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

#### Atypische Femurfrakturen

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

Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Betracht gezogen werden.

Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten sollte den Patienten geraten werden, über jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Atypische Frakturen anderer Röhrenknochen

Atypische Frakturen anderer Röhrenknochen, z. B. von Ulna und Tibia, wurden ebenfalls bei Patienten in Langzeitbehandlung berichtet. Wie bei den atypischen Femurfrakturen treten diese Frakturen nach minimalem oder keinem Trauma auf, und bei einigen Patienten treten Prodromalschmerzen vor der vollständigen Fraktur auf. Bei Ulnafrakturen kann dies auf die wiederholte Belastung durch die langfristige Verwendung von Gehhilfen zurückzuführen sein (siehe Abschnitt 4.8).

#### Nierenfunktion

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

#### Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber anderen Bisphosphonaten

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

#### Sonstige(r) Bestandteil(e)

##### *Natrium*

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**

#### Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Eine Beeinflussung der Resorption von Ibandronsäure Teva 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).

#### Arzneimittelwechselwirkungen

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

#### H<sub>2</sub>-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 Teva bei gleichzeitiger Gabe von H<sub>2</sub>-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 Substanzgruppen 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 potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb sollten Ibandronsäure Teva während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ibandronsäure in die Muttermilch übergeht. In Studien an laktierenden Ratten wurden nach intravenöser Anwendung geringe Konzentrationen von Ibandronsäure in der Milch nachgewiesen. Ibandronsäure Teva 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 Ibandronsäure Teva 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 2 Hauptstudien der Phase III aufgetretenen Nebenwirkungen (Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen: 286 Patienten wurden mit Ibandronsäure 50 mg oral 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 ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 1: Nebenwirkungen, die nach oraler Verabreichung von Ibandronsäure Teva berichtet wurden**

Systemorganklasse	Sehr häufig	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†*	Asthma-Exazerbation
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Hypokalzämie*				
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			Parästhesie, Störung des Geschmacksempfindens (Geschmacksverfälschung)			
<b>Augenerkrankungen</b>				Entzündliche Augenerkrankungen†*		

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Ösophagitis, Abdominalschmerzen, Dyspepsie, Übelkeit	Blutung, Duodenalulkus, Gastritis, Dysphagie, Mundtrockenheit			
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			Pruritus		Stevens-Johnson-Syndrom†, Erythema multiforme†, Dermatitis bullosa†	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>				Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen†	Kieferknochennekrosen†*, Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)†	Atypische Frakturen anderer Röhrenknochen als des Femurs
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			Azotämie (Urämie)			
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Asthenie	Brustschmerzen, grippeähnliche Erkrankung, Unwohlsein, Schmerzen			
<b>Untersuchungen</b>			Parathormon im Blut erhöht			

\* 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.

#### Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen

Obwohl die Pathophysiologie unklar ist, deuten Hinweise aus epidemiologischen Studien auf ein erhöhtes Risiko für atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen bei Langzeittherapie mit



Bisphosphonaten zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose hin, insbesondere nach drei- bis fünfjähriger Anwendung. Das absolute Risiko für atypische subtrochantäre und diaphysäre Frakturen der langen Röhrenknochen (Nebenwirkung der Bisphosphonatklasse) bleibt sehr gering.

#### Entzündliche Augenerkrankungen

Entzündliche Augenerkrankungen wie Uveitis, Episkleritis und Skleritis sind unter Anwendung von Bisphosphonaten, darunter 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 IbandronsäureTeva 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 Teva 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 <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 Teva 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 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 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 Knochenresorption (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 Gesamtklärance 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.

#### *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  $\leq$  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 Abschnitte 4.2 und 5.1)*

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Ibandronsäure 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:*

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 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-Harnleitersyndrom) sowie Zahnanomalien bei den F1-Nachkommen von Ratten.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose  
Povidon (K 30)  
Crospovidon (Typ A)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Stearinsäure

#### Tablettenüberzug:

Opadry weiß YS-1-7003:  
Titandioxid (E171)  
Hypromellose  
Macrogol 400  
Polysorbat 80

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Aclar/PVC-Aluminium-Blisterpackungen in Faltschachteln zu 28 oder 84 Tabletten.

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 pharmazeutischer Produkte in die Umwelt sollte so gering wie möglich gehalten werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Teva B.V.  
Swensweg 5

2031 GA Haarlem  
Niederlande

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

EU/1/10/642/001	28 Filmtabletten in PVC/Aclar/PVC-Aluminium-Blisterpackungen in Faltschachteln
EU/1/10/642/002	84 Filmtabletten in PVC/Aclar/PVC-Aluminium-Blisterpackungen in Faltschachteln

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. September 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Juni 2015

#### **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ibandronsäure Teva 150 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 150 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H<sub>2</sub>O).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Weiß, bikonvexe, kapselförmige Filmtabletten mit der Prägung „I150“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

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

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

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

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

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

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

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

### Besondere Patientengruppen

#### *Niereninsuffizienz*

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

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

#### *Leberinsuffizienz*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Ältere Patienten (> 65 Jahre)*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Ibandronsäure Teva bei Kindern unter 18 Jahren und die Sicherheit und Wirksamkeit von Ibandronsäure Teva in dieser Patientenpopulation wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2).

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

- Die Tabletten müssen unzerkaut mit einem Glas Wasser (180 bis 240 ml) in aufrecht sitzender oder stehender Haltung geschluckt werden. Wasser mit einer hohen Calciumkonzentration darf nicht verwendet werden. Falls es Bedenken bezüglich eines potenziell hohen Calciumgehalts im Leitungswasser gibt (hartes Wasser), wird empfohlen, Flaschenwasser mit einem geringen Anteil an Mineralstoffen zu verwenden.
- Nach der Einnahme von Ibandronsäure Teva dürfen sich die Patienten 1 Stunde lang nicht hinlegen.
- Zur Einnahme von Ibandronsäure Teva darf nur Wasser verwendet werden.
- Die Patienten dürfen die Tablette wegen der potenziellen Gefahr oropharyngealer Ulzerationen nicht kauen oder lutschen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

#### Hypokalzämie

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

#### 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 Teva an Patienten mit aktiven Problemen im oberen Magen-Darm-Trakt (z. B. bekanntem Barrett-Ösophagus,



Dysphagie, anderen ösophagealen Erkrankungen, Gastritis, Zwölffingerdarmenzündung oder Geschwüren) verabreicht wird.

Nebenwirkungen wie Ösophagitis, ösophageale Ulzerationen und ösophageale Erosionen, die in manchen Fällen schwer verliefen und einen Krankenhausaufenthalt nötig machten, selten mit Blutungen oder gefolgt von ösophagealer Stenose oder Perforation, wurden bei Patienten berichtet, die mit oralen Bisphosphonaten behandelt wurden. Das Risiko von schweren ösophagealen unerwünschten Ereignissen scheint größer zu sein bei Patienten, die die Dosierungsanweisung nicht einhalten und/oder weiter orale Bisphosphonate einnehmen, nachdem sie Symptome entwickelt haben, die auf eine ösophageale Reizung hindeuten. Patienten sollten die Hinweise zur Dosierung besonders beachten und in der Lage sein, diese zu befolgen (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

#### Kieferknochennekrosen

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die Ibandronsäure Teva zur Behandlung einer Osteoporose erhielten, sehr selten über Kieferknochennekrosen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

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

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

Während der Behandlung mit Ibandronsäure Teva 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 Teva 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 Teva ist in Betracht zu ziehen, bis der Zustand behoben ist und dazu beitragende Risikofaktoren, soweit möglich, begrenzt werden können.

#### Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs

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

#### Atypische Femurfrakturen

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

Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten sollte den Patienten geraten werden, über jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Atypische Frakturen anderer Röhrenknochen

Atypische Frakturen anderer Röhrenknochen, z. B. von Ulna und Tibia, wurden ebenfalls bei Patienten in Langzeitbehandlung berichtet. Wie bei den atypischen Femurfrakturen treten diese Frakturen nach minimalem oder keinem Trauma auf, und bei einigen Patienten treten Prodromalschmerzen vor der vollständigen Fraktur auf. Bei Ulnafrakturen kann dies auf die wiederholte Belastung durch die langfristige Verwendung von Gehhilfen zurückzuführen sein (siehe Abschnitt 4.8).

#### Niereninsuffizienz

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

#### Sonstige(r) Bestandteil(e)

##### *Natrium*

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**

#### Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

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

### Arzneimittelwechselwirkungen

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

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

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

### Acetylsalicylsäure und NSARs

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

### H<sub>2</sub>-Blocker oder Protonenpumpenhemmer

Von über 1.500 teilnehmenden Patienten in der Studie BM 16549, bei der das monatliche Dosierungsschema mit dem täglichen Dosierungsschema von Ibandronsäure verglichen wurde, benötigten 14 % der Patienten nach einem Jahr und 18 % der Patienten nach zwei Jahren Histamin-(H<sub>2</sub>)-Blocker oder Protonenpumpenhemmer. Unter diesen Patienten war die Inzidenz von Ereignissen im oberen Gastrointestinaltrakt bei den Patienten, die mit Ibandronsäure 150 mg einmal monatlich behandelt wurden, ähnlich wie bei den Patienten, die mit Ibandronsäure 2,5 mg täglich behandelt wurden.

Bei männlichen Probanden und postmenopausalen Frauen verursachte die intravenöse Anwendung von Ranitidin eine Zunahme der Bioverfügbarkeit der Ibandronsäure von etwa 20 %, wahrscheinlich aufgrund reduzierter Magensäure. Da diese Zunahme jedoch im normalen Schwankungsbereich der Bioverfügbarkeit der Ibandronsäure liegt, wird keine Dosisanpassung von Ibandronsäure Teva bei gleichzeitiger Anwendung von H<sub>2</sub>-Antagonisten oder anderen Wirkstoffen, die zum Anstieg des pH-Wertes im Magen führen, für notwendig erachtet.

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

### Schwangerschaft

Ibandronsäure Teva ist nur zur Anwendung von postmenopausalen Frauen angezeigt und darf nicht von Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden.

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Ibandronsäure bei Schwangeren vor. Studien mit Ratten haben eine gewisse Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Ibandronsäure Teva sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ibandronsäure in die Muttermilch übergeht. In Studien an laktierenden Ratten wurden nach intravenöser Anwendung geringe Konzentrationen von Ibandronsäure in der Milch nachgewiesen. Ibandronsäure Teva 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 Ibandronsäure Teva keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die berichtet wurden, sind anaphylaktische Reaktion/Schock, atypische Femurfrakturen, Kieferknochennekrose, gastrointestinale Reizung und Augenentzündung (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.4).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Arthralgie und Grippe-ähnliche Symptome. Diese Symptome treten üblicherweise in Zusammenhang mit der ersten Dosis auf, sind im Allgemeinen von kurzer Dauer, von leichter bis mäßiger Intensität und gehen im Verlauf der weiteren Behandlung ohne Hilfsmaßnahmen zurück (siehe Abschnitt „Grippe-ähnliche Erkrankung“).

##### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 1 stellt eine vollständige Liste der aufgetretenen Nebenwirkungen dar. Die Sicherheit einer oralen Behandlung mit 2,5 mg Ibandronsäure täglich wurde bei 1.251 Patienten untersucht, die in vier Placebo-kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, wobei die große Mehrheit der Patienten aus der zulassungsrelevanten 3-jährigen Frakturstudie (MF 4411) kam.

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

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

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

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Asthma-Exazerbation	Überempfindlichkeitsreaktionen	Anaphylaktische Reaktion/Schock*†	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypokalzämie†			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel			

Augenerkrankungen			Entzündliche Augenerkrankungen*†		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*	Ösophagitis, Gastritis, Gastroösophagealer Reflux, Dyspepsie, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit	Ösophagitis einschließlich ösophagealer Ulzerationen oder Verengungen und Dysphagie, Erbrechen, Blähungen	Duodenitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag		Angioödem, Gesichtsoedem, Urtikaria	Stevens-Johnson-Syndrom†, Erythema multiforme†, Dermatitis bullosa†	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelenkschmerzen, Myalgie, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Muskelkrämpfe, Steifheit der Skelettmuskulatur	Rückenschmerzen	Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen†	Kieferknochennekrosen*†, Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate) †	Atypische Frakturen anderer Röhrenknochen als des Femurs
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Grippe-ähnliche Erkrankungen*	Müdigkeit			

\* Weitere Informationen siehe unten

† Nach Markteinführung beobachtet

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Gastrointestinale Nebenwirkungen

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

#### Grippe-ähnliche Erkrankung

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

#### Kieferknochennekrosen

Fälle von Kieferknochennekrosen wurden insbesondere bei Krebspatienten berichtet, die mit Arzneimitteln behandelt wurden, die die Knochenresorption hemmen, darunter Ibandronsäure (siehe

Abschnitt 4.4). Fälle von Kieferknochennekrosen wurden nach der Markteinführung in Zusammenhang mit Ibandronsäure berichtet.

#### Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen

Obwohl die Pathophysiologie unklar ist, deuten Hinweise aus epidemiologischen Studien auf ein erhöhtes Risiko für atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen bei Langzeittherapie mit Bisphosphonaten zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose hin, insbesondere nach drei- bis fünfjähriger Anwendung. Das absolute Risiko für atypische subtrochantäre und diaphysäre Frakturen der langen Röhrenknochen (Nebenwirkung der Bisphosphonatklasse) bleibt sehr gering.

#### Entzündliche Augenerkrankungen

Entzündliche Augenerkrankungen wie Uveitis, Episkleritis und Skleritis sind unter Anwendung von Bisphosphonaten, darunter 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**

Zur Therapie einer Überdosierung von Ibandronsäure Teva stehen keine speziellen Informationen zur Verfügung. Basierend auf den Erfahrungen mit dieser Substanzklasse kann jedoch eine orale Überdosierung zu Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt (wie Magenverstimmung, Dyspepsie, Ösophagitis, Gastritis oder Ulkus) oder zu Hypokalzämie führen. Milch oder Antazida sollten zur Bindung von Ibandronsäure Teva gegeben werden, und jede Nebenwirkung symptomatisch behandelt werden. Wegen des Risikos einer Ösophagusreizung sollte kein Erbrechen ausgelöst werden und der Patient in vollkommen aufrechter Haltung verbleiben.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### *Wirkmechanismus*

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

#### *Pharmakodynamische Wirkungen*

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

Tiermodelle bestätigen, dass Ibandronsäure ein hochwirksamer Inhibitor der Osteoklastenaktivität ist. Bei heranwachsenden Ratten gab es keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Mineralisation, selbst nach Dosen, die 5000-mal höher waren als für die Osteoporosetherapie erforderlich.

Die tägliche und die intermittierende Langzeitgabe (mit verlängerten dosisfreien Intervallen) an Ratten, Hunde und Affen gingen beide mit der Bildung neuen Knochens normaler Qualität und mit gleich bleibender oder erhöhter mechanischer Festigkeit einher, sogar bei Dosierungen im toxischen Bereich. Beim Menschen wurde die Wirksamkeit der täglichen und der intermittierenden Verabreichung mit einem dosisfreien Intervall von 9-10 Wochen ohne Ibandronsäure in der klinischen Studie (MF 4411), bei der Ibandronsäure eine Fraktur-verhindernde Wirkung zeigte, bestätigt.

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

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

#### *Klinische Wirksamkeit*

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

#### Ibandronsäure 150 mg einmal monatlich

##### Knochenmineraldichte (BMD)

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

Tabelle 2: Mittlere relative Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule, des gesamten Hüftknochens, des Oberschenkelhalses und des Trochanters vom Ausgangswert, nach einem Jahr (primäre Analyse) und nach 2-jähriger Behandlung („*Per-Protocol*“-*Population*) in der Studie BM 16549.

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

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

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

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

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

#### Biochemische Marker des Knochenumbaus

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

Nach einem Jahr wurde bei 83,5 % ( $p=0,006$ ) der Patienten, die Ibandronsäure 150 mg einmal monatlich, und bei 73,9 % der Patienten, die Ibandronsäure 2,5 mg täglich erhielten, ein Ansprechen identifiziert (definiert als ein Abfall von  $\geq 50\%$  vom Ausgangswert). Nach zwei Jahren wurde bei 78,7 % ( $p=0,002$ ) und bei 65,6 % der Patienten in den Studienarmen mit 150 mg einmal monatlich bzw. 2,5 mg täglich ein Ansprechen identifiziert.



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

### Ibandronsäure 2,5 mg täglich

In der initialen 3-jährigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Frakturstudie (MF 4411) wurde eine statistisch signifikante und klinisch relevante Abnahme der Inzidenz neuer radiologisch-morphologisch dokumentierter und klinischer vertebraler Frakturen nachgewiesen (Tabelle 3). In dieser Studie wurde Ibandronsäure in oralen Dosierungen von 2,5 mg täglich und 20 mg intermittierend als zu untersuchendes Dosierungsschema geprüft. Ibandronsäure wurde 60 Minuten vor der ersten Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme des jeweiligen Tages eingenommen (Nüchternperiode nach der Einnahme). In die Studie wurden Frauen im Alter von 55 bis 80 Jahren eingeschlossen, die sich seit mindestens 5 Jahren in der Postmenopause befanden, eine BMD der Lendenwirbelsäule von -2 bis -5 SD unterhalb des prämenopausalen Mittelwertes (T-Score) in mindestens einem Wirbel [L1-L4] hatten und bereits eine bis vier vertebrale Frakturen aufwiesen. Alle Patientinnen erhielten täglich 500 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D. Die Wirksamkeit wurde bei 2.928 Patientinnen ausgewertet. Ibandronsäure zeigte bei täglicher Verabreichung von 2,5 mg eine statistisch signifikante und klinisch relevante Abnahme der Inzidenz neuer vertebraler Frakturen. Dieses Dosierungsschema reduzierte das Auftreten neuer radiologisch nachgewiesener vertebraler Frakturen während der dreijährigen Studiendauer um 62 % ( $p=0,0001$ ). Es wurde eine Reduzierung des relativen Risikos von 61 % nach 2 Jahren beobachtet ( $p=0,0006$ ). Nach 1-jähriger Behandlungsdauer wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet ( $p=0,056$ ). Die Frakturverhindernde Wirkung blieb während der Dauer der Studie erhalten. Es gab keinen Hinweis auf eine mit der Zeit nachlassende Wirkung. Die Inzidenz klinischer vertebraler Frakturen war ebenfalls um 49 % signifikant reduziert ( $p=0,011$ ). Die starke Wirkung auf die vertebralen Frakturraten zeigte sich auch in einer statistisch signifikanten Verringerung des Körpergrößenverlustes im Vergleich zu Placebo ( $p<0,0001$ ).

Tabelle 3: Ergebnisse der 3-jährigen Frakturstudie MF 4411 (% , 95 %-KI)

	Placebo (n=974)	Ibandronsäure 2,5 mg täglich (n=977)
Reduktion des relativen Risikos neuer morphologisch nachgewiesener vertebraler Frakturen		62 % (40,9; 75,1)
Inzidenz neuer morphologisch nachgewiesener vertebraler Frakturen	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Reduktion des relativen Risikos klinischer vertebraler Frakturen		49 % (14,03; 69,49)
Inzidenz klinischer vertebraler Frakturen	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD - mittlere Veränderung an der Lendenwirbelsäule nach 3 Jahren im Vergleich zum Ausgangswert	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD - mittlere Veränderung am gesamten Hüftknochen nach 3 Jahren im Vergleich zum Ausgangswert	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

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

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

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

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

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

Die Zunahme der BMD in der Lendenwirbelsäule während drei Jahren betrug 5,3 % im Vergleich zu Placebo und 6,5 % im Vergleich zum Ausgangswert. Anstiege in der Hüfte betrugen im Vergleich zum Ausgangswert 2,8 % beim Oberschenkelhals, 3,4 % im gesamten Hüftknochen und 5,5 % beim Trochanter. Die biochemischen Marker des Knochenumbaus (wie Harn-CTX und Serum-Osteocalcin) zeigten das erwartete Muster der Senkung auf prämenopausale Werte und erreichten eine maximale Suppression nach 3–6 Monaten. Eine klinisch bedeutsame Reduktion um 50 % bei den biochemischen Markern der Knochenresorption wurde bereits einen Monat nach Beginn der Therapie mit 2,5 mg Ibandronsäure erreicht. Ein Behandlungsabbruch führt zum Wiederauftreten pathologischer Werte erhöhter Knochenresorption, die mit postmenopausaler Osteoporose in Verbindung stehen, wie vor der Behandlung. Die histologische Analyse von Knochenbiopsien nach 2- und 3-jähriger Behandlung postmenopausaler Frauen zeigte Knochen normaler Qualität und ohne Anzeichen für einen Mineralisationsdefekt.

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die primären pharmakologischen Wirkungen von Ibandronsäure am Knochen stehen in keiner direkten Beziehung zu den eigentlichen Plasmakonzentrationen, wie in verschiedenen Studien an Tieren und Menschen gezeigt wurde.

### *Resorption*

Die Resorption der Ibandronsäure im oberen Gastrointestinaltrakt erfolgt nach oraler Applikation rasch, und die Plasmakonzentrationen steigen bis zu einer oralen Einnahme von 50 mg proportional zur Dosis an, oberhalb dieser Dosis wurden überproportionale Anstiege gesehen. Maximale Plasmakonzentrationen wurden im Nüchternzustand innerhalb von 0,5 bis 2 Stunden erreicht (im Median 1 Stunde), und die absolute Bioverfügbarkeit betrug ungefähr 0,6 %. Das Ausmaß der Resorption wird bei gleichzeitiger Einnahme mit Nahrungsmitteln oder Getränken (mit Ausnahme von Wasser) beeinträchtigt. Bei Gabe von Ibandronsäure zusammen mit einem Standardfrühstück ist die Bioverfügbarkeit im Vergleich zu derjenigen, die bei Personen im Nüchternzustand beobachtet wird, um etwa 90 % reduziert. Wird Ibandronsäure 60 Minuten vor der ersten Mahlzeit des Tages eingenommen, kommt es nicht zu einer bedeutsamen Abnahme der Bioverfügbarkeit. Sowohl die Bioverfügbarkeit als auch die BMD-Zunahme werden reduziert, wenn Nahrung oder Getränke weniger als 60 Minuten nach der Einnahme von Ibandronsäure aufgenommen werden.

### *Verteilung*

Nach initialer systemischer Exposition bindet Ibandronsäure rasch an Knochen oder wird mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen beträgt das scheinbare terminale Verteilungsvolumen mindestens 90 l und die Menge der Dosis, die den Knochen erreicht, wird auf 40-50 % der zirkulierenden Dosis geschätzt. Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt etwa 85 %-87 % (ermittelt *in vitro* bei therapeutischen Arzneimittelkonzentrationen), sodass nur ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit anderen Arzneimitteln infolge einer Verdrängung besteht.

### *Biotransformation*

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

### *Elimination*

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

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

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

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

### Pharmakokinetik in speziellen klinischen Situationen

#### *Geschlecht*

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

### *Bevölkerungsgruppen*

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

### *Patienten mit Niereninsuffizienz*

Die renale Clearance von Ibandronsäure steht bei Patienten mit verschieden ausgeprägter Niereninsuffizienz in linearer Beziehung zur Kreatinin-Clearance.

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

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min), die für 21 Tage täglich 10 mg Ibandronsäure oral erhielten, zeigten 2- bis 3-fach höhere Plasmakonzentrationen als Patienten mit normaler Nierenfunktion, und die Gesamt-Clearance der Ibandronsäure betrug 44 ml/min. Nach intravenöser Gabe von 0,5 mg Ibandronsäure nahmen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz die Gesamt-Clearance um 67 %, die renale um 77 % und die nicht renale Clearance um 50 % ab. Die erhöhte Exposition ging aber nicht mit einer verringerten Verträglichkeit einher. Wegen der begrenzten klinischen Erfahrung wird Ibandronsäure nicht für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4). Die Pharmakokinetik von Ibandronsäure wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die nicht durch Hämodialyse behandelt wurden, nicht untersucht. Die Pharmakokinetik von Ibandronsäure ist bei diesen Patienten nicht bekannt, daher sollte Ibandronsäure unter diesen Umständen nicht angewendet werden.

### *Patienten mit Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2)*

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

### *Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.2)*

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

### *Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.1)*

Über die Anwendung von Ibandronsäure in diesen Altersgruppen liegen keine Daten vor.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Toxische Effekte, z. B. Anzeichen eines Nierenschadens, wurden bei Hunden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend weit über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hinweist.

### *Mutagenität/Karzinogenität:*

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

### *Reproduktionstoxizität:*

Bei oral behandelten Ratten und Kaninchen konnte keine direkte fetotoxische oder teratogene Wirkung der Ibandronsäure nachgewiesen werden, und bei einer Exposition, die extrapoliert mindestens 35-mal höher war als die Exposition beim Menschen, ergaben sich bei Ratten keine unerwünschten Wirkungen auf die Entwicklung der F<sub>1</sub>-Nachkommen. In Reproduktionsstudien mit oral behandelten Ratten bestanden die Auswirkungen auf die Fertilität bei Dosierungen von 1 mg/kg/Tag und mehr in erhöhten Präimplantationsverlusten. In Reproduktionsstudien mit intravenös behandelten Ratten verringerte Ibandronsäure bei Dosierungen von 0,3 und 1 mg/kg/Tag die

Spermienzahl und verringerte bei Männchen die Fertilität bei 1 mg/kg/Tag und bei Weibchen bei 1,2 mg/kg/Tag. Die unerwünschten Wirkungen von Ibandronsäure in Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten waren dieselben, die bei der Substanzklasse der Bisphosphonate beobachtet wurden. Zu ihnen zählen eine verringerte Anzahl der Nidationsstellen, eine Beeinträchtigung der natürlichen Geburt (Dystokie) und eine Zunahme viszeraler Abweichungen (Nierenbecken-Harnleitersyndrom).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose  
Povidon (K 30)  
Crospovidon (Typ A)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Stearinsäure

#### Tablettenüberzug:

Opadry weiß YS-1-7003:  
Titandioxid (E171)  
Hypromellose  
Macrogol 400  
Polysorbat 80

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Aclar/PVC-Aluminium-Blisterpackungen in Faltschachteln zu 1 oder 3 Tabletten.

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 pharmazeutischer Produkte in die Umwelt sollte so gering wie möglich gehalten werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande

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

EU/1/10/642/003	1 Filmtablette in PVC/Aclar/PVC-Aluminium-Blisterpackung in Faltschachteln
EU/1/10/642/004	3 Filmtabletten in PVC/Aclar/PVC-Aluminium-Blisterpackungen in Faltschachteln

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. September 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Juni 2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH 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, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

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

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
HU-4042 Debrecen  
Ungarn

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Niederlande

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29/305  
747 70 Opava-Komarov  
Tschechische Republik

Teva Operations Poland Sp.z o.o  
ul. Mogilska 80  
31-546 Krakow  
Polen

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**

Ibandronsäure Teva 50 mg: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Ibandronsäure Teva 150 mg: Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **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)**

Nicht zutreffend.



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

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ibandronsäure Teva 50 mg Filmtabletten  
Ibandronsäure

**2. WIRKSTOFF(E)**

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

28 Filmtabletten  
84 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lutschen, zerkauen oder zerdrücken Sie die Tabletten nicht.

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**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/642/001	28 Filmtabletten
EU/1/10/642/002	84 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Ibandronsäure Teva 50 mg Filmtabletten

**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**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ibandronsäure Teva 50 mg Filmtabletten  
Ibandronsäure

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva B.V.

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Mo  
Di  
Mi  
Do  
Fr  
Sa  
So

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

UMKARTON

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ibandronsäure Teva 150 mg Filmtabletten  
Ibandronsäure

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 150 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H<sub>2</sub>O).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

1 Filmtablette

3 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lutschen, zerkauen oder zerdrücken Sie die Tablette nicht.

Tablette zur einmal monatlichen Einnahme.

Notieren Sie sich das Einnahmedatum.

Monat 1 \_/ \_/ \_

Monat 2 \_/ \_/ \_

Monat 3 \_/ \_/ \_

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**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/642/003 1 Filmtablette  
EU/1/10/642/004 3 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Ibandronsäure Teva 150 mg Filmtabletten

**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**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ibandronsäure Teva 150 mg Filmtabletten  
Ibandronsäure

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva B.V.

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

*Packung mit 3 Filmtabletten*  
Monat 1  
Monat 2  
Monat 3



## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

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

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

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

Ibandronsäure Teva wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet und wird 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 Teva vermindert den Calciumverlust Ihrer Knochen. Dadurch wird verhindert, dass Ihre Knochen schwächer werden.

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

**Ibandronsäure Teva 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. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Ibandronsäure Teva einnehmen.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

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

Bei Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Ibandronat erhalten, wurde auch über atypische Frakturen der langen Knochen, z. B. des Unterarmknochens (Ulna) und des Schienbeins (Tibia), berichtet. Diese Frakturen treten nach einem minimalen oder gar keinem Trauma auf, und einige Patienten haben Schmerzen im Bereich der Fraktur, bevor sie sich mit einer vollständigen Fraktur vorstellen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Ibandronsäure Teva 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 Ibandronsäure Teva hinlegen. Beenden Sie die Einnahme von Ibandronsäure Teva und wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie diese Symptome entwickeln (siehe Abschnitte 3 und 4).

## **Kinder und Jugendliche**

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

## **Einnahme von Ibandronsäure Teva 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 Ibandronsäure Teva die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Ebenso können andere Arzneimittel die Wirkungsweise von Ibandronsäure Teva 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 Ibandronsäure Teva Ihren Magen und Darm reizen können.
- Ein bestimmtes Antibiotikum aus der Familie der „Aminoglykoside“, wie z. B. Gentamicin, als Injektion. Der Grund ist, dass sowohl Aminoglykoside als auch Ibandronsäure Teva die Calciumspiegel in Ihrem Blut senken können.

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

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

Nehmen Sie Ibandronsäure Teva nicht zusammen mit Nahrungsmitteln oder anderen Getränken als Wasser ein, da Ibandronsäure Teva weniger wirksam ist, wenn es zusammen mit Nahrung oder Getränken eingenommen wird (siehe Abschnitt 3).

Nehmen Sie Ibandronsäure Teva mindestens 6 Stunden nach dem letzten Verzehr von Nahrungsmitteln und Getränken oder der Einnahme jeglicher anderer Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel (z.B. Produkte, die Calcium [Milch], Aluminium, Magnesium und Eisen enthalten), 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 Ibandronsäure Teva 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**

Sie können fahren und Maschinen bedienen, da erwartet wird, dass Ibandronsäure Teva 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.

## **Ibandronsäure Teva enthält Natrium**

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

## **3. Wie ist Ibandronsäure Teva 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 Ibandronsäure Teva 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 Ibandronsäure Teva 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 Tabletten 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 Ibandronsäure Teva 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 Ibandronsäure Teva 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 Ibandronsäure Teva 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 Ibandronsäure Teva abbrechen**

Nehmen Sie Ibandronsäure Teva solange ein, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat. Das Arzneimittel kann nämlich nur richtig wirken, wenn es über den gesamten Zeitraum eingenommen wird.

## Weitere Anwendung von Ibandronsäure Teva

Es ist wichtig, dass Sie Ibandronsäure Teva jeden Monat erhalten, solange Ihr Arzt es Ihnen verschreibt. Wenn Ihnen Ibandronsäure Teva schon 3-5 Jahre lang verabreicht wurde, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob die Anwendung fortgesetzt werden soll.

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 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).
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Ohrenschmerzen, Ausfluss aus dem Ohr und/oder eine Ohrinfektion auftreten. Diese könnten Anzeichen für eine Schädigung der Knochen im Ohr sein.
- Juckreiz, Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen, einhergehend mit Atembeschwerden. Sie haben eventuell eine schwerwiegende, möglicherweise lebensbedrohliche, allergische Reaktion.
- schwere Hautreaktionen

**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)

- Grippeähnliche 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 Ibandronsäure Teva 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.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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 Teva enthält**

- Der Wirkstoff ist: Ibandronsäure. Eine Filmtablette enthält 50 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H<sub>2</sub>O).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
- Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Povidon (K 30), Crospovidon (Typ A), hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure;
  - Tablettenüberzug: Titandioxid (E171), Hypromellose, Macrogol 400, Polysorbat 80.

### **Wie Ibandronsäure Teva aussieht und Inhalt der Packung**

Ibandronsäure Teva Filmtabletten sind weiße, bikonvexe, kapselförmige Filmtabletten mit der Prägung „50“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Ibandronsäure Teva ist in Blisterpackungen (PVC/Aclar/PVC – Aluminium) in Schachteln zu 28 oder 84 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

#### **Pharmazeutischer Unternehmer:**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande

**Hersteller:**

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13,  
4042 Debrecen  
Ungarn

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Niederlande

Teva Czech Industries s.r.o  
Ostravska 29/305,  
747 70 Opava-Komarov  
Tschechische Republik

Teva Operations Poland Sp.z o.o  
ul. Mogilska 80  
31-546 Krakow  
Polen

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел.: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf.: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070



**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

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

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Ibandronsäure Teva 150 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 Teva und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ibandronsäure Teva beachten?
3. Wie ist Ibandronsäure Teva einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ibandronsäure Teva aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

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

Ibandronsäure Teva gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Bisphosphonate genannt werden. Es enthält den Wirkstoff Ibandronsäure. Ibandronsäure Teva kann dem Knochenschwund entgegenwirken, indem bei den meisten Frauen, die es einnehmen, der weitere Verlust von Knochen gestoppt wird und die Knochenmasse zunimmt, auch wenn diese keinen Unterschied sehen oder spüren. Ibandronsäure Teva kann helfen, das Risiko von Knochenbrüchen (Frakturen) zu senken. Es zeigt sich eine Abnahme an Wirbelbrüchen, nicht aber an Oberschenkelhalsbrüchen.

**Ibandronsäure Teva wurde Ihnen zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose verschrieben, weil Sie ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche haben.** Die Osteoporose ist eine Ausdünnung und Schwächung der Knochen, die häufig bei Frauen nach den Wechseljahren vorkommt. Im Verlauf der Wechseljahre stellen die Eierstöcke die Bildung des weiblichen Hormons Östrogen ein, das dazu beiträgt, das Knochengestüt einer Frau gesund zu erhalten.

Je früher eine Frau in die Wechseljahre kommt, desto größer ist das Risiko von Knochenbrüchen bei Osteoporose.

Andere Faktoren, die das Risiko von Knochenbrüchen erhöhen können, sind:

- ein Mangel an Calcium und Vitamin D in der Nahrung,
- Rauchen oder zu viel Alkohol,
- Zu wenig Bewegung (Gehen oder eine andere das Knochengestüt mit dem Körpergewicht belastende Betätigung),
- Osteoporose in der Familiengeschichte.

Zusätzlich wird Ihnen eine **gesunde Lebensweise** dazu verhelfen, den größtmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen. Dies beinhaltet:

- eine ausgewogene Ernährung, reich an Calcium und Vitamin D,
- Bewegung (Gehen oder eine andere das Knochengestüt mit dem Körpergewicht belastende Betätigung),
- nicht zu rauchen und nicht zu viel Alkohol zu trinken.

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

### **Ibandronsäure Teva 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 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 in der Vergangenheit hatten.** Bitte suchen Sie Ihren Arzt auf.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Nach der Markteinführung wurde sehr selten über eine Nebenwirkung, die sogenannte Kieferknochennekrose (Knochenschädigung des Kiefers), bei Patienten berichtet, die mit Ibandronsäure Teva bei Osteoporose behandelt wurden. 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.

Bei Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Ibandronat erhalten, wurde auch über atypische Frakturen der langen Knochen, z. B. des Unterarmknochens (Ulna) und des Schienbeins (Tibia), berichtet. Diese Frakturen treten nach einem minimalen oder gar keinem Trauma auf, und einige Patienten haben Schmerzen im Bereich der Fraktur, bevor sie sich mit einer vollständigen Fraktur vorstellen.

Vor Beginn der Behandlung informieren Sie Ihren 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 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 Ibandronsäure Teva 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 Teva 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.

Manche Menschen müssen besonders vorsichtig sein, während sie Ibandronsäure Teva einnehmen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Ibandronsäure Teva einnehmen,

- wenn Sie irgendwelche Störungen des Mineralstoffwechsels haben (z. B. einen Vitamin-D-Mangel),
- wenn Ihre Nieren nicht normal arbeiten,
- wenn Sie Probleme beim Schlucken oder mit der Verdauung haben,

Reizung, Entzündung oder Geschwürbildung in der Speiseröhre, oft mit Symptomen wie starken Schmerzen im Brustkorb, starken Schmerzen beim Schlucken von Speisen und/oder Getränken, starker Übelkeit oder Erbrechen können auftreten, vor allem wenn Sie nicht ein volles Glas Leitungswasser getrunken und/oder Sie sich innerhalb einer Stunde nach der Einnahme von Ibandronsäure Teva hingelegt haben. Wenn Sie diese Symptome entwickeln, brechen Sie die Einnahme von Ibandronsäure Teva ab und nehmen Sie sofort Kontakt mit Ihrem Arzt auf (siehe Abschnitt 3).

### **Kinder und Jugendliche**

Ibandronsäure Teva darf nicht an Kinder oder Jugendliche unter 18 Jahren verabreicht werden.

### **Einnahme von Ibandronsäure Teva 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. Besonders bei:

- **Ergänzungspräparaten, die Calcium, Magnesium, Eisen oder Aluminium enthalten**, da diese die Wirkung von Ibandronsäure Teva möglicherweise beeinflussen können.
- Acetylsalicylsäure und anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) (einschließlich Ibuprofen, Diclofenac-Natrium und Naproxen), da diese den Magen und den Darm reizen können. Ibandronsäure Teva kann dies auch bewirken. Seien Sie deshalb besonders vorsichtig, wenn Sie Schmerzmittel oder Entzündungshemmer gleichzeitig mit Ibandronsäure Teva einnehmen.

**Warten Sie** nach der Einnahme Ihrer monatlichen Ibandronsäure Teva Tablette **1 Stunde, bevor Sie irgendein anderes Arzneimittel einnehmen**, einschließlich Magen-Darm-Tabletten, Calcium- oder Vitaminpräparaten.

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

**Ibandronsäure Teva darf nicht zusammen mit Speisen eingenommen werden.** Ibandronsäure Teva ist weniger wirksam, wenn es zusammen mit Nahrung eingenommen wird.

**Sie können Wasser, aber keine anderen Getränke zu sich nehmen.**

Warten Sie nach der Einnahme von Ibandronsäure Teva 1 Stunde, bevor Sie wieder Nahrung und Getränke einnehmen (siehe Abschnitt 3. Wie ist Ibandronsäure Teva einzunehmen?).

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Ibandronsäure Teva ist nur für die Anwendung bei Frauen nach der Menopause bestimmt und darf nicht von Frauen angewendet werden, die noch Kinder bekommen können.

Nehmen Sie Ibandronsäure Teva nicht ein, wenn Sie schwanger sind 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 Teva keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

### **Ibandronsäure Teva enthält Natrium**

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

### **3. Wie ist Ibandronsäure Teva 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.

**Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis von Ibandronsäure Teva eine Tablette einmal im Monat.**

#### **Einnahme der monatlichen Tablette**

Es ist wichtig, dass Sie die folgenden Anweisungen genau befolgen. Diese sollen dazu beitragen, dass die Ibandronsäure Teva Tablette Ihren Magen rasch erreicht, sodass eine Reizung Ihrer Speiseröhre weniger wahrscheinlich wird.

- **Nehmen Sie eine Ibandronsäure Teva 150 mg Tablette einmal im Monat ein.**
- **Wählen Sie einen Tag im Monat**, den Sie sich leicht merken können. Sie können entweder dasselbe Datum (wie z. B. der 1. in jedem Monat) oder denselben Tag (wie z. B. den ersten Sonntag in jedem Monat) wählen, um Ihre Ibandronsäure Teva Tablette einzunehmen. Wählen Sie das Datum, das am besten in Ihren Zeitplan passt.
- Nehmen Sie Ihre Ibandronsäure Teva Tablette **mindestens 6 Stunden nach dem letzten Verzehr** von Nahrung oder Getränken (außer Wasser) ein.
- Nehmen Sie Ihre Ibandronsäure Teva Tablette
  - **nach dem morgendlichen Aufstehen** und
  - **bevor Sie irgendetwas essen oder trinken** (auf nüchternen Magen) ein.
- **Schlucken Sie Ihre Tablette mit einem vollen Glas Wasser** (mindestens 180 ml).

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

- **Schlucken Sie Ihre Tablette ganz** – kauen oder zerdrücken Sie die Tablette nicht und achten Sie darauf, dass sie sich nicht im Mund auflöst.
- **Während der** auf die Einnahme der Tablette **folgenden Stunde (60 Minuten):**
  - **Legen Sie sich nicht hin.** Wenn Sie nicht aufrecht stehen oder sitzen, könnte ein Teil des Arzneimittels in Ihre Speiseröhre zurückgelangen.



- **Essen Sie nichts.**



- **Trinken Sie nichts** (außer Wasser, wenn nötig).
  - **Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel ein.**
- Nachdem Sie eine Stunde gewartet haben, können Sie Ihre erste Tagesmahlzeit und Getränke zu sich nehmen. Wenn Sie etwas gegessen haben, können Sie sich, wenn Sie möchten, hinlegen und bei Bedarf andere Arzneimittel einnehmen.

#### **Weitere Anwendung von Ibandronsäure Teva**

Es ist wichtig, dass Sie Ibandronsäure Teva jeden Monat einnehmen, solange Ihr Arzt es Ihnen verschreibt. Wenn Sie Ibandronsäure Teva schon 3-5 Jahre lang anwenden, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob Sie die Einnahme fortsetzen sollen.

**Wenn Sie eine größere Menge von Ibandronsäure Teva eingenommen haben, als Sie sollten**  
Wenn Sie versehentlich mehr als eine Tablette eingenommen haben, **trinken Sie ein Glas voll Milch und nehmen Sie sofort Kontakt mit Ihrem Arzt auf.**

**Führen Sie kein Erbrechen herbei und legen Sie sich nicht hin** – dadurch könnte Ibandronat Teva Ihre Speiseröhre reizen.

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

- Wenn Sie vergessen haben, Ihre Tablette am Morgen des von Ihnen gewählten Tages einzunehmen, **nehmen Sie auch keine Tablette später am Tag ein.** Sehen Sie stattdessen bitte in Ihrem Kalender nach, wann die nächste Einnahme geplant ist.

- **Wenn Sie vergessen haben, Ihre Tablette an Ihrem ausgewählten Tag einzunehmen, und es bis zur Einnahme Ihrer nächsten regulären Dosis nur 1 bis 7 Tage dauert...**

**Nehmen Sie niemals zwei Ibandronsäure Teva Tabletten innerhalb derselben Woche ein.** Warten Sie bis zur nächsten geplanten Dosis und nehmen Sie Ihre Tablette ganz normal ein. Dann nehmen Sie weiterhin eine Tablette pro Monat an den ursprünglich geplanten Tagen ein, die Sie in Ihrem Kalender markiert haben.

- **Wenn Sie vergessen haben, Ihre Tablette an Ihrem gewählten Tag einzunehmen, und es bis zur Einnahme Ihrer nächsten regulären Dosis länger als 7 Tage dauert...** Nehmen Sie eine Tablette am nächsten Morgen ein, nachdem Sie die vergessene Einnahme bemerkt haben. Dann nehmen Sie weiterhin eine Tablette pro Monat an den ursprünglich geplanten Tagen ein, die Sie in Ihrem Kalender markiert haben.

#### **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 sofort eine medizinische Notfallbehandlung:**

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

- starke Schmerzen im Brustkorb, starke Schmerzen beim Schlucken von Speisen oder Getränken, starke Übelkeit oder Erbrechen, Schluckbeschwerden. Sie haben eventuell eine

schwere Entzündung der Speiseröhre, möglicherweise mit Entzündung oder Verengung der Speiseröhre.

**Selten:** (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Juckreiz, Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen, einhergehend mit Atembeschwerden.
- anhaltende Augenschmerzen und –entzündungen
- neu auftretende Schmerzen, Schwäche oder Beschwerden in Oberschenkel, Hüfte oder Leiste. Sie haben eventuell ein frühes Anzeichen für einen möglichen, untypischen 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).
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Ohrenscherzen, Ausfluss aus dem Ohr und/oder eine Ohrinfektion auftreten. Diese könnten Anzeichen für eine Schädigung der Knochen im Ohr sein.
- schwerwiegende, möglicherweise lebensbedrohliche, allergische Reaktion
- schwere Hautreaktionen

### **Andere mögliche Nebenwirkungen**

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

- Kopfschmerzen
- Sodbrennen, Schmerzen beim Schlucken, Magen- oder Bauchschmerzen (möglicherweise wegen einer Entzündung im Magen-Darm-Trakt), Magenverstimmung, Übelkeit, Durchfall
- Muskelkrämpfe, Steifheit in den Gelenken und Gliedmaßen
- Grippe-ähnliche Symptome, einschließlich Fieber, Schüttelfrost und Zittern, Unwohlsein, Knochen-, Muskel- und Gelenkschmerzen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn eine dieser Nebenwirkungen Sie stark beeinträchtigt oder länger als ein paar Tage andauert.
- Hautausschlag

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

- Schwindel
- Blähungen (Flatulenz, Gefühl des aufgebläht sein)
- Rückenschmerzen
- Gefühl der Müdigkeit und Erschöpfung
- Asthmaanfälle
- Beschwerden bedingt durch einen niedrigen Calciumspiegel im Blut (Hypokalzämie), einschließlich Muskelkrämpfe oder -zuckungen und/oder ein kribbelndes Gefühl in den Fingern oder um den Mund

**Selten:** (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Entzündung des Zwölffingerdarms (erster Abschnitt des Dünndarms), was zu Bauchschmerzen führt
- Nesselsucht

### **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 Teva 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.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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 Teva enthält

- Der Wirkstoff ist: Ibandronsäure.  
Eine Filmtablette enthält 150 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H<sub>2</sub>O).
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
**Tablettenkern:** mikrokristalline Cellulose, Povidon (K 30), Crospovidon (Typ A), hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure;  
**Tablettenüberzug:** Titandioxid (E171), Hypromellose, Macrogol 400, Polysorbat 80.

### Wie Ibandronsäure Teva aussieht und Inhalt der Packung

Ibandronsäure Teva Filmtabletten sind weiße, bikonvexe, kapselförmige Filmtabletten mit der Prägung „I150“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Ibandronsäure Teva ist in Blisterpackungen (PVC/Aclar/PVC - Aluminium) in Schachteln zu 1 oder 3 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

#### Pharmazeutischer Unternehmer:

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande

#### Hersteller:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13,  
4042 Debrecen  
Ungarn

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Niederlande



Teva Czech Industries s.r.o  
Ostravska 29/305,  
747 70 Opava-Komarov  
Tschechische Republik

Teva Operations Poland Sp.z o.o  
ul. Mogilska 80  
31-546 Krakow  
Polen

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел.: +359 24899585

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf.: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

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