

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bondronat® 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Bondronat Tabletten enthalten Lactose und sollten nicht an Patienten mit seltenen hereditären Problemen wie Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption verabreicht werden.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Weiß bis cremefarbige Filmtabletten, oblong, mit Prägung „L2“ auf einer Seite und „IT“ auf der anderen Seite.

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.

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

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

Zum Einnehmen.

Die empfohlene Dosis beträgt eine 50 mg Filmtablette täglich.

Bondronat Tabletten sollen nach einer nächtlichen Nüchternperiode (von mindestens 6 Stunden) und vor der ersten Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme des Tages eingenommen werden. Ebenso sollen vor der Einnahme der Bondronat Tabletten andere Arzneimittel und Ergänzungsstoffe (einschließlich Calcium) vermieden werden. Nach Einnahme der Tabletten sollte noch mindestens 30 Minuten nüchtern geblieben werden. Leitungswasser darf zu jeder Zeit während der laufenden Behandlung mit Bondronat getrunken werden.

- Die Tabletten sollen unzerkaut mit einem vollen Glas Leitungswasser (180 bis 240 ml) in aufrecht sitzender oder stehender Haltung geschluckt werden.
- Die Patienten dürfen sich nach der Einnahme von Bondronat 60 Minuten lang nicht hinlegen.
- Die Patienten dürfen die Tablette wegen der potenziellen Gefahr einer oropharyngealen Ulzeration nicht kauen oder lutschen.
- Zur Einnahme von Bondronat darf nur Leitungswasser verwendet werden. Es wird darauf hingewiesen, dass einige Mineralwässer einen hohen Calciumgehalt haben können und daher nicht verwendet werden dürfen.

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 mäßiger Niereninsuffizienz, entsprechend einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min oder mehr.

Bei einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min beträgt die empfohlene Dosis 50 mg einmal wöchentlich. Siehe oben genannte Dosierungsanleitung.

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 Ibandronsäure oder einen der sonstigen Bestandteile.

Bei Kindern darf Bondronat nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Eine Hypocalcämie und andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels sollten vor Beginn der Behandlung mit Bondronat 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.

Orale Bisphosphonate wurden mit Dysphagie, Ösophagitis sowie Ösophagus- oder Magenzulera in Zusammenhang gebracht. Deshalb sollten Patienten besonders die Hinweise zur Dosierung beachten (siehe Abschnitt 4.2).

Die Ärzte sollen sorgfältig auf klinische Zeichen und Symptome achten, die auf eine mögliche ösophageale Reaktion während der Therapie hinweisen. Die Patienten sollen angewiesen werden, die Therapie mit Bondronat abzusetzen und ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich bei ihnen Symptome einer Ösophagusreizung entwickeln, wie neu auftretende oder sich verschlimmernde Schluckbeschwerden, Schmerzen beim Schlucken, retrosternale Schmerzen oder Sodbrennen.

Da NSARs mit gastrointestinalen Irritationen im Zusammenhang stehen, ist bei gleichzeitiger oraler Gabe von Bondronat Vorsicht geboten.

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 bei mit Bondronat behandelten Patienten zu überwachen.

Bondronat Tabletten enthalten Lactose und sollen an Patienten mit seltenen hereditären Problemen von Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption nicht gegeben werden.

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.

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

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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.

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 Bondronat bei gleichzeitiger Gabe von H₂-Antagonisten oder anderen Arzneimitteln, die zum Anstieg des pH-Wertes der Magensäure führen, nicht erforderlich.

Bezüglich einer Disposition sind klinisch signifikante Wechselwirkungen unwahrscheinlich. Ibandronsäure wird nur über die Niere ausgeschieden und unterliegt keiner Biotransformation. 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, sodass Ibandronsäure wahrscheinlich keine anderen wirksamen Substanzen verdrängt.

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

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

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.

Tabelle 1 Nebenwirkungen, die häufig und mit einer größeren Häufigkeit als unter Placebo auftraten

Nebenwirkung	Placebo oral, täglich (n = 277 Patienten) Anzahl (%)	Bondronat 50 mg oral, täglich (n = 286 Patienten) Anzahl (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hypocalcämie	14 (5,1)	27 (9,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Dyspepsie	13 (4,7)	20 (7,0)
Übelkeit, Brechreiz	4 (1,4)	10 (3,5)
Abdominalschmerzen	2 (0,7)	6 (2,1)
Ösophagitis	2 (0,7)	6 (2,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Asthenie	2 (0,7)	4 (1,4)

4.8 Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von Bondronat basiert auf kontrollierten klinischen Prüfungen in der zugelassenen Indikation nach oraler Gabe von Bondronat in der empfohlenen Dosierung.

Bei den gepoolten Daten aus 2 zulassungsrelevanten Phase-III-Studien (286 Patienten, behandelt mit Bondronat 50 mg) betrug der Anteil der Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, die in einem möglichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang mit Bondronat standen, 27 %.

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

In Tabelle 1 sind häufig auftretende Nebenwirkungen aus den gepoolten Phase-III-Studien zusammengefasst. Nebenwirkungen, die unter Verum und unter Placebo in gleicher Häufigkeit oder bei den mit Placebo behandelten Patienten häufiger auftraten, sind nicht eingeschlossen.

Nebenwirkungen, die mit einer Häufigkeit von < 1 % auftraten:

Die folgende Aufstellung zeigt Nebenwirkungen, die in den Studien MF 4414 und MF 4434 bei Bondronat 50 mg häufiger als bei Placebo auftraten:

Gelegentlich:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Anämie

Erkrankungen des Nervensystems

Parästhesie, Störung des Geschmacksempfindens (Geschmacksverfälschung)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Blutung, Duodenalulkus, Gastritis, Dysphagie, Abdominalschmerzen, Mundtrockenheit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Pruritus

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Azotämie (Urämie)

Allgemeine Erkrankungen

Brustschmerzen, grippeähnliche Erkrankung, Unwohlsein, Schmerzen

Untersuchungen

Parathormon im Blut erhöht

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

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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.

Tabelle 2 Wirksamkeitsergebnisse (Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen)

	Alle skelettalen Ereignisse (SREs)		
	Placebo n=277	Bondronat 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

Tabelle 3 Sekundäre Wirksamkeitsergebnisse (Brustkrebspatienten mit Knochenmetastasen)

	Placebo n=277	Bondronat 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

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

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

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

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

Die Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit Brustkrebs und Knochenmetastasen mit Bondronat 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 Bondronat 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 (Ske-

letal 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 Bondronat 50 mg oral gegenüber Placebo in der Abnahme der SREs, ermittelt durch die SMPR (p=0,041). Ebenso gab es bei den mit Bondronat 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.

Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit

Eine statistisch signifikante Verbesserung der Knochenschmerzbeurteilung wurde für Bondronat 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 Bondronat behandelten Patienten signifikant geringer. Die Urinkonzentrationen des Knochenresorptionsmarkers CTx (C-terminale Telopeptide des Kollagens Typ I) waren in der Bondronat Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zu Placebo. Diese Abnahme der CTx-Spiegel im Urin war signifikant korreliert mit dem primären Endpunkt zur Wirk-

samkeit SMPR (Kendall-tau-b (p<0,001)). Eine tabellarische Zusammenfassung dieser sekundären Wirksamkeitsergebnisse ist in Tabelle 3 dargestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption der Ibandronsäure im oberen Gastrointestinaltrakt erfolgt nach oraler Applikation rasch. Maximale Plasmakonzentrationen wurden im Nüchternzustand innerhalb von 0,5 bis 2 Stunden erreicht (Median 1 Stunde), und die absolute Bioverfügbarkeit betrug etwa 0,6 %. Das Ausmaß der Resorption wird bei gleichzeitiger Einnahme von Nahrungsmitteln oder Getränken (mit Ausnahme von Leitungswasser) 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 Bondronat 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.

Metabolismus

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

Elimination

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

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

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

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. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CL_{Cr} ≤ 30 ml/min), die über 21 Tage täglich 10 mg Ibandronsäure oral erhielten, zeigten 2–3fach höhere Plasmakonzentrationen als Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Gesamtklearance der Ibandronsäure war bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz auf 44 ml/min reduziert. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nahm nach intravenöser Gabe von 0,5 mg die Gesamtklearance, 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. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CL_{Cr} < 30 ml/min) wird eine Reduzierung der Dosis auf eine 50-mg-Tablette pro Woche empfohlen (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 etwa 87 % beträgt, ist es unwahrscheinlich, dass eine Hypoproteinämie bei schweren Lebererkrankungen zu einer klinisch signifikanten Erhöhung der freien Plasmakonzentration führt.

Ältere Patienten

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

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 nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über 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 oder oral 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-Harnleiter-Syndrom) sowie Zahnanomalien bei den F1-Nachkommen von Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Povidon
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Stearinsäure
Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenüberzug:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Talkum
Macrogol (6000)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bondronat 50 mg Filmtabletten sind in Blisterstreifen (Aluminium) mit jeweils 7 Tabletten in Packungen zu 28 und 84 Tabletten

erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/96/012/009
EU/1/96/012/010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. 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