

Roche

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Bondronat® 2 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
 Bondronat® 6 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit 2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 2 mg Ibandronsäure (als 2,25 mg Ibandronsäure, Mononatriumsalz 1 H₂O).

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

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Bondronat ist indiziert zur

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

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

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

Intravenöse Anwendung.

Nur zum Einmalgebrauch. Es sollen nur klare Lösungen ohne Partikel verwendet werden.

Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen

Die empfohlene Dosis zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen beträgt 6 mg intravenös in Abständen von 3–4 Wochen. Die Dosis sollte über eine Zeitdauer von 1 Stunde infundiert werden. Für Infusionszwecke sollte der Inhalt der Durchstechflasche(n) nur zu 500 ml isotonischer Kochsalzlösung (oder 500 ml 5%iger Glucoselösung) hinzugefügt werden.

Behandlung der tumorinduzierten Hypercalcämie

Vor der Behandlung mit Bondronat sollte bei den Patienten ein angemessener Flüssigkeitsausgleich (Rehydratation) mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung vorgenommen werden. Bei der Dosierung sollte der Schweregrad der Hypercalcämie und die Art des Tumors berücksichtigt werden. Im Allgemeinen benötigen Patienten mit osteolyti-

schen Knochenmetastasen geringere Dosen als Patienten mit humoraler Hypercalcämie. Bei den meisten Patienten mit schwerer Hypercalcämie (Albumin-korrigierter Serumcalciumspiegel* ≥ 3 mmol/l oder ≥ 12 mg/dl) ist eine Einmaldosis von 4 mg ausreichend. Bei Patienten mit mäßiggradiger Hypercalcämie (Albumin-korrigierter Serumcalciumspiegel < 3 mmol/l oder < 12 mg/dl) ist eine Dosis von 2 mg wirksam. Die höchste in klinischen Studien eingesetzte Dosis betrug 6 mg; diese Dosis führt jedoch zu keiner weiteren Wirkungssteigerung.

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

Albumin-korrigierter Serumcalciumspiegel (mmol/l)

= Serumcalcium (mmol/l) – [0,02 × Albumin (g/l)] + 0,8

oder

Albumin-korrigierter Serumcalciumspiegel (mg/dl)

= Serumcalcium (mg/dl) + 0,8 × [4 – Albumin (g/dl)]

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

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

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

Bondronat Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird als intravenöse Infusion verabreicht. Hierzu wird der Inhalt der Durchstechflasche zu 500 ml isotonischer Kochsalzlösung (oder 500 ml 5%iger Glucoselösung) hinzugefügt und über zwei Stunden als Infusion verabreicht.

Da die versehentliche intraarterielle Anwendung von Präparaten, die nicht ausdrücklich zur intraarteriellen Therapie empfohlen werden, oder die paravenöse Applikation zu Gewebeschäden führen kann, muss gewährleistet sein, dass Bondronat Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nur intravenös verabreicht wird.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich bei Patienten mit leichter oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion, entsprechend einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min oder mehr.

Bei einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min sollte die Dosis für die Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen auf 2 mg alle 3–4 Wochen reduziert und über 1 Stunde infundiert werden.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Bondronat wird nicht empfohlen für Patienten unter 18 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

Bei Kindern darf Bondronat nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden, da hierzu keine klinischen Erfahrungen vorliegen.

Bei Patienten, die ein Herzinsuffizienz-Risiko aufweisen, muss eine Hyperhydratation vermieden werden.

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

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

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

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

Tabelle 1 Anzahl (Prozent) der Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien zur tumorinduzierten Hypercalcämie nach Behandlung mit Bondronat über Nebenwirkungen berichteten

Systemorganklasse/Nebenwirkung	Häufigkeit Anzahl (%) (n = 352)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig: Hypocalcämie	10 (2,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig: Knochenschmerzen	6 (1,7)
Gelegentlich: Myalgie	1 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig: Fieber	39 (11,1)
Gelegentlich: Grippe-ähnliche Erkrankung	2 (0,6)
Rigor	1 (0,3)

Anmerkung: Die Daten der 2-mg- und 4-mg-Dosierungen von Ibandronsäure wurden zusammengefasst. Die Ereignisse wurden unabhängig davon, ob ein Kausalzusammenhang festgestellt wurde oder nicht, dokumentiert.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bondronat darf nicht mit Calcium-haltigen Lösungen gemischt werden.

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

Andere Wechselwirkungsstudien haben bei postmenopausalen Frauen kein Wechselwirkungspotenzial mit Tamoxifen oder einer Hormonersatztherapie (Östrogen) gezeigt.

Bezüglich einer Disposition sind klinisch signifikante Wechselwirkungen unwahrscheinlich. Ibandronsäure wird nur über die Niere ausgeschieden und unterliegt keiner Bio-transformation. Der Sekretionsweg scheint keine bekannten sauren bzw. basischen Transportsysteme einzuschließen, die an der Ausscheidung anderer wirksamer Substanzen beteiligt sind. Des Weiteren hemmt Ibandronsäure weder die wesentlichen menschlichen P450-Isoenzyme in der Leber, noch induziert sie das hepatische Cytochrom-P450-System bei Ratten. Die Plasmaproteinbindung ist bei therapeutischen Konzentrationen gering, so dass Ibandronsäure wahrscheinlich keine anderen wirksamen Substanzen verdrängt.

Vorsicht ist geboten, wenn Bisphosphonate gleichzeitig mit Aminoglykosiden verabreicht 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.

In klinischen Studien wurde Bondronat zusammen mit häufig angewendeten antineoplastischen Substanzen, Diuretika, Antibiotika und Analgetika verabreicht, ohne dass klinisch erkennbare Interaktionen auftraten.

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Ibandronsäure bei Schwangeren vor.

Studien an Ratten haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb darf Bondronat während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Ibandronsäure in die Muttermilch übergeht. In Studien an laktierenden Ratten wurden nach intravenöser Gabe geringe Konzentrationen von Ibandronsäure in der Milch nachgewiesen. Bondronat darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit aufgelistet, die häufigsten zuerst und nach folgender Regel: sehr häufig ($\geq 10\%$), häufig ($\geq 1\%$ und $< 10\%$), gelegentlich ($\geq 0,1\%$ und $< 1\%$), selten ($\geq 0,01\%$ und $< 0,1\%$), sehr selten ($\leq 0,01\%$).

Behandlung der tumorinduzierten Hypercalcämie

Das Sicherheitsprofil von Bondronat bei tumorinduzierter Hypercalcämie basiert auf kontrollierten klinischen Studien in dieser Indikation nach intravenöser Gabe von Bondronat in der empfohlenen Dosierung. Die Behandlung war am häufigsten mit

einem Anstieg der Körpertemperatur verbunden. Gelegentlich wurde auch über ein grippeähnliches Syndrom mit Fieber, Schüttelfrost, Knochen- und/oder muskellaterähnlichen Schmerzen berichtet. In den meisten Fällen war keine spezielle Behandlung erforderlich und die Symptome bildeten sich nach einigen Stunden oder Tagen von selbst wieder zurück.

Tabelle 1 zeigt Nebenwirkungen, die in den Studien beschrieben wurden (Ereignisse, die unabhängig vom Kausalzusammenhang beschrieben wurden).

Eine verminderte Calciumausscheidung im Urin geht häufig mit einer nicht behandlungsbedürftigen Abnahme des Serumphosphatpiegels einher. Der Serumcalciumspiegel kann auf hypocalcämische Werte abfallen.

Andere Nebenwirkungen mit geringerer Häufigkeit sind:

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: Überempfindlichkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr selten: angioneurotisches Ödem

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Sehr selten: Bronchospasmen

Die Behandlung mit anderen Bisphosphonaten wurde mit dem Auftreten von bronchospastischen Reaktionen bei Patienten mit Acetylsalicylsäure-sensitivem Asthma in Zusammenhang gebracht.

Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen

Das Sicherheitsprofil von intravenös verabreichtem Bondronat zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen basiert auf einer kontrollierten klinischen Prüfung in dieser Indikation nach intravenöser Gabe von Bondronat in der empfohlenen Dosierung.

Tabelle 2 zeigt Nebenwirkungen, von denen im Rahmen der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie (152 Patienten, behandelt mit Bondronat 6 mg), d. h. unerwünschte Ereignisse mit einem entfernten, möglichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation, berichtet wurde und die häufig und in der Verum-Gruppe öfter als in der Placebo-Gruppe auftraten.

Andere Nebenwirkungen mit geringerer Häufigkeit sind:

Gelegentlich:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Blasenentzündung, Vaginitis, orale Candidose

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): gutartiges Hautblastom

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie, Dyskrasie des Blutes

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypophosphatämie

Psychiatrische Erkrankungen: Schlafstörungen, Angst, labiler Gemütszustand

Tabelle 2 Nebenwirkungen, die bei mit Bondronat 6 mg intravenös behandelten Patienten mit Knochenmetastasen infolge von Brustkrebs häufig und öfter als in der Placebo-Gruppe auftraten

Nebenwirkung	Placebo (n = 157) Anzahl (%)	Bondronat 6 mg (n = 152) Anzahl (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen:		
Infektion	1 (0,6)	2 (1,3)
Endokrine Erkrankungen:		
Parathyroide Störung	1 (0,6)	2 (1,3)
Erkrankungen des Nervensystems:		
Kopfschmerzen	4 (2,5)	9 (5,9)
Benommenheit	2 (1,3)	4 (2,6)
Störungen des Geschmacksempfindens (Geschmacksverfälschung)	0 (0,0)	2 (1,3)
Augenerkrankungen:		
Katarakt	1 (0,6)	2 (1,3)
Herzkrankungen:		
Schenkelblock	1 (0,6)	2 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:		
Pharyngitis	0 (0,0)	3 (2,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:		
Diarrhoe	1 (0,6)	8 (5,3)
Dyspepsie	5 (3,2)	6 (3,9)
Erbrechen	2 (1,3)	5 (3,3)
Bauchschmerzen	2 (1,3)	4 (2,6)
Zahnerkrankung	0 (0,0)	3 (2,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:		
Hauterkrankungen	0 (0,0)	2 (1,3)
Ecchymosis	0 (0,0)	2 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:		
Myalgie	6 (3,8)	8 (5,3)
Arthralgie	1 (0,6)	2 (1,3)
Gelenkerkrankung	0 (0,0)	2 (1,3)
Osteoarthritis	0 (0,0)	2 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:		
Asthenie	8 (5,1)	10 (6,6)
Grippe-ähnliche Erkrankung	2 (1,3)	8 (5,3)
Peripheres Ödem	2 (1,3)	3 (2,0)
Übermäßiger Durst	0 (0,0)	2 (1,3)
Untersuchungen:		
Erhöhtes Gamma-GT	1 (0,6)	4 (2,6)
Erhöhtes Kreatinin	1 (0,6)	3 (2,0)

Erkrankungen des Nervensystems: zerebrovaskuläre Störung, Läsion der Nervenwurzel, Amnesie, Migräne, Neuralgie, Hypertonie, Hyperästhesie, zirkumorale Parästhesie, Parosmie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Taubheit

Herzkrankungen: Myocardischämie, kardiovaskuläre Störung, Herzklopfen

Gefäßerkrankungen: Hypertension, Lymphödem, Krampfaderen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Lungenödem, Stridor

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gastroenteritis, Dysphagie, Gastritis, Mundulkus, Cheilitis

Leber- und Gallenerkrankungen: Cholelithiasis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Hautausschlag, Haarverlust

Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Harnstauung, Nierenzyste

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Beckenschmerzen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Hypothermie

Untersuchungen: Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut, Gewichtsverlust

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Verletzung, Schmerzen an der Injektionsstelle

Über Kieferknochennekrosen wurde bei mit Bisphosphonaten behandelten Patienten berichtet. Die Mehrzahl dieser Berichte bezog sich auf Krebspatienten, aber solche Fälle wurden auch bei Patienten berichtet, die gegen Osteoporose behandelt wurden. Kieferknochennekrosen gehen im Allgemeinen mit Zahnextraktionen und/oder lokalen Infektionen (einschließlich Osteomyelitis) einher. Krebsdiagnose, Chemotherapie, Radiotherapie, Kortikosteroide und mangelhafte Mundhygiene werden auch als Risikofaktoren betrachtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonat, ATC-Code: M05B A06

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

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

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

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

Klinische Studien zur Behandlung der tumorinduzierten Hypercalcämie

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

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

Siehe Abbildung

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

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

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

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

Primäre Endpunkte zur Wirksamkeit

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

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

Die SMPR-Analyse war zeitangepasst und berücksichtigte, dass ein oder mehrere Ereignisse, die innerhalb einer 12-wöchigen Periode auftraten, möglicherweise in einem Zusammenhang stehen könnten. Mehrfach auftretende Ereignisse wurden deshalb zum Zweck der Analyse nur einmal gezählt. Daten aus dieser Studie zeigten einen signifikanten Vorteil von Bondronat 6 mg intravenös gegenüber Placebo in der Abnahme der SREs, ermittelt durch die zeitangepasste SMPR ($p=0,004$). Ebenso war die Anzahl der SREs mit Bondronat 6 mg signifikant reduziert und es gab eine 40%ige Abnahme des Risikos gegenüber Placebo (relatives Risiko 0,6; $p=0,003$). Die Ergebnisse der Wirksamkeit sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit

Eine statistisch signifikante Verbesserung der Knochenschmerzbewertung wurde für Bondronat 6 mg intravenös im Vergleich zu Placebo gezeigt. Die Schmerzreduzierung war während der gesamten Studie gleich-

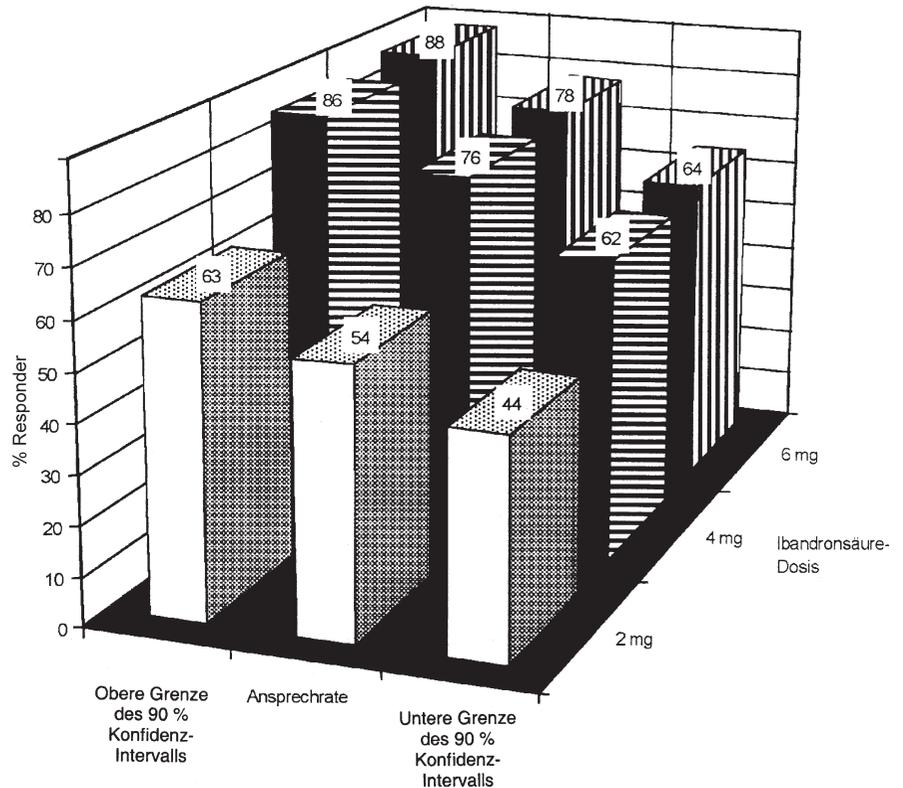


Tabelle 3 Wirksamkeitsergebnisse (Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen)

	Alle skelettalen Ereignisse (SREs)		
	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	p-value
SMPR (pro Patient/Jahr)	1,48	1,19	$p=0,004$
Anzahl der Ereignisse (pro Patient)	3,64	2,65	$p=0,025$
Relatives Risiko für SREs	–	0,60	$p=0,003$

Tabelle 4 Sekundäre Wirksamkeitsergebnisse (Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen)

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

* Mittlere Veränderung vom Ausgangswert bis zur letzten Bewertung

bleibend unterhalb des Ausgangswertes und begleitet von einer signifikanten Abnahme des Gebrauchs von Analgetika. Im Vergleich zu Placebo war die Verschlechterung der Lebensqualität bei den mit Bondronat behandelten Patienten signifikant geringer. Eine tabellarische Zusammenfassung dieser sekundären Wirksamkeitsergebnisse ist in Tabelle 4 dargestellt.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Verteilung

Nach anfänglicher systemischer Exposition bindet Ibandronsäure rasch an den Knochen oder wird mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen beträgt das scheinbare terminale Verteilungsvolumen mindestens 90 l und die Dosismenge, die den Knochen erreicht, wird auf 40–50 % der im Kreislauf befindlichen Dosis geschätzt. Die Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt

etwa 87 % bei therapeutischen Konzentrationen, und deshalb ist eine Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln aufgrund einer Verdrängung unwahrscheinlich.

Metabolismus

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

Elimination

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

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

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 linearer Zusammenhang zwischen der renalen Clearance von Ibandronsäure bei Patienten mit Niereninsuffizienz verschiedenen Grades und der Kreatinin-Clearance (CL_{Cr}). Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter bzw. mäßiger Niereninsuffizienz (CL_{Cr} ≥ 30 ml/min) nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nahm nach intravenöser Gabe von 0,5 mg die Gesamtclearance, die renale sowie die nicht-renale Clearance jeweils um 67 %, 77 % bzw. 50 % ab. Die erhöhte Exposition ging jedoch nicht mit einer verringerten Verträglichkeit einher. Eine Reduzierung der intravenösen Dosis auf 2 mg, infundiert über 1 Stunde alle 3–4 Wochen, wird bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen (CL_{Cr} < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Ibandronsäure vor. Die Leber spielt

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Mutagenität/Karzinogenität:

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

Reproduktionstoxizität:

Bei intravenös behandelten Ratten und Kaninchen gab es keine Hinweise auf eine direkte fötale Toxizität oder teratogene Wirkung von Ibandronsäure. Die unerwünschten Wirkungen von Ibandronsäure in Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten waren diejenigen, die bei der Substanzklasse der Bisphosphonate zu erwarten waren. Zu ihnen zählen eine verringerte Anzahl der Nidationsstellen, eine Beeinträchtigung der natürlichen Geburt (Dystokie), eine Zunahme viszeraler Variationen (Nierenbecken-Harnleitersyndrom) sowie Zahnanomalien bei den F1-Nachkommen von Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Essigsäure (99 %)
Natriumacetat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Um mögliche Unverträglichkeiten auszuschließen, sollte Bondronat Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nur mit isotonomischer Kochsalzlösung oder 5%iger Glucoselösung verdünnt werden.

Bondronat darf nicht mit Calcium-haltigen Lösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre
Nach Verdünnung: 24 Stunden

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung vor der Verdünnung.

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bondronat 2 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche erhältlich (2-ml-Durchstechflasche aus Glas, Klasse I).

Bondronat 6 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist in Packungen mit 1, 5 und 10 Durchstechflaschen erhältlich (6-ml-Durchstechflaschen aus Glas, Klasse I). Die Durchstechflaschen sind mit einem Gummistopfen (Ph.Eur.) verschlossen. 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 entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Bondronat 2 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/96/012/004

Bondronat 6 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/96/012/011
EU/1/96/012/012
EU/1/96/012/013

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Bondronat 2 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Datum der Erteilung der Zulassung:
25. Juni 1996
Datum der Verlängerung:
26. Juni 2006

Bondronat 6 mg Konzentrat zur Herstellung
einer Infusionslösung

Datum der Erteilung der Zulassung:

31. Oktober 2003

Datum der Verlängerung:

26. Juni 2006

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2006

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.eu.int/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin