

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bonviva 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H₂O).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält 154,6 mg wasserfreie Lactose (entspricht 162,75 mg Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis cremefarbige Filmtabletten länglicher Form, mit der Prägung „BNVA“ auf der einen Seite und „150“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

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

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

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

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

Patienten mit Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren und die Sicherheit und Wirksamkeit von Bonviva in dieser Patientenpopulation wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypokalzämie

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

Reizungen des Gastrointestinaltrakts

Oral verabreichte Bisphosphonate können lokale Reizungen der oberen Magen-Darm-Schleimhaut hervorrufen. Aufgrund dieser möglichen reizenden Wirkungen und der Möglichkeit der Verschlimmerung der Grundkrankheit, ist Vorsicht geboten, wenn Bonviva an Patienten mit aktiven Problemen im oberen Magen-Darm-Trakt (z.B. bekanntem Barrett-Ösophagus, Dysphagie, anderen

ösophagealen Erkrankungen, Gastritis, Zwölffingerdarmentzündung oder Geschwüren) verabreicht wird.

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

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

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

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

Kieferknochennekrosen

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

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

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

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

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

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

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

Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Bonviva ist in Betracht zu ziehen, bis der Zustand behoben ist und dazu beitragenden Risikofaktoren, soweit möglich, begrenzt werden können.

Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs

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

Atypische Femurfrakturen

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

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

Niereninsuffizienz

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

Galaktoseintoleranz

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

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

Arzneimittelwechselwirkungen

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

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

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

Acetylsalicylsäure und NSAs

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

H₂-Blocker oder Protonenpumpenhemmer

Von über 1500 teilnehmenden Patienten in der Studie BM 16549, bei der das monatliche Dosierungsschema mit dem täglichen Dosierungsschema von Ibandronsäure verglichen wurde, benötigten 14 % der Patienten nach einem Jahr und 18 % der Patienten nach zwei Jahren Histamin-(H₂)-Blocker oder Protonenpumpenhemmer. Unter diesen Patienten war die Inzidenz von Ereignissen im oberen Gastrointestinaltrakt bei den Patienten, die mit Bonviva 150 mg einmal monatlich behandelt wurden, ähnlich wie bei den Patienten, die mit Ibandronsäure 2,5 mg täglich behandelt wurden.

Bei männlichen Probanden und postmenopausalen Frauen verursachte die intravenöse Anwendung von Ranitidin eine Zunahme der Bioverfügbarkeit der Ibandronsäure von etwa 20 %, wahrscheinlich aufgrund reduzierter Magensäure. Da diese Zunahme jedoch im normalen Schwankungsbereich der Bioverfügbarkeit der Ibandronsäure liegt, wird keine Dosisanpassung von Bonviva bei gleichzeitiger Anwendung von H₂-Antagonisten oder anderen Wirkstoffen, die zum Anstieg des pH-Wertes im Magen führen, für notwendig erachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Bonviva sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ibandronsäure in die Muttermilch übergeht. In Studien an laktierenden Ratten wurden nach intravenöser Anwendung geringe Konzentrationen von Ibandronsäure in der Milch nachgewiesen.

Bonviva sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Ibandronsäure auf den Menschen vor. In Reproduktionsstudien mit oral behandelten Ratten verringerte Ibandronsäure die Fertilität. In Studien mit Ratten, die intravenös behandelt wurden, verringerte Ibandronsäure die Fertilität bei hohen Tagesdosen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Auf Grundlage des pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Profils und der berichteten Nebenwirkungen wird erwartet, dass Bonviva keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 1 stellt eine vollständige Liste der aufgetretenen Nebenwirkungen dar.

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

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

Nebenwirkungen sind nach MedDRA Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie aufgelistet. Häufigkeitskategorien werden nach folgender Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems		Asthma-Exazerbation	Überempfindlichkeitsreaktionen	Anaphylaktische Reaktion/Schock*†
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel		
Augenerkrankungen			Entzündliche Augenerkrankungen*†	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*	Ösophagitis, Gastritis, Gastroösophagealer Reflux, Dyspepsie, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit	Ösophagitis einschließlich ösophagealer Ulzerationen oder Verengungen und Dysphagie, Erbrechen, Blähungen	Duodenitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag		Angioödem, Gesichtsoedem, Urtikaria	Stevens-Johnson-Syndrom†, Erythema multiforme†, Dermatitis bullosa†
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Gelenkschmerzen, Myalgie, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Muskelkrämpfe, Steifheit der Skelettmuskulatur	Rückenschmerzen	Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen†	Kieferknochennekrosen*†, Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate) †
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Grippe-ähnliche Erkrankungen*	Müdigkeit		

* Weitere Informationen siehe unten

† Nach der Markteinführung beobachtet

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen

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

Grippe-ähnliche Erkrankung

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

Kieferknochennekrosen

Fälle von Kieferknochennekrosen wurden insbesondere bei Krebspatienten berichtet, die mit Arzneimitteln behandelt wurden, die die Knochenresorption hemmen, darunter Ibandronsäure (siehe Abschnitt 4.4). Fälle von Kieferknochennekrosen wurden nach der Markteinführung in Zusammenhang mit Ibandronsäure berichtet.

Entzündliche Augenerkrankungen

Entzündliche Augenerkrankungen wie Uveitis, Episkleritis und Skleritis sind unter Anwendung von Ibandronsäure berichtet worden. In manchen Fällen klangen diese Erkrankungen erst nach Absetzen der Ibandronsäure wieder ab.

Anaphylaktische Reaktion/Schock

Fälle von anaphylaktischer Reaktion/Schock, einschließlich tödlicher Ereignisse, wurden bei Patienten berichtet, die mit Ibandronsäure intravenös behandelt wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamische Wirkung der Ibandronsäure ist die Inhibierung der Knochenresorption. *In vivo* verhindert Ibandronsäure die experimentell induzierte Knochenzerstörung, die durch die Einstellung der Hormonproduktion in den Gonaden, Retinoide, Tumore oder Tumorextrakte ausgelöst

wird. Bei jungen (schnell wachsenden) Ratten wird die endogene Knochenresorption ebenfalls gehemmt, was im Vergleich zu unbehandelten Tieren zu erhöhter normaler Knochensubstanz führt. Tiermodelle bestätigen, dass Ibandronsäure ein hochwirksamer Inhibitor der Osteoklastenaktivität ist. Bei heranwachsenden Ratten gab es keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Mineralisation, selbst nach Dosen, die 5000-mal höher waren als für die Osteoporosetherapie erforderlich. Die tägliche und die intermittierende Langzeitgabe (mit verlängerten dosisfreien Intervallen) an Ratten, Hunde und Affen gingen beide mit der Bildung neuen Knochens normaler Qualität und mit gleichbleibender oder erhöhter mechanischer Festigkeit einher, sogar bei Dosierungen im toxischen Bereich. Beim Menschen wurde die Wirksamkeit der täglichen und der intermittierenden Verabreichung mit einem dosisfreien Intervall von 9 - 10 Wochen ohne Ibandronsäure in der klinischen Studie (MF 4411), bei der Ibandronsäure eine Fraktur-verhindernde Wirkung zeigte, bestätigt.

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

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

Klinische Wirksamkeit

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

Bonviva 150 mg einmal monatlich

Knochenmineraldichte (BMD)

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

Tabelle 2: Mittlere relative Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule, des gesamten Hüftknochens, des Oberschenkelhalses und des Trochanters vom Ausgangswert, nach einem Jahr (primäre Analyse) und nach 2-jähriger Behandlung (per protocol population) in der Studie BM 16549.

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

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

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

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

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

Biochemische Marker des Knochenbaus

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

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

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

Ibandronsäure 2,5 mg täglich

In der initialen 3-jährigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Frakturstudie (MF 4411) wurde eine statistisch signifikante und klinisch relevante Abnahme der Inzidenz neuer radiologisch-morphologisch dokumentierter und klinischer vertebraler Frakturen nachgewiesen (Tabelle 3). In dieser Studie wurde Ibandronsäure in oralen Dosierungen von 2,5 mg täglich und 20 mg intermittierend als zu untersuchendes Dosierungsschema geprüft. Ibandronsäure wurde 60 Minuten vor der ersten Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme des jeweiligen Tages eingenommen (Nüchternperiode nach der Einnahme). In die Studie wurden Frauen im Alter von 55 bis 80 Jahren eingeschlossen, die sich seit mindestens 5 Jahren in der Postmenopause befanden, eine BMD der Lendenwirbelsäule von -2 bis -5 SD unterhalb des prämenopausalen Mittelwertes (T-Score) in mindestens einem Wirbel [L1 - L4] hatten und bereits eine bis vier vertebrale Frakturen aufwiesen. Alle Patientinnen erhielten täglich 500 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D. Die Wirksamkeit wurde bei 2928 Patientinnen ausgewertet. Ibandronsäure zeigte bei täglicher Verabreichung von 2,5 mg eine statistisch signifikante und klinisch relevante Abnahme der Inzidenz neuer vertebraler Frakturen. Dieses Dosierungsschema reduzierte das Auftreten neuer radiologisch nachgewiesener vertebraler Frakturen während der dreijährigen Studiendauer um 62 % ($p = 0,0001$). Es wurde eine Reduzierung des relativen Risikos von 61 % nach 2 Jahren beobachtet ($p = 0,0006$). Nach 1-jähriger Behandlungsdauer wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet ($p = 0,056$). Die Fraktur-verhindernde Wirkung blieb während der Dauer der Studie erhalten. Es gab keinen Hinweis auf eine mit der Zeit nachlassende Wirkung.

Die Inzidenz klinischer vertebraler Frakturen war ebenfalls um 49 % signifikant reduziert ($p = 0,011$). Die starke Wirkung auf die vertebralen Frakturraten zeigte sich auch in einer statistisch signifikanten Verringerung des Körpergrößenverlustes im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$).

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

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

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

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

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

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

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

Die Zunahme der BMD in der Lendenwirbelsäule während drei Jahren betrug 5,3 % im Vergleich zu Placebo und 6,5 % im Vergleich zum Ausgangswert. Anstiege in der Hüfte betrugen im Vergleich zum Ausgangswert 2,8 % beim Oberschenkelhals, 3,4 % im gesamten Hüftknochen und 5,5 % beim Trochanter.

Die biochemischen Marker des Knochenumbaus (wie Harn-CTX und Serum-Osteocalcin) zeigten das erwartete Muster der Senkung auf prämenopausale Werte und erreichten eine maximale Suppression nach 3 - 6 Monaten.

Eine klinisch bedeutsame Reduktion um 50 % bei den biochemischen Markern der Knochenresorption wurde bereits einen Monat nach Beginn der Therapie mit 2,5 mg Ibandronsäure erreicht.

Ein Behandlungsabbruch führt zum Wiederauftreten pathologischer Werte erhöhter Knochenresorption, die mit postmenopausaler Osteoporose in Verbindung stehen, wie vor der Behandlung.

Die histologische Analyse von Knochenbiopsien nach 2- und 3-jähriger Behandlung postmenopausaler Frauen zeigte Knochen normaler Qualität und ohne Anzeichen für einen Mineralisationsdefekt.

Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2)

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

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

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

Pharmakokinetik in speziellen klinischen Situationen

Geschlecht

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

Bevölkerungsgruppen

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

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

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

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

Patienten mit Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2)

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

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.2)

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

Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.1)

Über die Anwendung von 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:

Bei oral behandelten Ratten und Kaninchen konnte keine direkte fetotoxische oder teratogene Wirkung der Ibandronsäure nachgewiesen werden, und bei einer Exposition, die extrapoliert mindestens 35-mal höher war als die Exposition beim Menschen, ergaben sich bei Ratten keine unerwünschten Wirkungen auf die Entwicklung der F₁-Nachkommen. In Reproduktionsstudien mit

oral behandelten Ratten bestanden die Auswirkungen auf die Fertilität bei Dosierungen von 1 mg/kg/Tag und mehr in erhöhten Präimplantationsverlusten. In Reproduktionsstudien mit intravenös behandelten Ratten verringerte Ibandronsäure bei Dosierungen von 0,3 und 1 mg/kg/Tag die Spermienzahl und verringerte bei Männchen die Fertilität bei 1 mg/kg/Tag und bei Weibchen bei 1,2 mg/kg/Tag. Die unerwünschten Wirkungen von Ibandronsäure in Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten waren dieselben, die bei der Substanzklasse der Bisphosphonate beobachtet wurden. Zu ihnen zählen eine verringerte Anzahl der Nidationsstellen, eine Beeinträchtigung der natürlichen Geburt (Dystokie) und eine Zunahme viszeraler Abweichungen (Nierenbecken-Harnleitersyndrom).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Povidon

Mikrokristalline Cellulose

Crospovidon

Stearinsäure

Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenhülle

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Talkum

Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bonviva 150 mg Filmtabletten sind in Blisterpackungen (PVC/PVDC, mit Aluminiumfolie beschichtet) mit 1 oder 3 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Die Freisetzung von Arzneimitteln in die Umwelt sollte so gering wie möglich gehalten werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/265/003
EU/1/03/265/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Februar 2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Dezember 2013

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bonviva 3 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze mit 3 ml Lösung enthält 3 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H₂O). Die Konzentration an Ibandronsäure in der Injektionslösung beträgt 1 mg pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
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 und Art der Anwendung

Mit Bonviva behandelten Patienten ist die Packungsbeilage und die Patienten-Erinnerungskarte auszuhändigen.

Dosierung

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

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.

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

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Anwendung von Bonviva Injektionslösung wird bei Patienten mit einem Serumkreatinin-Wert über 200 µmol/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).

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

Patienten mit Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre und die Sicherheit und Wirksamkeit von Bonviva ist in dieser Patientenpopulation nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung über 15 - 30 Sekunden, alle drei Monate.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendungsfehler

Bonviva Injektionslösung darf nicht intraarteriell oder paravenös verabreicht werden, da dies zu Gewebeschäden führen kann.

Hypokalzämie

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

Eine bestehende 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.

Anaphylaktische Reaktion/Schock

Fälle von anaphylaktischer Reaktion/Schock, einschließlich tödlicher Ereignisse, wurden bei Patienten berichtet, die mit Ibandronsäure intravenös behandelt wurden.

Wenn Bonviva intravenös verabreicht wird, müssen eine entsprechende medizinische Notfallausrüstung und Überwachungsmöglichkeiten zur direkten Anwendung einsatzbereit sein. Wenn anaphylaktische oder andere schwere Überempfindlichkeits-/allergische Reaktionen auftreten, muss die Injektion umgehend abgebrochen und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden.

Niereninsuffizienz

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 $200 \mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) oder einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2).

Patienten mit Herzinsuffizienz

Eine Hyperhydratation soll bei Patienten mit Risiko für eine Herzinsuffizienz vermieden werden.

Kieferknochennekrosen

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

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

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

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

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

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

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

Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Bonviva ist in Betracht zu ziehen, bis der Zustand behoben ist und dazu beitragenden Risikofaktoren, soweit möglich, begrenzt werden können.

Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs

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

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leistenschmerzen oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie-Fraktur in bildgebenden Verfahren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur.

Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls untersucht werden. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung, in Betracht gezogen werden.

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

Bonviva ist nahezu natriumfrei.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Ibandronsäure auf den Menschen vor. In Reproduktionsstudien mit oral behandelten Ratten verringerte Ibandronsäure die Fertilität. In Studien mit Ratten, die intravenös behandelt wurden, verringerte Ibandronsäure die Fertilität bei hohen Tagesdosen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Auf Grundlage des pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Profils und berichteten Nebenwirkungen wird erwartet, dass Bonviva keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Arthralgie und Grippe-ähnliche Symptome. Diese Symptome treten üblicherweise in Zusammenhang mit der ersten Dosis auf, sind im

Allgemeinen von kurzer Dauer, von leichter bis mäßiger Intensität und gehen im Verlauf der weiteren Behandlung ohne Hilfsmaßnahmen zurück (siehe Abschnitt „Grippe-ähnliche Erkrankung“).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 1 stellt eine vollständige Liste der aufgetretenen Nebenwirkungen dar.

Die Sicherheit einer oralen Behandlung mit 2,5 mg Ibandronsäure täglich wurde bei 1251 Patienten untersucht, die in vier Placebo-kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, wobei die große Mehrheit der Patienten aus der zulassungsrelevanten 3-jährigen Frakturstudie (MF 4411) kam.

In 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 Ibandronsäure 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. Die meisten der auftretenden Nebenwirkungen führten nicht zu einem Abbruch der Behandlung.

Nebenwirkungen sind nach MedDRA Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie aufgelistet. Häufigkeitskategorien werden nach folgender Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei postmenopausalen Frauen, die im Verlauf der Phase III Studien BM 16550 und MF 4411 mit 3 mg Bonviva Injektionslösung alle 3 Monate oder 2,5 mg Ibandronsäure täglich behandelt wurden, und nach der Markteinführung auftraten.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems		Asthma-Exazerbation	Überempfindlichkeitsreaktionen	Anaphylaktische Reaktion/Schock*†
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Augenerkrankungen			Entzündliche Augenerkrankungen*†	
Gefäßerkrankungen		Phlebitis/Thrombophlebitis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastritis, Dyspepsie, Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Obstipation			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag		Angioödem, Gesichtsschwellung/Ödem, Urtikaria	Stevens-Johnson-Syndrom†, Erythema multiforme†, Dermatitis bullosa†
Skelettmuskulatur- und Knochen-erkrankungen	Gelenkschmerzen, Myalgie, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Rückenschmerzen	Knochen-schmerzen	Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen†	Kieferknochennekrosen*†, Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)†
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Grippe-ähnliche Erkrankungen*, Müdigkeit	Reaktionen am Verabreichungsort, Asthenie		

* Weitere Informationen siehe unten

† Nach der Markteinführung beobachtet

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Grippe-ähnliche Erkrankung

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

Kieferknochennekrosen

Fälle von Kieferknochennekrosen wurden insbesondere bei Krebspatienten berichtet, die mit Arzneimitteln behandelt wurden, die die Knochenresorption hemmen, darunter Ibandronsäure (siehe Abschnitt 4.4). Fälle von Kieferknochennekrosen wurden nach der Markteinführung in Zusammenhang mit Ibandronsäure berichtet.

Entzündliche Augenerkrankungen

Entzündliche Augenerkrankungen wie Uveitis, Episkleritis und Skleritis sind unter Anwendung von Ibandronsäure berichtet worden. In manchen Fällen klangen diese Erkrankungen erst nach Absetzen der Ibandronsäure wieder ab.

Anaphylaktische Reaktion/Schock

Fälle von anaphylaktischer Reaktion/Schock, einschließlich tödlicher Ereignisse, wurden bei Patienten berichtet, die mit Ibandronsäure intravenös behandelt wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Therapie einer Überdosierung von 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: Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate, ATC-Code: M05BA06

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Tiermodelle bestätigen, dass Ibandronsäure ein 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.

Die tägliche und die intermittierende Langzeitgabe (mit verlängerten dosisfreien Intervallen) an Ratten, Hunden und Affen gingen beide mit der Bildung neuen Knochens normaler Qualität und mit gleichbleibender 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 Ibandronsäure 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 Ibandronsäure 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.

Ein Behandlungsabbruch führt zum Wiederauftreten pathologischer Werte erhöhter Knochenresorption, die mit postmenopausaler Osteoporose in Verbindung stehen, wie vor der Behandlung.

Die histologische Auswertung von Knochenbiopsien zeigte nach 2- und 3-jähriger Behandlung von postmenopausalen Frauen mit täglich und intermittierenden oralen Dosen von Ibandronsäure 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 Ibandronsäure 2,5 mg täglich. Dies wurde sowohl in der primären Auswertung nach einem Jahr als auch in der bestätigenden Auswertung am 2-Jahres-Endpunkt gezeigt (Tabelle 2).

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 Trochanter (Tabelle 2).

Tabelle 2: Mittlere relative Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule, des gesamten Hüftknochens, des Oberschenkelhalses und des Trochanters vom Ausgangswert, nach einem Jahr (primäre Analyse) und nach 2-jähriger Behandlung (per protocol population) in der Studie BM 16550.

	1-Jahres-Daten der Studie BM 16550		2-Jahres-Daten der Studie BM 16550	
	Ibandronsäure 2,5 mg täglich (n = 377)	Bonviva 3 mg Injektionslösung alle 3 Monate (n = 365)	Ibandronsäure 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 Ibandronsäure 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 gleichbleibende 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 gleichbleibende 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 gleichbleibende BMD der Lendenwirbelsäule ($p = 0,004$).

Der Anteil der Patienten, die nach einem Jahr einen Anstieg oder eine gleichbleibende 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 Knochenumbaus

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 ≥ 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 Ibandronsäure 2,5 mg täglich.

Ibandronsäure 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 3). In dieser Studie wurde Ibandronsäure in oralen Dosierungen von 2,5 mg täglich und 20 mg intermittierend als zu untersuchendes Dosierungsschema geprüft. Ibandronsäure wurde 60 Minuten vor der ersten Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme des jeweiligen Tages eingenommen (Nüchternperiode nach der Einnahme). In die Studie wurden Frauen im Alter von 55 bis 80 Jahren eingeschlossen, die sich seit mindestens 5 Jahren in der Postmenopause befanden, eine BMD der Lendenwirbelsäule von -2 bis -5 SD unterhalb des prämenopausalen Mittelwertes (T-Score) in mindestens einem Wirbel (L1 - L4) hatten und bereits eine bis vier vertebrale Frakturen aufwiesen. Alle Patientinnen erhielten täglich 500 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D. Die Wirksamkeit wurde bei 2.928 Patientinnen ausgewertet. Ibandronsäure zeigte bei täglicher Verabreichung von 2,5 mg eine statistisch signifikante und klinisch relevante Abnahme der Inzidenz neuer vertebraler Frakturen. Dieses Dosierungsschema reduzierte das Auftreten neuer radiologisch nachgewiesener vertebraler Frakturen während der dreijährigen Studiendauer um 62 % ($p = 0,0001$). Es wurde eine Reduzierung des relativen Risikos von 61 % nach 2 Jahren beobachtet ($p = 0,0006$). Nach 1-jähriger Behandlungsdauer wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet ($p = 0,056$). Die 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 3: Ergebnisse der 3-jährigen Frakturstudie MF 4411 (%; 95 %-Konfidenzintervall)

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

Der Behandlungseffekt von Ibandronsäure wurde ferner durch die Analyse einer Subpopulation von Patienten bewertet, die als Ausgangswert einen BMD T-Score der Lendenwirbelsäule unter - 2,5 aufwiesen (Tabelle 4). Die Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen stimmte sehr gut mit der für die Gesamtpopulation überein.

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

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

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

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

Die Zunahme der BMD in der Lendenwirbelsäule während drei Jahren betrug 5,3 % im Vergleich zu Placebo und 6,5 % im Vergleich zum Ausgangswert. Anstiege in der Hüfte 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 Ibandronsäure 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 Ibandronsäure erreicht.

Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2)

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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.

Biotransformation

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.

Der Sekretionsweg scheint keine bekannten sauren oder basischen Transportsysteme einzuschließen, die an der Ausscheidung anderer Wirkstoffe beteiligt sind (siehe Abschnitt 4.5). Außerdem hemmt Ibandronsäure nicht die wesentlichen menschlichen P450-Isoenzyme in der Leber und induziert auch nicht das hepatische Cytochrom-P450-System bei Ratten.

Pharmakokinetik in speziellen klinischen Situationen

Geschlecht

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_{cr}).

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 3-fach höhere Plasmakonzentrationen als Patienten mit normaler Nierenfunktion, und die Gesamt-Clearance der Ibandronsäure betrug 44 ml/min. Nach intravenöser Gabe von 0,5 mg Ibandronsäure nahmen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz die Gesamt-Clearance um 67 %, die renale um 77 % und die nicht renale Clearance um 50 % ab. Die erhöhte Exposition ging aber nicht mit einer verringerten Verträglichkeit einher. Wegen der begrenzten klinischen Erfahrung wird 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 (siehe Abschnitt 4.2)

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

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.2)

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

Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.1)

Über die Anwendung von 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 F₁-Nachkommen herabgesetzt. In Reproduktionsstudien mit oral behandelten Ratten bestanden die Auswirkungen auf die Fertilität bei Dosierungen von 1 mg/kg/Tag und mehr in erhöhten Präimplantationsverlusten. In Reproduktionsstudien mit intravenös behandelten Ratten verringerte Ibandronsäure bei Dosierungen von 0,3 und 1 mg/kg/Tag die Spermienzahl und verringerte bei Männchen die Fertilität bei 1 mg/kg/Tag und bei Weibchen bei 1,2 mg/kg/Tag. Andere unerwünschte Wirkungen von Ibandronsäure in Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten waren dieselben, die bei der Substanzklasse der Bisphosphonate beobachtet wurden. Zu ihnen zählen eine verringerte Anzahl der Nidationsstellen, eine Beeinträchtigung der natürlichen Geburt (Dystokie) und eine Zunahme viszeraler Abweichungen (Nierenbecken-Harnleitersyndrom).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Eisessig
Natriumacetat 3 H₂O
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. Die Freisetzung von Arzneimitteln in die Umwelt sollte so gering wie möglich gehalten werden.

Die nachfolgenden Punkte zur Anwendung und Beseitigung von Spritzen und anderen spitzen Gegenständen für den medizinischen Gebrauch sind strikt zu befolgen:

- Nadeln und Spritzen niemals wiederverwenden.
- Alle verwendeten Nadeln und Spritzen in einem durchstichsicheren Behälter entsorgen.
- Diesen Behälter für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Das Entsorgen von benutzten durchstichsicheren Behältern im Hausmüll ist zu vermeiden.
- Den vollen Behälter entsprechend den nationalen Anforderungen oder nach Anweisung des medizinischen Fachpersonals 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

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Februar 2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Dezember 2013

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Filmtabletten:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Injektionslösung in einer Fertigspritze:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass eine Erinnerungskarte für Patienten zu Osteonekrosen im Kieferbereich implementiert wird.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bonviva 150 mg Filmtabletten
Ibandronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H₂O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Die Tabletten enthalten außerdem Lactose. Packungsbeilage beachten

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
1 Filmtablette
3 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Tablette nicht lutschen, kauen oder zerdrücken
Packungsbeilage beachten
Tablette zur einmal monatlichen Einnahme
Zum Einnehmen

Monat 1 / / 3 Filmtabletten

Monat 2 / / 3 Filmtabletten

Monat 3 / / 3 Filmtabletten

Notieren Sie sich das Einnahmedatum

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/265/003 1 Filmtablette
EU/1/03/265/004 3 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Bonviva 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterfolie

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bonviva 150 mg Filmtabletten
Ibandronsäure

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration Ltd.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bonviva 3 mg Injektionslösung
Ibandronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Fertigspritze mit 3 ml Lösung enthält 3 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H₂O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem Natriumchlorid, Eisessig, Natriumacetat 3 H₂O, Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Fertigspritze + 1 Injektionsnadel
4 Fertigspritzen + 4 Injektionsnadeln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zur intravenösen Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/265/005 1 Fertigspritze
EU/1/03/265/006 4 Fertigspritzen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Bonviva 3 mg Injektionslösung
Ibandronsäure
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 mg/3 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Bonviva
150 mg Filmtabletten
Ibandronsäure

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

**Planung der Einnahme von Bonviva
mit den abziehbaren Aufklebern für Ihren persönlichen Kalender**

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

1. Was ist Bonviva und wofür wird es angewendet?

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

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

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

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

- ein Mangel an Calcium und Vitamin D in der Nahrung
- rauchen oder zu viel Alkohol
- ein Mangel an Bewegung oder anderer körperlicher Betätigung
- Osteoporose in der Familiengeschichte

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

- eine ausgewogene Ernährung, reich an Calcium und Vitamin D
- Bewegung oder andere körperliche Betätigung

- nicht zu rauchen und nicht zu viel Alkohol zu trinken.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Bonviva beachten?

Bonviva darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ibandronsäure oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie bestimmte Probleme mit Ihrer Speiseröhre haben, wie eine Einengung oder Schwierigkeiten beim Schlucken.
- wenn Sie nicht in der Lage sind, mindestens eine Stunde (60 Minuten) lang zu stehen oder aufrecht zu sitzen.
- **wenn Sie einen niedrigen Calciumspiegel im Blut haben oder in der Vergangenheit hatten.** Bitte suchen Sie Ihren Arzt auf.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Nach der Markteinführung wurde sehr selten über eine Nebenwirkung, die sogenannte Kieferknochennekrose (Knochenschädigung des Kiefers), bei Patienten berichtet, die mit Bonviva bei Osteoporose behandelt wurden. Eine Kieferknochennekrose kann auch noch nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Es ist wichtig zu versuchen die Entstehung einer Kieferknochennekrose zu verhindern, da diese Erkrankung sehr schmerzhaft ist und möglicherweise schwer behandelt werden kann. Um das Risiko für die Entstehung einer Kieferknochennekrose zu verringern sollten Sie bestimmte Vorsichtsmaßnahmen ergreifen.

Vor Beginn der Behandlung informieren Sie das medizinische Fachpersonal, falls:

- Sie Probleme mit Ihrem Mund oder Ihren Zähnen haben, zum Beispiel schlechte Zähne, Zahnfleischerkrankungen oder wenn bei Ihnen ein Zahn gezogen werden muss.
- Sie nicht regelmäßig zur zahnärztlichen Kontrolle gehen oder schon länger keine zahnärztliche Kontrolluntersuchung mehr bei Ihnen durchgeführt wurde
- Sie rauchen (da dies das Risiko für Zahnprobleme erhöhen kann)
- Sie in der Vergangenheit bereits mit einem Bisphosphonat behandelt wurden (angewendet zur Behandlung oder Vorbeugung von Knochenerkrankungen)
- Sie sogenannte Kortikosteroide (darunter Prednisolon oder Dexamethason) einnehmen
- Sie Krebs haben

Ihr Arzt wird Sie möglicherweise auffordern, eine zahnärztliche Untersuchung durchführen zu lassen, bevor Sie die Behandlung mit Bonviva beginnen.

Während der Behandlung müssen Sie auf eine gute Mundhygiene achten (einschließlich regelmäßigem Zähneputzen) und regelmäßig zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen lassen. Wenn Sie eine Zahnprothese tragen, sollten Sie sicherstellen, dass diese gut sitzt. Wenn Sie in zahnärztlicher Behandlung sind oder sich einem zahnärztlichen Eingriff unterziehen müssen (z. B. wenn ein Zahn gezogen werden muss), informieren Sie Ihren Arzt über diese Behandlung und teilen Sie Ihrem Zahnarzt mit, dass Sie mit Bonviva behandelt werden.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt und Ihren Zahnarzt, wenn sie Probleme mit Ihrem Mund oder Ihren Zähnen bekommen, darunter lockere Zähne, Schmerzen oder Schwellungen, nicht verheilende Wunden oder ablaufendes Sekret im Mund. Diese Probleme können Anzeichen einer Kieferknochennekrose sein.

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

- wenn Sie irgendwelche Störungen des Mineralstoffwechsels haben (z.B. einen Vitamin-D-Mangel).

- wenn Ihre Nieren nicht normal arbeiten.
- wenn Sie Probleme beim Schlucken oder mit der Verdauung haben.

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

Kinder und Jugendliche

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

Einnahme von Bonviva zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Besonders bei:

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

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

Einnahme von Bonviva zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

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

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

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

Schwangerschaft und Stillzeit

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

Nehmen Sie Bonviva nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie können fahren und Maschinen bedienen, da erwartet wird, dass Bonviva keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Bonviva enthält Lactose. Bitte nehmen Sie Bonviva erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie bestimmte Zucker nicht vertragen oder verdauen können (wenn Sie z.B. an Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption leiden).

3. Wie ist Bonviva einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

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

Einnahme der monatlichen Tablette

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

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

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

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



- **essen Sie nichts**



- **trinken Sie nichts** (außer Wasser, wenn nötig)
- **nehmen Sie keine anderen Arzneimittel.**

- Nachdem Sie eine Stunde gewartet haben, können Sie Ihre erste Tagesmahlzeit und Getränke einnehmen. Wenn Sie etwas gegessen haben, können Sie sich, wenn Sie möchten, hinlegen und bei Bedarf andere Arzneimittel einnehmen.

Weitere Einnahme von Bonviva

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

Wenn Sie eine größere Menge von Bonviva eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Tabletten eingenommen haben, **trinken Sie ein volles Glas Milch und nehmen Sie sofort Kontakt mit Ihrem Arzt auf.**

Führen Sie kein Erbrechen herbei und legen Sie sich nicht hin – dadurch könnte Bonviva Ihre Speiseröhre verletzen.

Wenn Sie die Einnahme von Bonviva vergessen haben

- Wenn Sie vergessen haben, Ihre Tablette am Morgen des von Ihnen gewählten Tages einzunehmen, **nehmen Sie auch keine Tablette später am Tag ein.** Sehen Sie stattdessen bitte in Ihrem Kalender nach, wann die nächste Einnahme geplant ist.
- **Wenn Sie vergessen haben, Ihre Tablette an Ihrem ausgewählten Tag einzunehmen und es bis zur Einnahme Ihrer nächsten regulären Dosis nur 1 bis 7 Tage dauert...**

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

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

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

- starke Schmerzen im Brustkorb, starke Schmerzen beim Schlucken von Speisen oder Getränken, starke Übelkeit oder Erbrechen, Schluckbeschwerden. Sie haben eventuell eine schwere Entzündung der Speiseröhre, möglicherweise mit Entzündung oder Verengung der Speiseröhre.

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

- Juckreiz, Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen, einhergehend mit Atembeschwerden.
- anhaltende Augenschmerzen und -entzündungen

- neu auftretende Schmerzen, Schwäche oder Beschwerden in Oberschenkel, Hüfte oder Leiste. Sie haben eventuell ein frühes Anzeichen für einen möglichen, untypischen Oberschenkelknochenbruch.

Sehr selten: (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Schmerzen oder Entzündungen in Mund oder Kiefer. Sie haben eventuell frühe Anzeichen schwerwiegender Kieferprobleme [Nekrose (totes Knochengewebe) im Kieferknochen]
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Ohrenschmerzen, Ausfluss aus dem Ohr und/oder eine Ohrinfektion auftreten. Diese könnten Anzeichen für eine Schädigung der Knochen im Ohr sein.
- schwerwiegende, möglicherweise lebensbedrohliche, allergische Reaktion
- schwere Hautreaktionen

Andere mögliche Nebenwirkungen

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

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

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

- Schwindel
- Blähungen (Flatulenz, Gefühl des aufgebläht sein)
- Rückenschmerzen
- Gefühl der Müdigkeit und Erschöpfung
- Asthmaanfälle

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

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

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Bonviva aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Bonviva enthält

- Der Wirkstoff ist: Ibandronsäure. Eine Filmtablette enthält 150 mg Ibandronsäure (als Mononatriumsalz 1 H₂O).
- Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Povidon, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Stearinsäure, Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenhülle: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Talkum, Macrogol 6000

Wie Bonviva aussieht und Inhalt der Packung

Bonviva Tabletten sind weiß bis cremefarbig, von länglicher Form, mit der Prägung „BNVA“ auf der einen Seite und „150“ auf der anderen Seite. Die Tabletten sind in Blisterpackungen mit 1 oder 3 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel.: + 372 – 6 177380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

TEXT DES AUFKLEBERS ZUR ERINNERUNG

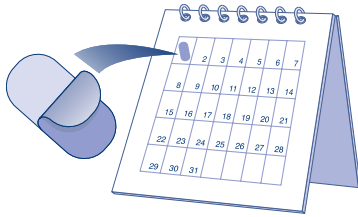
PLANUNG DER EINNAHME VON BONVIVA

Die Dosis von Bonviva beträgt eine Tablette einmal monatlich. Wählen Sie einen Tag des Monats, den Sie sich leicht merken können:

- entweder dasselbe Datum (wie z.B. der 1. eines jeden Monats)
- oder denselben Tag (wie z.B. den ersten Sonntag eines jeden Monats).

Benutzen Sie die folgenden abziehbaren Aufkleber, um die Tage in Ihrem Kalender zu markieren.

Wenn Sie Ihre Tablette eingenommen haben, setzen Sie ein Häkchen in das auf diesem Aufkleber dafür vorgesehene Kästchen.



ABZIEHBARE AUFKLEBER FÜR IHREN PERSÖNLICHEN KALENDER

Monatliche Tablette

Monatliche Tablette

Monatliche Tablette

Bonviva

Bonviva

Bonviva

Es ist wichtig, dass Sie Bonviva jeden Monat einnehmen.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Bonviva 3 mg Injektionslösung Ibandronsäure

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Bonviva und wofür wird es angewendet?

Bonviva gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Bisphosphonate genannt werden. Es enthält den Wirkstoff Ibandronsäure.

Bonviva kann dem Knochenschwund entgegenwirken, indem bei den meisten Frauen, die es einnehmen, der weitere Verlust von Knochen gestoppt wird und die Knochenmasse zunimmt, auch wenn diese keinen Unterschied sehen oder spüren. Bonviva kann helfen, das Risiko von Knochenbrüchen (Frakturen) zu senken. Es zeigte sich eine Abnahme an Lendenwirbelbrüchen, nicht aber an Oberschenkelhalsbrüchen.

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

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

- ein Mangel an Calcium und Vitamin D in der Nahrung
- rauchen oder zu viel Alkohol
- ein Mangel an Bewegung oder anderer körperlicher Betätigung
- Osteoporose in der Familiengeschichte

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

- eine ausgewogene Ernährung, reich an Calcium und Vitamin D
- Bewegung oder andere körperliche Betätigung
- nicht zu rauchen und nicht zu viel Alkohol zu trinken.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bonviva beachten?

Bonviva darf nicht angewendet werden,

- **wenn Sie einen niedrigen Calcium-Spiegel im Blut haben oder in der Vergangenheit hatten.** Bitte suchen Sie Ihren Arzt auf.
- wenn Sie allergisch gegen Ibandronsäure oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Nach der Markteinführung wurde sehr selten über eine Nebenwirkung, die sogenannte Kieferknochennekrose (Knochenschädigung des Kiefers), bei Patienten berichtet, die mit Bonviva bei Osteoporose behandelt wurden. Eine Kieferknochennekrose kann auch noch nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Es ist wichtig zu versuchen die Entstehung einer Kieferknochennekrose zu verhindern, da diese Erkrankung sehr schmerzhaft ist und möglicherweise schwer behandelt werden kann. Um das Risiko für die Entstehung einer Kieferknochennekrose zu verringern sollten Sie bestimmte Vorsichtsmaßnahmen ergreifen.

Vor Beginn der Behandlung informieren Sie das medizinische Fachpersonal, falls:

- Sie Probleme mit Ihrem Mund oder Ihren Zähnen haben, zum Beispiel schlechte Zähne, Zahnfleischerkrankungen oder wenn bei Ihnen ein Zahn gezogen werden muss.
- Sie nicht regelmäßig zur zahnärztlichen Kontrolle gehen oder schon länger keine zahnärztliche Kontrolluntersuchung mehr bei Ihnen durchgeführt wurde
- Sie rauchen (da dies das Risiko für Zahnprobleme erhöhen kann)
- Sie in der Vergangenheit bereits mit einem Bisphosphonat behandelt wurden (angewendet zur Behandlung oder Vorbeugung von Knochenerkrankungen)
- Sie sogenannte Kortikosteroide (darunter Prednisolon oder Dexamethason) einnehmen
- Sie Krebs haben

Ihr Arzt wird Sie möglicherweise auffordern, eine zahnärztliche Untersuchung durchführen zu lassen, bevor Sie die Behandlung mit Bonviva beginnen.

Während der Behandlung müssen Sie auf eine gute Mundhygiene achten (einschließlich regelmäßigem Zähneputzen) und regelmäßig zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen lassen. Wenn Sie eine Zahnprothese tragen, sollten Sie sicherstellen, dass diese gut sitzt. Wenn Sie in zahnärztlicher Behandlung sind oder sich einem zahnärztlichen Eingriff unterziehen müssen (z. B. wenn ein Zahn gezogen werden muss), informieren Sie Ihren Arzt über diese Behandlung und teilen Sie Ihrem Zahnarzt mit, dass Sie mit Bonviva behandelt werden.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt und Ihren Zahnarzt, wenn sie Probleme mit Ihrem Mund oder Ihren Zähnen bekommen, darunter lockere Zähne, Schmerzen oder Schwellungen, nicht verheilende Wunden oder ablaufendes Sekret im Mund. Diese Probleme können Anzeichen einer Kieferknochennekrose sein.

Manche Menschen müssen besonders vorsichtig sein, wenn sie Bonviva anwenden. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Bonviva anwenden,

- wenn Sie Nierenprobleme oder ein Nierenversagen haben oder bereits hatten, oder wenn bei Ihnen eine Dialyse notwendig war, oder wenn Sie irgendeine andere Krankheit haben, die Ihre Nieren betrifft;
- wenn Sie irgendwelche Störungen des Mineralstoffwechsels haben (z.B. einen Vitamin-D-Mangel).
- Sie sollten während der Anwendung von Bonviva Calcium- und Vitamin-D-Ergänzungspräparate einnehmen. Falls Ihnen dies nicht möglich ist, sollten Sie Ihren Arzt informieren.

- wenn Sie Herzprobleme haben und der Arzt Ihnen empfohlen hat, Ihre tägliche Flüssigkeitsaufnahme einzuschränken.

Fälle von schwerwiegender, manchmal lebensbedrohlicher, allergischer Reaktion wurden bei Patienten berichtet, die mit Ibandronsäure intravenös behandelt wurden. Wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal: Kurzatmigkeit/Atembeschwerden, Engegefühl im Hals, Schwellung der Zunge, Schwindel, Ohnmachtsgefühl, Rötung oder Schwellung des Gesichts, Hautausschlag, Übelkeit und Erbrechen (siehe Abschnitt 4).

Kinder und Jugendliche

Bonviva darf nicht an Kinder oder Jugendliche unter 18 Jahre verabreicht werden.

Anwendung von Bonviva zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Bonviva ist nur zur Anwendung bei Frauen nach der Menopause bestimmt und darf nicht von Frauen angewendet werden, die noch Kinder bekommen können. Ihnen darf Bonviva nicht verabreicht werden, wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie können fahren und Maschinen bedienen, da erwartet wird, dass Bonviva keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Bonviva enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis (3 ml), d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Bonviva anzuwenden?

Die empfohlene Dosis von Bonviva für die intravenöse Injektion beträgt 3 mg (1 Fertigspritze) einmal alle 3 Monate.

Die Injektion sollte intravenös von einem Arzt oder qualifiziertem/geschultem medizinischem Fachpersonal verabreicht werden. Verabreichen Sie sich die Injektion nicht selbst.

Die Injektionslösung darf nur in die Vene injiziert werden, und nicht irgendwo sonst in den Körper.

Weitere Anwendung von Bonviva

Um den größtmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, ist es wichtig, dass Sie die Injektionen alle 3 Monate erhalten, solange Ihr Arzt es Ihnen verschreibt. Bonviva kann nur solange gegen Osteoporose wirken, wie Sie die Behandlung erhalten, auch wenn es für Sie nicht möglich ist, einen Unterschied zu sehen oder zu fühlen. Wenn Ihnen Bonviva schon 5 Jahre lang verabreicht wurde, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob die Anwendung fortgesetzt werden soll.

Sie sollten auch Calcium- und Vitamin-D-Ergänzungspräparate einnehmen, wie von Ihrem Arzt empfohlen.

Wenn Sie eine größere Menge von Bonviva angewendet haben, als Sie sollten

Sie können niedrige Blutspiegel von Calcium, Phosphor oder Magnesium entwickeln. Ihr Arzt kann Schritte unternehmen, um solche Veränderungen zu korrigieren, und Ihnen eine Injektion verabreichen, die diese Mineralstoffe enthält.

Wenn Sie die Anwendung von Bonviva vergessen haben

Sie sollten einen Termin vereinbaren, um die nächste Injektion sobald als möglich zu erhalten. Danach sollten Sie die Injektionen wieder alle 3 Monate erhalten, ausgehend vom Datum der letzten Injektion.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

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

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

- Juckreiz, Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen, einhergehend mit Atembeschwerden.
- anhaltende Augenschmerzen und -entzündungen
- neu auftretende Schmerzen, Schwäche oder Beschwerden in Oberschenkel, Hüfte oder Leiste. Sie haben eventuell ein frühes Anzeichen für einen möglichen, untypischen Oberschenkelknochenbruch.

Sehr selten: (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Schmerzen oder Entzündungen in Mund oder Kiefer. Sie haben eventuell frühe Anzeichen schwerwiegender Kieferprobleme [Nekrose (totes Knochengewebe) im Kieferknochen]
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Ohrenscherzen, Ausfluss aus dem Ohr und/oder eine Ohrinfektion auftreten. Diese könnten Anzeichen für eine Schädigung der Knochen im Ohr sein.
- schwerwiegende, möglicherweise lebensbedrohliche, allergische Reaktion (siehe Abschnitt 2).
- schwere Hautreaktionen

Andere mögliche Nebenwirkungen

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

- Kopfschmerzen
- Magen- oder Bauchschmerzen (möglicherweise wegen einer Entzündung im Magen-Darm-Trakt), Magenverstimmung, Übelkeit, Durchfall oder Verstopfung
- Schmerzen in Muskeln, Gelenken oder im Rücken
- Gefühl der Müdigkeit und Erschöpfung
- Grippe-ähnliche Symptome, einschließlich Fieber, Schüttelfrost und Zittern, Unwohlsein, Knochen-, Muskel- und Gelenkschmerzen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn eine dieser Nebenwirkungen Sie stark beeinträchtigt oder länger als ein paar Tage andauert
- Hautausschlag

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

- Venenentzündung
- Schmerzen oder Verletzungen an der Injektionsstelle
- Knochenschmerzen
- Gefühl der Schwäche
- Asthmaanfälle

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

- Nesselsucht

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Bonviva aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton „Verwendbar bis“ und auf der Fertigspritze nach „Verw. bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Die Person, welche die Injektion verabreicht, sollte nicht benötigte Lösung verwerfen und die benutzte Fertigspritze und Injektionsnadel in einem entsprechenden Abfallbehälter entsorgen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Bonviva enthält

- Der Wirkstoff ist: Ibandronsäure. Eine Fertigspritze enthält 3 mg Ibandronsäure in 3 ml Lösung (als Mononatriumsalz 1 H₂O).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Eisessig, Natriumacetat 3 H₂O und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Bonviva aussieht und Inhalt der Packung

Bonviva 3 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze ist eine klare farblose Lösung. Jede Fertigspritze enthält 3 ml Lösung. Bonviva ist in Packungen mit 1 Fertigspritze und 1 Injektionsnadel oder 4 Fertigspritzen und 4 Injektionsnadeln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel.: + 372 – 6 177380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

INFORMATIONEN FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL

Beachten Sie bitte für weitere Informationen die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

Verabreichung von Bonviva 3 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze:

Bonviva 3 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze soll intravenös über eine Dauer von 15 - 30 Sekunden injiziert werden.

Die Lösung kann Reizungen hervorrufen, deshalb ist eine strikte Einhaltung der intravenösen Verabreichung wichtig. Wenn Sie versehentlich in das die Vene umgebende Gewebe injizieren, kann dies bei Patienten zu lokalen Reizungen, Schmerz und Entzündung an der Injektionsstelle führen.

Bonviva 3 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze **darf nicht** mit Calcium-haltigen Lösungen (wie Ringer-Laktat-Lösung, Calciumheparin) oder anderen intravenös zu verabreichenden Arzneimitteln gemischt werden. Wenn Bonviva über einen vorhandenen Infusionsschlauch verabreicht wird, sollte die verwendete Infusionslösung entweder auf isotonische Kochsalzlösung oder 50 mg/ml (5 %) Dextroselösung beschränkt werden.

Vergessene Dosis:

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte die Injektion sobald wie möglich verabreicht werden. Danach sollten die vorgesehenen Injektionen wieder alle 3 Monate nach dem Termin der letzten Injektion eingeplant werden.

Überdosierung:

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

Basierend auf Kenntnissen dieser Substanzklasse, kann eine intravenös verabreichte Überdosis zu Hypokalzämie, Hypophosphatämie und Hypomagnesiämie, welche Parästhesien verursachen kann, führen. In schwerwiegenden Fällen kann eine intravenöse Infusion entsprechender Dosen Calciumgluconat, Kalium- oder Natriumphosphat und Magnesiumsulfat nötig werden.

Allgemeine Hinweise:

Bonviva 3 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze kann wie andere intravenös verabreichte Bisphosphonate eine vorübergehende Abnahme der Serum-Calcium-Werte verursachen.

Bevor mit einer Bonviva Injektionstherapie begonnen wird, sollten die Patienten auf eine vorhandene Hypokalzämie und andere Beeinträchtigungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels untersucht und wirksam behandelt werden. Eine ausreichende Einnahme von Calcium und Vitamin D ist bei allen Patienten wichtig, daher müssen alle Patienten ergänzend Calcium und Vitamin D erhalten.

Patienten mit Begleiterkrankungen oder die Arzneimittel anwenden, die potenziell unerwünschte Wirkungen auf die Niere haben, sollten während der Behandlung entsprechend Guter Medizinischer Praxis regelmäßig überwacht werden.

Jede nicht verwendete Injektionslösung, Spritze und Injektionsnadel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNG UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter der Berücksichtigung des PRAC Bewertungsbericht zum PSUR von Ibandronsäure, Natriumibandronat, lauten die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des CHMP wie folgt:

Es wird empfohlen, die Produktinformation (Fachinformation und Gebrauchsinformation) für alle pharmazeutischen Darreichungsformen zu überarbeiten, um das aktuelle Wissen über Kieferknochennekrosen widerzuspiegeln und die Risikominimierung zu optimieren.

Obwohl den verschreibenden Ärzten das Risiko der Kieferknochennekrosen gut bekannt sein dürfte, ist darüber hinaus ein erhöhtes Bewusstsein bei den Patienten hinsichtlich dieses Risikos notwendig. Deshalb wird es als begründet angesehen, eine Patienten-Erinnerungskarte für die parenteralen Darreichungsformen als zusätzliche risikominimierende Maßnahme für die Kieferknochennekrose zu implementieren.

Diese Änderungen werden gemäß der Schlussfolgerungen des PRAC nach Bewertung des PSUR von Zolendronsäure vorgeschlagen. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass das Risiko einer Osteonekrose (oder Absterben des Knochengewebes) im Kiefer weiterhin sehr niedrig bleibt, hat aber eine Reihe von Maßnahmen empfohlen, um das Risiko zu minimieren. Es wurde auch beschlossen, für Ibandronsäure die gleichen Maßnahmen, welche für andere Bisphosphonate und Denosumab ergriffen wurden, einzuführen. Das Ziel ist es, eine ähnlichen Wortlaut über alle betroffenen Produkte hinweg zu implementieren, um die Risikominimierung zu optimieren und die Konsistenz der Informationen, welche den Patienten zur Verfügung gestellt werden, zu gewährleisten.

Trotz des Fehlens signifikanter neuer Informationen zu Kieferknochennekrosen in diesem PSUR, wird vorgeschlagen, dass der Zulassungsinhaber die Aktualisierung der Fachinformation, des Anhangs II und der Patienteninformation, sowie die Patienten-Erinnerungskarte in Bezug auf die Kieferknochennekrosen implementiert, um die Risikominimierung zu optimieren, da diese Information als Klasseninformation angesehen wird.

In Anbetracht der Daten, die im begutachteten PSUR dargestellt wurden, ist der PRAC der Ansicht, dass die Änderungen der Produktinformation der Arzneimittel, welche Ibandronsäure enthalten, berechtigt sind.

Der CHMP stimmt mit den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC überein.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Auf Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Ibandronsäure, Natrium-Ibandronat ist der CHMP der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Profil der Arzneimittel, die Ibandronsäure, Natriumibandronat enthalten, unverändert ist, vorbehaltlich den vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation.

Der CHMP empfiehlt, dass die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen geändert werden sollten.