

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Bonviva 3 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

Eine Fertigspritze mit 3 ml Lösung enthält 3 mg Ibandronsäure (entsprechend 3,375 mg Ibandronsäure, Mononatriumsalz 1 H<sub>2</sub>O).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung, Fertigspritze.  
Klare, farblose Lösung.

## **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 ermittelt worden.

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

Zur intravenösen Anwendung.

Die empfohlene Dosierung von Ibandronsäure beträgt 3 mg, alle 3 Monate als intravenöse Injektion über 15 - 30 Sekunden zu verabreichen.

Das Einhalten des intravenösen Verabreichungsweges ist zwingend erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten müssen ergänzend Calcium und Vitamin D erhalten (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte die Injektion sobald wie möglich verabreicht werden. Danach sollten die vorgesehenen Injektionen wieder alle drei Monate nach dem Termin der letzten Injektion geplant werden.

#### *Patienten mit Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz mit einem Serumkreatinin-Wert  $\leq$  200  $\mu$ mol/l (2,3 mg/dl) oder einer Kreatinin-Clearance (gemessen oder geschätzt)  $\geq$  30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Anwendung von Bonviva Injektionslösung wird bei Patienten mit einem Serumkreatinin-Wert über 200  $\mu$ mol/l (2,3 mg/dl) oder einer Kreatinin-Clearance (gemessen oder geschätzt)  $<$  30 ml/min wegen begrenzter klinischer Daten aus Studien mit solchen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

#### *Patienten mit Leberinsuffizienz*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4)
- Überempfindlichkeit gegen Ibandronsäure oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

Bonviva kann, wie andere intravenös verabreichte Bisphosphonate, eine vorübergehende Abnahme der Serum-Calcium-Werte bewirken.

Eine Hypokalzämie muss vor Beginn der Injektionstherapie mit Bonviva behoben werden. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels sollten ebenfalls vor Beginn der Injektionstherapie mit Bonviva wirksam behandelt werden.

Alle Patienten müssen ergänzend Calcium und Vitamin D erhalten.

Das Einhalten des intravenösen Verabreichungsweges ist zwingend erforderlich. Bonviva Injektionslösung darf nicht intraarteriell oder paravenös verabreicht werden, da dies zu Gewebeschäden führen kann.

Patienten mit Begleiterkrankungen oder solche, die Arzneimittel anwenden, die potenziell Nebenwirkungen auf die Nieren haben können, sollten während der Behandlung entsprechend Guter Medizinischer Praxis regelmäßig überwacht werden.

Wegen begrenzter klinischer Erfahrung wird Bonviva Injektionslösung bei Patienten mit einem Serumkreatinin-Wert über 200 µmol/l (2,3 mg/dl) oder einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2).

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**

#### *Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln*

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. Zudem beträgt die Plasmaproteinbindung etwa 85 % - 87 % (ermittelt *in vitro* bei therapeutischen Ibandronsäure-Konzentrationen), daher besteht nur ein geringes Wechselwirkungspotenzial infolge Verdrängung. Ibandronsäure wird ausschließlich über die Nieren ausgeschieden und unterliegt keiner Biotransformation. Der Sekretionsweg scheint keine bekannten sauren oder basischen Transportsysteme einzuschließen, die an der Ausscheidung anderer Wirkstoffe beteiligt sind.

In pharmakokinetischen Interaktionsstudien mit postmenopausalen Frauen wurde kein Wechselwirkungspotenzial mit Tamoxifen oder mit einer Hormonersatztherapie (Östrogene) nachgewiesen.

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

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Ibandronsäure bei Schwangeren vor. Studien mit Ratten haben einige reproduktionstoxikologische Effekte gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Bonviva darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

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. Bonviva 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 Sicherheit einer oralen Behandlung mit 2,5 mg Bonviva einmal täglich wurde bei 1251 Patienten untersucht, die in vier placebo-kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden; 73 % dieser Patienten kamen aus der zulassungsrelevanten 3-Jahres-Studie zur Therapie (MF 4411). Insgesamt war bei diesen Studien das Sicherheitsprofil nach Gabe von 2,5 mg Bonviva täglich demjenigen von Placebo vergleichbar. Der Gesamtanteil der Patienten, die in der zulassungsrelevanten Studie zur Therapie (MF 4411) Nebenwirkungen (d.h. unerwünschte Ereignisse mit einem möglichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat) erfuhren, betrug 19,8 % nach Gabe von Bonviva und 17,9 % nach Gabe von Placebo.

In der zulassungsrelevanten 2-Jahres-Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (BM 16550) war das Sicherheitsprofil nach intravenöser Verabreichung von Bonviva 3 mg alle 3 Monate ähnlich dem Sicherheitsprofil nach oraler Gabe von Bonviva 2,5 mg täglich. Der Gesamtanteil der Patienten, die Nebenwirkungen erfuhren, betrug nach einem bzw. zwei Jahren 26,0 % bzw. 28,6 % bei intravenöser Verabreichung von Bonviva 3 mg alle 3 Monate und 20,4 % bzw. 22,6 % bei oraler Gabe von Bonviva 2,5 mg täglich. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen waren von leichter bis mäßiger Intensität. Die meisten der auftretenden Nebenwirkungen führten nicht zu einem Abbruch der Behandlung.

Die Tabellen 1 und 2 listen die Nebenwirkungen auf, die in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie BM 16550 nach 1- bzw. 2-jähriger Behandlung und mit einem möglichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat bei mehr als 1 % der Patienten berichtet wurden, und die entweder intravenös mit Bonviva 3 mg alle 3 Monate oder intravenös mit Placebo plus oraler Gabe

von Bonviva 2,5 mg täglich behandelt wurden. Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Bonviva 3 mg Injektionslösung behandelt wurden und gleich häufig oder weniger als bei oral behandelten Patienten auftraten, sind nicht eingeschlossen. Tabelle 1 und 2 zeigen auch Nebenwirkungen bei Patienten, die 3 Jahre täglich mit Bonviva 2,5 mg oral in der Antifrakturstudie (MF 4411) behandelt worden waren. Für beide Studien sind die Nebenwirkungen aufgelistet, die bei den mit Bonviva behandelten Patienten mit einer höheren Inzidenz auftraten als bei den Patienten, die in der Studie MF 4411 mit Placebo behandelt wurden. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 1: Häufige Nebenwirkungen (> 1/100, ≤ 1/10) in der Phase-III-Osteoporosestudie BM 16550 nach einem Jahr der Behandlung und in der Phase-III-Antifrakturstudie MF 4411 (3-Jahres-Studie), die vom Prüfarzt als möglich oder wahrscheinlich im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat betrachtet wurden.**

Systemorganklasse/Nebenwirkung	1-Jahres-Daten der Studie BM 16550		3-Jahres-Daten der Studie MF 4411	
	Bonviva Injektionslösung 3 mg alle 3 Monate  (n = 469)  Anzahl der Nebenwirkunge n (%)	Placebo Injektionslösung + Bonviva 2,5 mg oral täglich  (n = 465)  Anzahl der Nebenwirkungen (%)	Bonviva 2,5 mg oral täglich  (n = 977)  Anzahl der Nebenwirkunge n (%)	Placebo   (n = 975)  Anzahl der Nebenwirkungen (%)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
Gastritis	5 (1,1)	4 (0,9)	7 (0,7)	5 (0,5)
Diarrhö	5 (1,1)	2 (0,4)	14 (1,4)	10 (1,0)
Bauchschmerzen	13 (2,8)	15 (3,2)	21 (2,1)	28 (2,9)
Dyspepsie	12 (2,6)	18 (3,9)	40 (4,1)	26 (2,7)
Übelkeit	8 (1,7)	12 (2,6)	18 (1,8)	22 (2,3)
Obstipation	5 (1,1)	7 (1,5)	3 (0,3)	9 (0,9)
<b>Erkrankungen der Skelettmuskulatur</b>				
Schmerzen der Skelettmuskulatur	5 (1,1)	2 (0,4)	-	-
Arthralgie	11 (2,3)	4 (0,9)	4 (0,4)	4 (0,4)
Myalgie	8 (1,7)	4 (0,9)	18 (1,8)	8 (0,8)
<b>Allgemeine Systemerkrankungen</b>				
Grippe-ähnliche Erkrankung*	22 (4,7)	4 (0,9)	3 (0,3)	2 (0,2)
Müdigkeit	5 (1,1)	2 (0,4)	3 (0,3)	4 (0,4)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Kopfschmerzen	5 (1,1)	3 (0,6)	8 (0,8)	6 (0,6)
<b>Erkrankungen der Haut</b>				
Hautausschlag	4 (0,9)	3 (0,6)	12 (1,2)	7 (0,7)

MedDRA Version 7.0

\* Vorübergehende Grippe-ähnliche Symptome wurden bei Patienten mit intravenöser Injektion von Bonviva 3 mg alle 3 Monate berichtet, üblicherweise in Verbindung mit der ersten Dosis.

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. Solche Symptome waren im Allgemeinen von kurzer Dauer, von leichter bis mäßiger Intensität, und bildeten sich im Verlauf der weiteren Behandlung ohne Abhilfemaßnahmen zurück.

**Tabelle 2: Häufige Nebenwirkungen (> 1/100, ≤ 1/10) in der Phase-III-Osteoporose-Studie BM 16550 nach zwei Jahren der Behandlung (kumulative Daten) und in der Phase-III-Antifrakturestudie MF 4411 (3-Jahres-Studie), die vom Prüfarzt als möglich oder wahrscheinlich im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat betrachtet wurden.**

Systemorganklasse/Nebenwirkung	2-Jahres-Daten der Studie BM 16550		3-Jahres-Daten der Studie MF 4411	
	Bonviva Injektionslösung 3 mg alle 3 Monate  (n = 469)  Anzahl der Nebenwirkunge n (%)	Placebo Injektionslösung + Bonviva 2,5 mg oral täglich  (n = 465)  Anzahl der Nebenwirkungen (%)	Bonviva 2,5 mg oral täglich  (n = 977)  Anzahl der Nebenwirkunge n (%)	Placebo   (n = 975)  Anzahl der Nebenwirkunge n (%)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
Gastritis	6 (1,3)	4 (0,9)	7 (0,7)	5 (0,5)
Diarrhö	5 (1,1)	3 (0,6)	14 (1,4)	10 (1,0)
Bauchschmerzen	17 (3,6)	21 (4,5)	21 (2,1)	28 (2,9)
Dyspepsie	14 (3,0)	19 (4,1)	40 (4,1)	26 (2,7)
Übelkeit	8 (1,7)	13 (2,8)	18 (1,8)	22 (2,3)
Obstipation	5 (1,1)	7 (1,5)	3 (0,3)	9 (0,9)
<b>Skelettmuskulaturerkrankungen</b>				
Schmerzen der Skelettmuskulatur	5 (1,1)	2 (0,4)	-	-
Arthralgie	13 (2,8)	4 (0,9)	4 (0,4)	4 (0,4)
Myalgie	8 (1,7)	4 (0,9)	18 (1,8)	8 (0,8)
Rückenschmerzen	5 (1,1)	1 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
<b>Allgemeine Systemerkrankungen</b>				
Grippe-ähnliche Erkrankung*	21 (4,5)	4 (0,9)	3 (0,3)	2 (0,2)
Müdigkeit	5 (1,1)	2 (0,4)	3 (0,3)	4 (0,4)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Kopfschmerzen	6 (1,3)	3 (0,6)	8 (0,8)	6 (0,6)
<b>Erkrankungen der Haut</b>				
Hautausschlag	4 (0,9)	4 (0,9)	12 (1,2)	7 (0,7)

MedDRA Version 8.0

\* Vorübergehende Grippe-ähnliche Symptome wurden bei Patienten mit intravenöser Injektion von Bonviva 3 mg alle 3 Monate berichtet, üblicherweise in Verbindung mit der ersten Dosis. 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. Solche Symptome waren im Allgemeinen von kurzer Dauer, von leichter bis mäßiger Intensität, und bildeten sich im Verlauf der weiteren Behandlung ohne Hilfsmaßnahmen zurück.

**Nebenwirkungen, die mit einer Häufigkeit von  $\leq 1\%$  in der Studie BM 16550 auftraten:** Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Gelegentlich ( $> 1/1\ 000$  und  $< 1/100$ )

**Skelettmuskulaturerkrankungen**

Knochenschmerzen

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Asthenie

Reaktionen am Verabreichungsort

**Gefäßerkrankungen**

Phlebitis/Thrombophlebitis

Selten ( $> 1/10\ 000$  und  $< 1/1\ 000$ )

**Erkrankungen des Immunsystems**

Überempfindlichkeitsreaktionen

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Angioödem

Gesichtsschwellung/Ödem

Urtikaria

Laborwertuntersuchungen

In der zulassungsrelevanten 3-Jahres-Studie nach oraler Gabe von Bonviva 2,5 mg täglich (MF 4411) gab es im Vergleich zu Placebo keinen Unterschied bezüglich veränderter Laborwerte, die auf eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung, Beeinträchtigung des hämatologischen Systems, Hypokalzämie oder Hypophosphatämie hingewiesen hätten. Ähnlich wurden in der zulassungsrelevanten Studie mit Bonviva 3 mg Injektionslösung alle 3 Monate (BM 16550) keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt.

Erfahrungen nach Markteinführung

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

Zur Therapie einer Überdosierung von Bonviva stehen keine speziellen Informationen zur Verfügung.

Basierend auf den Erfahrungen mit dieser Substanzklasse kann jedoch eine intravenöse Überdosierung zu Hypokalzämie, Hypophosphatämie und Hypomagnesiämie führen. Klinisch relevante Abnahmen der Serumspiegel von Calcium, Phosphor und Magnesium sollten durch intravenöse Verabreichung von Calciumgluconat, Kalium- oder Natriumphosphat, und Magnesiumsulfat korrigiert werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate, ATC-Code: M05B A06

*Wirkungsmechanismus*

Ibandronsäure ist ein hoch wirksames 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 Knochenzerstörung, die experimentell 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 Knochensubstanz führt.

Tiermodelle bestätigen, dass Ibandronsäure ein hoch wirksamer 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.

Beide, die tägliche und die intermittierende (mit verlängerten dosisfreien Intervallen) Langzeitgabe an Ratten, Hunde und Affen ging 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 von Ibandronsäure sowohl nach täglicher als auch nach intermittierender Gabe mit einem dosisfreien Intervall von 9 - 10 Wochen in einer klinischen Studie (MF 4411) bestätigt, in der Bonviva eine Fraktur-verhindernde Wirkung zeigte.

In Tiermodellen 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]).

Beide, die tägliche und die intermittierende (mit einem dosisfreien Intervall von 9 - 10 Wochen pro Quartal) orale Dosis ebenso wie die intravenöse Dosis von Bonviva erzeugten bei postmenopausalen Frauen biochemische Veränderungen, die auf eine dosisabhängige Inhibierung der Knochenresorption hinweisen.

Die intravenöse Injektion von Bonviva senkte die Spiegel des Serum-C-Telopeptids der alpha-Kette des Kollagens Typ I (CTX) innerhalb von 3 - 7 Tagen nach Behandlungsbeginn und führte zu einer Abnahme der Osteocalcinspiegel innerhalb von 3 Monaten.

Nach Behandlungsabbruch erfolgt eine Rückkehr zu pathologischen Vorbehandlungswerten von erhöhter Knochenresorption verbunden mit postmenopausaler Osteoporose.

Die histologische Auswertung von Knochenbiopsien zeigte nach 2- und 3-jähriger Behandlung von postmenopausalen Frauen mit täglich und intermittierenden oralen Dosen von Bonviva 2,5 mg und intravenösen Dosen von bis zu 1 mg alle 3 Monate, Knochen von normaler Qualität und keinen Hinweis für einen Mineralisationsdefekt. Ein erwarteter Rückgang des Knochenumbaus, normale Knochenqualität und Fehlen eines Mineralisationsdefektes wurden auch nach 2-jähriger Behandlung mit Bonviva 3 mg Injektionslösung beobachtet.

#### *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.

### **Bonviva 3 mg Injektionslösung alle 3 Monate**

### Knochenmineraldichte (BMD)

In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, 2-jährigen Nichtunterlegenheitsstudie (BM 16550) bei postmenopausalen Frauen (1386 Frauen im Alter von 55 - 80 Jahren) mit Osteoporose (BMD T-Score der Lendenwirbelsäule unter - 2,5 als Ausgangswert), zeigte sich Bonviva 3 mg, alle 3 Monate intravenös verabreicht, als mindestens genauso wirksam wie die orale Gabe von Bonviva 2,5 mg täglich. Dies wurde sowohl in der primären Analyse nach einem Jahr als auch in der konfirmatorischen Analyse zum 2-Jahres-Endpunkt gezeigt (Tabelle 3).

Die primäre Analyse der Daten der Studie BM 16550 nach einem Jahr und die konfirmatorische Analyse nach 2 Jahren zeigten die Nichtunterlegenheit des intravenösen Dosierungsschemas von 3 mg alle 3 Monate, im Vergleich zum oralen Dosierungsschema mit 2,5 mg täglich, im Hinblick auf mittlere Anstiege der BMD der Lendenwirbelsäule, des gesamten Hüftknochens, des Oberschenkelhalses und des Trochanters (Tabelle 3).

**Tabelle 3: 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 16550.**

	1-Jahres-Daten der Studie BM 16550		2-Jahres-Daten der Studie BM 16550	
	Bonviva 2,5 mg täglich  (n = 377)	Bonviva 3 mg Injektionslösung alle 3 Monate  (n = 365)	Bonviva 2,5 mg täglich  (n = 334)	Bonviva 3 mg Injektionslösung alle 3 Monate  (n = 334)
Mittlere relative Veränderungen vom Ausgangswert in % (95 % Konfidenzintervall)				
BMD der Lendenwirbelsäule L2 - L4	3,8 (3,4; 4,2)	4,8 (4,5; 5,2)	4,8 (4,3; 5,4)	6,3 (5,7; 6,8)
BMD des gesamten Hüftknochens	1,8 (1,5; 2,1)	2,4 (2,0; 2,7)	2,2 (1,8; 2,6)	3,1 (2,6; 3,6)
BMD des Oberschenkelhalses	1,6 (1,2; 2,0)	2,3 (1,9; 2,7)	2,2 (1,8; 2,7)	2,8 (2,3; 3,3)
BMD des Trochanters	3,0 (2,6; 3,4)	3,8 (3,2; 4,4)	3,5 (3,0; 4,0)	4,9 (4,1; 5,7)

Des Weiteren erwies sich die intravenöse Verabreichung von Bonviva 3 mg alle 3 Monate überlegen gegenüber der oralen Gabe von Bonviva 2,5 mg täglich bei Anstiegen der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule in einer prospektiv geplanten Auswertung nach einem Jahr,  $p < 0,001$  und nach zwei Jahren,  $p < 0,001$ .

Nach 1 Jahr Behandlung zeigten 92,1 % der Patienten, die alle 3 Monate 3 mg intravenös erhielten, einen Anstieg oder eine gleich bleibende BMD der Lendenwirbelsäule (d.h. sprachen auf die Behandlung an) im Vergleich zu 84,9 % der Patienten, die täglich 2,5 mg oral erhielten ( $p = 0,002$ ). Nach zwei Jahren Behandlung zeigten 92,8 % bzw. 84,7 % der Patienten, die 3 mg intravenös bzw. 2,5 mg als orale Therapie erhielten, einen Anstieg oder eine gleich bleibende BMD der Lendenwirbelsäule ( $p = 0,001$ ).

Bei der BMD des gesamten Hüftknochens zeigten nach einem Jahr 82,3 % der Patienten, die 3 mg intravenös alle 3 Monate erhielten, ein Ansprechen im Vergleich zu 75,1 % der Patienten, die täglich 2,5 mg oral erhielten ( $p = 0,02$ ). Nach zwei Jahren Behandlung zeigten 85,6 % der Patienten, die 3 mg



intravenös erhielten und 77,0 % der Patienten, die täglich 2,5 mg oral erhielten, einen Anstieg oder eine gleich bleibende BMD der Lendenwirbelsäule ( $p = 0,004$ ).

Der Anteil der Patienten, die nach einem Jahr einen Anstieg oder eine gleich bleibende BMD der Lendenwirbelsäule und des gesamten Hüftknochens zeigten, betrug 76,2 % im Studienarm mit 3 mg Injektionslösung alle 3 Monate und 67,2 % im Studienarm mit 2,5 mg oral täglich ( $p = 0,007$ ). Nach zwei Jahren erfüllten 80,1 % bzw. 68,8 % der Patienten in den Studienarmen mit 3 mg Injektionslösung alle 3 Monate bzw. 2,5 mg oral täglich dieses Kriterium ( $p = 0,001$ ).

#### *Biochemische Marker des Knochenbaus*

Klinisch bedeutende Abnahmen der CTX-Serumspiegel wurden zu allen gemessenen Zeitpunkten beobachtet. Nach einem Jahr betrug die mediane relative Veränderung vom Ausgangswert - 58,6 % beim intravenösen Dosierungsschema mit 3 mg alle 3 Monate und - 62,6 % beim oralen Dosierungsschema mit 2,5 mg täglich. Zusätzlich wurde bei 64,8 % der Patienten, die 3 mg intravenös alle 3 Monate erhielten, ein Ansprechen identifiziert (definiert als Abfall  $\geq 50$  % vom Ausgangswert) im Vergleich zu 64,9 % der Patienten, die täglich 2,5 mg oral erhalten hatten. Bei mehr als der Hälfte der Patienten, die in beiden Behandlungsgruppen ein Ansprechen zeigten, hielt die Abnahme des Serum-CTX über 2 Jahre an.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie BM 16550 ist zu erwarten, dass die intravenöse Verabreichung von Bonviva 3 mg alle 3 Monate zur Vorbeugung von Frakturen mindestens so wirksam ist wie das orale Dosierungsschema mit Bonviva 2,5 mg täglich.

#### **Bonviva 2,5 mg Tabletten 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 4). In dieser Studie wurde Bonviva in oralen Dosierungen von 2,5 mg täglich und 20 mg intermittierend als untersuchendes Dosierungsschema geprüft. Bonviva 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 Patienten erhielten täglich 500 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D. Die Wirksamkeit wurde bei 2928 Patienten ausgewertet. Bonviva 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 Fraktur-verhindernde Wirkung blieb während der Dauer der Studie erhalten. Es gab keinen Hinweis auf eine mit der Zeit nachlassende Wirkung.

Nach 3 Jahren war die Inzidenz klinischer vertebraler Frakturen 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 4: Ergebnisse der 3-jährigen Frakturstudie MF 4411 (% , 95 %-Konfidenzintervall)**

	Placebo (n = 974)	Bonviva 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 % (-0,1; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

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

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

	Placebo (n = 587)	Bonviva 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 MF4411 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 orale Behandlung mit Bonviva 2,5 mg Tabletten resultierte in einem progressiven Anstieg der BMD in vertebralem und nicht-vertebralem Bereich 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 betragen 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 nach Einnahme von 2,5 mg Bonviva täglich 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 Bonviva erreicht.

## **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.

Die Plasmakonzentrationen von Ibandronsäure steigen nach intravenöser Verabreichung von 0,5 mg bis 6 mg dosisabhängig an.

### *Resorption*

Nicht zutreffend.

### *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 Ibandronsäure-Konzentrationen), sodass nur ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit anderen Arzneimitteln infolge einer Verdrängung besteht.

### *Metabolismus*

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

### *Elimination*

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.

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.

## **Pharmakokinetik in speziellen klinischen Situationen**

### *Geschlecht*

Die Pharmakokinetik der Ibandronsäure ist 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 begrenzt Daten vor.

### *Patienten mit Niereninsuffizienz*

Die renale Clearance von Ibandronsäure steht bei Patienten mit verschieden ausgeprägter Niereninsuffizienz in linearer Beziehung zur Kreatinin-Clearance (CL<sub>Cr</sub>).

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

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $<$  30 ml/min), die für 21 Tage täglich 10 mg Ibandronsäure oral erhielten, zeigten 2- bis 3fach 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 Bonviva nicht für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4). Die Pharmakokinetik von Ibandronsäure wurde nur an einer kleinen Anzahl von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die durch Hämodialyse behandelt wurden, untersucht. Deshalb ist die Pharmakokinetik von Ibandronsäure bei Patienten, die nicht durch Hämodialyse behandelt werden, nicht bekannt. Wegen der begrenzt verfügbaren Daten sollte Ibandronsäure bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden.

### *Patienten mit Leberinsuffizienz*

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*

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 die Nierenfunktion als einziger Faktor berücksichtigt werden (siehe Abschnitt „Patienten mit Niereninsuffizienz“).

### *Kinder und Jugendliche*

Über die Anwendung von Bonviva 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. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

### *Mutagenität/Karzinogenität*

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

### *Reproduktionstoxizität*

Spezifische Studien zum 3-monatigen Dosierungsschema wurden nicht durchgeführt. In Studien mit einem intravenösen Dosierungsschema mit täglicher Verabreichung konnte bei Ratten und Kaninchen keine direkte fetotoxische oder teratogene Wirkung der Ibandronsäure nachgewiesen werden. Bei Ratten war die Zunahme des Körpergewichts ihrer F<sub>1</sub>-Nachkommen herabgesetzt. Andere Nebenwirkungen 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**

Natriumchlorid  
Eisessig  
Natriumacetat 3 H<sub>2</sub>O  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Bonviva Injektionslösung darf nicht mit Calcium-haltigen Lösungen oder anderen intravenös zu verabreichenden Arzneimitteln gemischt werden.

### **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**

Die Fertigspritzen (5 ml) aus farblosem Glas, Klasse I, grauem Gummistopfen und Schutzkappe, die aus Fluorharzfilm-beschichtetem Butylgummi sind, enthalten 3 ml Injektionslösung.  
Packungen mit 1 Fertigspritze und 1 Injektionsnadel oder 4 Fertigspritzen und 4 Injektionsnadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Wenn das Arzneimittel über einen vorhandenen intravenösen Zugang verabreicht werden soll, sollte sich die verwendete Infusionslösung entweder auf isotonische Kochsalzlösung oder 50 mg/ml (5 %) Dextroselösung beschränken. Dies gilt auch für Lösungen, die mittels Flügelkanüle oder anderen Vorrichtungen verwendet werden.

Jede nicht verwendete Injektionslösung, Spritze und Injektionsnadel 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)**

EU/1/03/265/005

EU/1/03/265/006

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

23.02.2004

**10. STAND DER INFORMATION**

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