

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actonel® 75 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 75 mg Mononatriumrisedronat, entsprechend 69,6 mg Risedronsäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Ovale, rosa, 11,7 × 5,8 mm große Filmtablette mit der Gravur „RSN“ auf der einen Seite und „75 mg“ auf der anderen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt eine 75 mg Tablette pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Monat. Die erste Tablette sollte jeden Monat stets am gleichen Tag eingenommen werden, gefolgt von der zweiten am nächsten Tag.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig, da Bioverfügbarkeit, Verteilung und Ausscheidung bei älteren (> 60 Jahre) und jüngeren Patienten vergleichbar sind. Dies wurde auch in der postmenopausalen Population für betagte Patienten im Alter von 75 Jahren und darüber nachgewiesen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Für Patienten mit geringer bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Mononatriumrisedronat ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Für Kinder unter 18 Jahren wird eine Einnahme von Mononatriumrisedronat aufgrund unzureichender Daten hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

- Die Resorption von Mononatriumrisedronat wird durch Nahrungsmittel und mehrwertige Kationen beeinflusst (siehe Abschnitt 4.5), daher sollten Patienten zur Sicherstellung einer ausreichenden Resorption die Actonel 75 mg Filmtablette vor dem Frühstück und spätestens 30 Minuten vor der ersten Aufnahme von Nahrung, anderen Arzneimitteln oder Getränken (ausgenommen gewöhnlichem Trinkwasser) einnehmen. Zur Einnahme der Actonel 75 mg Filmtablette darf nur normales Trinkwasser verwendet werden. Es ist zu beachten, dass manche Mineralwässer einen ho-

hen Calciumgehalt haben können und daher nicht verwendet werden dürfen (siehe Abschnitt 5.2).

- Für den Fall, dass Patienten die Einnahme der Actonel 75 mg Tablette vergessen, sind sie anzuweisen, am folgenden Morgen, nachdem die vergessene Einnahme bemerkt wurde, eine Tablette Actonel 75 mg einzunehmen, sofern die nächste reguläre Einnahme nicht innerhalb der nächsten 7 Tage zu erfolgen hätte. Danach sollen die Patienten ihre Actonel 75 mg Tabletten wieder zum ursprünglich geplanten Einnahmezeitpunkt an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Monat einnehmen.
- Wenn die nächste reguläre Dosis Actonel 75 mg innerhalb der nächsten 7 Tage einzunehmen ist, müssen die Patienten bis zu dieser nächsten Dosis warten und dann die Einnahme von Actonel 75 mg an zwei aufeinanderfolgenden Tagen des Monats, wie ursprünglich geplant, fortsetzen.
- Drei Tabletten dürfen nicht innerhalb einer Woche eingenommen werden.

Die Filmtablette muss im Ganzen geschluckt und darf nicht gelutscht oder gekaut werden. Um die Passage der Filmtablette in den Magen zu unterstützen, ist die Actonel 75 mg Filmtablette in aufrechter Körperhaltung einzunehmen, zusammen mit einem Glas gewöhnlichem Trinkwasser (≥ 120 ml). Patienten dürfen sich nach der Tabletteneinnahme 30 Minuten lang nicht hinlegen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei unzureichender Aufnahme von Calcium und Vitamin D mit der Nahrung sollte die zusätzliche Gabe von Calcium und Vitamin D in Erwägung gezogen 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 Risedronat für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
Hypokalziämie (siehe Abschnitt 4.4)
Schwangerschaft und Stillzeit
Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nahrungsmittel, Getränke (ausgenommen gewöhnliches Trinkwasser) und Arzneimittel mit mehrwertigen Kationen (z. B. Calcium, Magnesium, Eisen sowie Aluminium) können die Resorption von Bisphosphonaten beeinträchtigen und dürfen daher nicht gleichzeitig mit Actonel 75 mg eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Um die gewünschte Wirksamkeit zu erzielen, ist eine strikte Einhaltung der Einnahmeverfahren notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

Die Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei der Behandlung der Osteoporose ist mit dem Vorliegen eines erniedrigten Knochenmineralgehaltes und/oder einer vorhandenen Fraktur verbunden.

Hohes Alter oder klinische Risikofaktoren für Frakturen alleine sind kein Grund, eine Osteoporosebehandlung mit einem Bisphosphonat zu beginnen.

Hinweise, die die Wirksamkeit von Bisphosphonaten einschließlich Mononatriumrisedronat bei sehr betagten Patienten (> 80 Jahre) unterstützen, sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

Bisphosphonate wurden mit Ösophagitis, Gastritis, ösophagealen und gastroduodenalen Ulzera in Verbindung gebracht. Vorsicht ist daher geboten:

- bei Patienten mit Ösophagus-Erkrankungen in der Anamnese, die die ösophageale Passage oder Entleerung verzögern, wie z. B. Strikturen oder Achalasie
- bei Patienten, die nicht in der Lage sind, mindestens 30 Minuten lang nach Einnahme der Filmtablette aufrecht zu sitzen oder zu stehen
- falls Mononatriumrisedronat Patienten mit aktiven oder kürzlich aufgetretenen ösophagealen oder Oberbauchbeschwerden verordnet wird (eingeschlossen bekannter Barrett Ösophagus).

Der verordnende Arzt sollte die Patienten besonders auf die Beachtung der Einnahmeverfahren hinweisen und auf Anzeichen und Symptome einer möglichen ösophagealen Reaktion achten. Die Patienten sollten angewiesen werden, rechtzeitig ärztlichen Rat zu suchen, wenn sich bei ihnen Symptome einer Ösophagusreizung entwickeln wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken, retrosternale Schmerzen oder neu auftretendes oder sich verschlimmerndes Sodbrennen.

Eine Hypokalziämie ist vor Einleitung der Actonel 75 mg-Therapie zu behandeln. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels (wie Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse, D-Hypovitaminose) sind bei Beginn der Actonel 75 mg-Therapie ebenfalls zu behandeln.

Über Osteonekrosen im Kieferbereich, üblicherweise im Zusammenhang mit einer Zahnextraktion und/oder einer lokalen Infektion (einschließlich Osteomyelitis), wurde bei Krebspatienten berichtet, deren Behandlungsschemata vorwiegend intravenös verabreichte Bisphosphonate einschlossen. Viele dieser Patienten erhielten zusätzlich eine Chemotherapie und Glukokortikoide. Osteonekrosen des Kiefers wurden auch bei Osteoporosepatienten berichtet, die orale Bisphosphonate erhielten.

Bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren (z. B. Krebserkrankung, Chemotherapie, Strahlentherapie, Glukokortikoide, schlechte Mundhygiene) sollte vor einer Behandlung mit Bisphosphonaten eine Zahnuntersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung erwogen werden.

Während der Behandlung sollten diese Patienten invasive Dentaleingriffe soweit möglich vermeiden. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine

Osteonekrose im Kieferbereich entwickeln, könnte ein kieferchirurgischer Eingriff diesen Zustand verschlechtern. Für Patienten, die eine zahnärztliche Maßnahme benötigen, stehen keine Daten zur Verfügung, ob die Unterbrechung der Behandlung mit Bisphosphonaten das Risiko für Osteonekrose im Kieferbereich reduziert. Die klinische Bewertung durch den behandelnden Arzt sollte Grundlage für den Behandlungsplan eines jeden Patienten sein und auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung basieren.

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.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt, jedoch zeigten sich keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln in den klinischen Studien.

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit mehrwertigen Kationen (z. B. Calcium, Magnesium, Eisen sowie Aluminium) beeinträchtigt die Resorption von Mononatriumrisedronat (siehe Abschnitt 4.4).

Mononatriumrisedronat wird nicht im Körper metabolisiert, induziert keine Cytochrom P450-Enzyme und weist eine geringe Proteinbindung auf.

In den Mononatriumrisedronat-Studien der Phase-III zur Osteoporose mit täglicher Einnahme von Mononatriumrisedronat gaben 33 % der Patienten die Einnahme von Acetylsalicylsäure bzw. 45 % die Einnahme von NSAR an. In einer Phase-III-Studie bei postmenopausalen Frauen, bei der die Einnahme von jeweils 75 mg an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Monat mit der täglichen Einnahme von 5 mg verglichen wurde, gaben 54,8 % der Patienten die Einnahme von Acetylsalicylsäure bzw. NSAR an. Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes war ungeachtet der Einnahme von NSAR oder Aspirin ähnlich.

Bei Bedarf kann Mononatriumrisedronat gleichzeitig mit einer Estrogensubstitution angewandt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Mononatriumrisedronat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Untersuchungen an Tieren deuten darauf hin, dass eine geringe Menge Mononatriumrisedronat in die Muttermilch übergeht. Mononatriumrisedronat darf nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit eingenommen werden.

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

Actonel 75 mg hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Mononatriumrisedronat wurde in klinischen Studien der Phase III bei mehr als 15.000 Patienten untersucht. Die in klinischen Studien beobachteten unerwünschten Wirkungen waren in der Mehrzahl leicht bis mäßig und erforderten in der Regel keinen Behandlungsabbruch.

Unerwünschte Ereignisse, die in klinischen Studien der Phase III bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose berichtet wurden, die bis zu 36 Monate lang mit Mononatriumrisedronat 5 mg täglich (n = 5.020) oder Placebo (n = 5.048) behandelt wur-

den, und deren Zusammenhang mit Mononatriumrisedronat als möglich oder wahrscheinlich beurteilt wurde, sind nachstehend aufgelistet. Dabei wurde die folgende Konvention zu Grunde gelegt (Inzidenzen im Vergleich zu Placebo sind in Klammern angegeben): sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Erkrankungen des Nervensystems

häufig: Kopfschmerz (1,8 % vs. 1,4 %)

Augenerkrankungen

gelegentlich: Iritis*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

häufig: Verstopfung (5,0 % vs. 4,8 %), Dyspepsie (4,5 % vs. 4,1 %), Übelkeit (4,3 % vs. 4,0 %), Abdominalschmerzen (3,5 % vs. 3,3 %), Diarrhoe (3,0 % vs. 2,7 %)

gelegentlich: Gastritis (0,9 % vs. 0,7 %), Ösophagitis (0,9 % vs. 0,9 %), Dysphagie (0,4 % vs. 0,2 %), Duodenitis (0,2 % vs. 0,1 %), Ösophagus-Ulkus (0,2 % vs. 0,2 %)

selten: Glossitis ($< 0,1$ % vs. 0,1 %), Ösophagusstriktur ($< 0,1$ % vs. 0,0 %)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

häufig: Schmerzen des Bewegungsapparats (2,1 % vs. 1,9 %)

Untersuchungen

selten: Leberwerte außerhalb des Normbereichs*

* Keine relevanten Inzidenzen aus Phase III-Osteoporose-Studien; die Häufigkeitsangaben basieren auf unerwünschten Ereignissen/Laborbefunden/Medikamentenexpositionen aus klinischen Studien früherer Phasen.

In einer zweijährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, in der die tägliche Einnahme von Mononatriumrisedronat 5 mg (n = 613) mit der an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Monat erfolgten Einnahme von Mononatriumrisedronat 75 mg (n = 616) verglichen wurde, war das Sicherheitsprofil der beiden Arzneimittel ähnlich. Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen, deren Auftreten nach Meinung der Prüfarzte möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehen könnten, wurden berichtet (Inzidenz in der Mononatriumrisedronat 75 mg Gruppe größer als in der Mononatriumrisedronat 5 mg Gruppe).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

häufig: erosive Gastritis (1,5 % vs. 0,8 %), Erbrechen (1,3 % vs. 1,1 %)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

häufig: Arthralgie (1,5 % vs. 1,0 %), Knochenschmerzen (1,1 % vs. 0,5 %) und Schmerz in den Extremitäten (1,1 % vs. 0,5 %)

Allgemeine Erkrankungen

gelegentlich: Akute-Phase-Reaktionen, wie z. B. Fieber und/oder grippeähnliche Erkrankung (innerhalb von 5 Tagen nach der ersten Einnahme) (0,6 % vs. 0,0 %).

Laborbefunde

Frühe, vorübergehende, asymptomatische und leichte Verminderungen der Calcium- und Phosphatkonzentrationen im Serum wurden bei einigen Patienten beobachtet.

Die folgenden zusätzlichen unerwünschten Ereignisse wurden nach der Markteinführung berichtet (Häufigkeit nicht bekannt):

Augenerkrankungen

Iritis, Uveitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Osteonekrose des Kiefers

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Hypersensitivität und Hautreaktionen, einschließlich Angioödem, generalisiertem Exanthem, Urtikaria und bullösen Hautreaktionen, einige davon schwer, darunter Einzelfälle von Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und leukozytoklastischer Vaskulitis.

Haarausfall

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaktische Reaktion

Leber- und Gallenerkrankungen

Schwere Lebererkrankungen. In den meisten der berichteten Fälle wurden die Patienten auch mit anderen Arzneimitteln behandelt, von denen bekannt ist, dass sie Leberschäden verursachen.

Nach Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet:

selten: Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

sehr selten: Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate).

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-531175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Behandlung einer Überdosierung mit Mononatriumrisedronat liegen keine spezifischen Informationen vor.

Verminderungen der Serumcalciumwerte nach erheblicher Überdosierung sind zu erwarten. Bei einigen dieser Patienten können auch Zeichen und Symptome einer Hypokalziämie auftreten.

Zur Bindung von Mononatriumrisedronat und Verringerung der Resorption sollten Milch oder Antazida, die Magnesium, Calcium oder Aluminium enthalten, verabreicht werden. Bei erheblicher Überdosierung ist eine Magenspülung zur Entfernung des nicht resorbierten Anteils an Mononatriumrisedronat in Erwägung zu ziehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate
ATC Code: M05BA07

Wirkmechanismus

Mononatriumrisedronat ist ein Pyridinyl-Bisphosphonat, das an Knochen-Hydroxylapatit bindet und die osteoklastäre Knochenresorption hemmt. Der Knochenumsatz ist verringert, während die Osteoblastenaktivität und die Knochenmineralisation erhalten bleiben.

Pharmakodynamische Wirkungen

In präklinischen Untersuchungen zeigte Mononatriumrisedronat eine ausgeprägte antiosteoklastäre und antiresorptive Aktivität und eine dosisabhängige Erhöhung der Knochendichte und biomechanischen Skelettfestigkeit. Die Wirksamkeit von Mononatriumrisedronat wurde in pharmakodynamischen und klinischen Studien mittels Messungen von biochemischen Markern des Knochenumsatzes bestätigt. In Untersuchungen bei postmenopausalen Frauen wurde deren Abnahme innerhalb eines Monats beobachtet und erreichte ein Maximum in 3–6 Monaten. In einer klinischen Studie über 2 Jahre waren der Abfall der biochemischen Marker des Knochenumsatzes (quervernetzte N-Telopeptide des Kollagen im Urin und Knochen-spezifische alkalische Phosphatase im Serum) zum Zeitpunkt 24 Monate unter Mononatriumrisedronat 75 mg Tabletten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Monat und Mononatriumrisedronat 5 mg Tabletten täglich ähnlich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Eine Anzahl von Risikofaktoren ist mit einer postmenopausalen Osteoporose assoziiert, dazu zählen u. a. eine erniedrigte Knochenmasse, ein erniedrigter Knochenmineralgehalt, vorbestehende Frakturen, früh einsetzende Menopause, Rauchen, Alkoholgenuß und eine familiäre Osteoporosebelastung. Die klinische Folge einer Osteoporose sind Frakturen. Das Frakturrisiko steigt mit der Anzahl der Risikofaktoren.

In einer zweijährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde anhand der Wirkung auf die mittlere Änderung der Knochenmineraldichte (BMD) der Lendenwirbelsäule nachgewiesen, dass Mononatriumrisedronat 75 mg (n = 524) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Monat gleich wirksam wie Mononatriumrisedronat 5 mg täglich (n = 527) ist. Beide Gruppen zeigten, bezogen auf den Ausgangswert, statistisch signifikante mittlere prozentuale Zunahmen der Knochenmineraldichte (BMD) der Lendenwirbelsäule nach 6, 12, 24 Monaten und zum Endpunkt.

Das klinische Programm für Mononatriumrisedronat bei einmal täglicher Einnahme untersuchte den Effekt auf das Risiko für Hüft- und Wirbelkörperfrakturen und umfasste Frauen in der frühen und späten Postmenopause mit und ohne Frakturen.

Dosierungen von täglich 2,5 mg und 5 mg wurden untersucht und alle Behandlungsgruppen, einschließlich der Kontrollgruppen, erhielten Calcium und (bei niedrigen Werten zu Behandlungsbeginn) Vitamin D. Das absolute und relative Risiko für neue Wirbelkörper- und Hüftfrakturen wurde auf der Basis einer Kaplan-Meier-Analyse (Zeit bis zum ersten Frakturereignis) bestimmt.

- Zwei Placebo-kontrollierte klinische Studien (n = 3.661) umfassten postmenopausale Frauen unter 85 Jahren mit vorbestehenden vertebralem Frakturen. Eine dreijährige Behandlung mit 5 mg Mononatriumrisedronat pro Tag senkte das Risiko für neue Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei Frauen mit mindestens zwei vorbestehenden vertebralem Frakturen verminderte sich das relative Risiko, eine neue Wirbelkörperfraktur zu erleiden, um 49%, bei Frauen mit mindestens einer vorbestehenden vertebralem Fraktur um 41% (die Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen war 18,1% bzw. 11,3% in der Mononatriumrisedronatgruppe gegenüber 29,0% bzw. 16,3% in der Kontrollgruppe). Der Behandlungseffekt zeigte sich bereits am Ende des ersten Behandlungsjahres. Ein Nutzen wurde auch für jene Frauen nachgewiesen, die zu Studienbeginn multiple Frakturen hatten. Unter 5 mg Mononatriumrisedronat pro Tag verringerte sich ebenfalls der jährliche Verlust an Körpergröße im Vergleich zur Kontrollgruppe.
- Zwei weitere Placebo-kontrollierte klinische Studien schlossen postmenopausale Frauen älter als 70 Jahre mit oder ohne vorbestehenden vertebralem Frakturen ein. Frauen im Alter von 70–79 Jahren mit einem BMD T-Score des Schenkelhalses von < -3 SD (nach Herstellerangaben, entsprechend -2,5 SD nach NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey)) wurden in die Studien aufgenommen, falls sie mindestens einen weiteren Risikofaktor aufwiesen. Frauen, die 80 Jahre oder älter waren, konnten in die Studien aufgenommen werden, falls bei ihnen mindestens ein nicht-skelettalem Risikofaktor für Hüftfrakturen vorlag oder sie eine niedrige Knochenmineraldichte am Schenkelhals hatten. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Mononatriumrisedronat und Placebo zeigte sich nur bei Zusammenfassung der beiden Dosisgruppen 2,5 und 5 mg. Die nachstehenden Ergebnisse basieren nur auf einer *a posteriori* Analyse von Untergruppen, die entsprechend klinischer Praxis und gegenwärtiger Definitionen der Osteoporose festgelegt wurden:
 - In der Untergruppe der Patienten mit einem femoralen T-Score $\leq -2,5$ SD (NHANES III) und zumindest einer vorbestehenden vertebralem Fraktur verringerte eine dreijährige Behandlung mit Mononatriumrisedronat das Risiko für Hüftfrakturen um 46% im Vergleich zur Kontrollgruppe (Hüftfrakturinzidenz in den zusammengefassten Mononatriumrisedronat-Dosisgruppen 2,5 mg und 5 mg 3,8%, in der Placebogruppe 7,4%).

- Die Daten lassen vermuten, dass demgegenüber bei sehr alten Patienten (≥ 80 Jahre) ein geringerer Schutz beobachtet werden könnte. Dies ist möglicherweise eine Folge der mit fortschreitendem Alter zunehmenden Bedeutung nicht-skelettaler Faktoren für Hüftfrakturen.
- Sekundäre Endpunktanalysen der Daten aus diesen Studien zeigten eine Abnahme des Risikos für neue vertebrale Frakturen bei Patienten mit erniedrigter Knochenmineraldichte am Schenkelhals ohne vorbestehender vertebraler Fraktur wie auch bei Patienten mit erniedrigter Knochenmineraldichte am Schenkelhals mit oder ohne vorbestehender vertebraler Fraktur.
- Die tägliche Einnahme von 5 mg Mononatriumisedronat über 3 Jahre führte im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer Erhöhung der Knochenmineraldichte (BMD) an Lendenwirbelsäule, Schenkelhals, Trochanter und Handgelenk und zum Erhalt der Knochenmineraldichte im mittleren Radiuschaft.
- Im Anschluss an eine dreijährige Behandlungsphase mit täglich 5 mg Mononatriumisedronat trat während einer einjährigen Nachbeobachtungsphase eine schnelle Reversibilität der durch Mononatriumisedronat verursachten Hemmung der Knochenumbaurate ein.
- Knochenbiopsieproben von postmenopausalen Frauen, die 2–3 Jahre lang mit täglich 5 mg Mononatriumisedronat behandelt worden waren, zeigten eine erwartete, mäßige Abnahme des Knochenumsatzes. Der während der Behandlung mit Mononatriumisedronat gebildete Knochen zeigte eine normale Lamellenstruktur und eine normale Knochenmineralisation. Diese Daten in Verbindung mit der verringerten Inzidenz osteoporotisch bedingter Frakturen der Lendenwirbelsäule bei Frauen mit Osteoporose sprechen für das Fehlen eines schädlichen Effekts auf die Knochenqualität.

Bei einer Reihe von Patienten mit verschiedenen, mäßigen bis schweren gastrointestinalen Beschwerden lieferten endoskopische Befunde weder in der Mononatriumisedronatgruppe noch in der Kontrollgruppe Hinweise auf behandlungsbedingte Magen-, Zwölffingerdarm- oder Ösophagus-Ulzera obgleich gelegentlich eine Duodenitis in der Mononatriumisedronatgruppe beobachtet wurde.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Mononatriumisedronat wurde in einer über 3 Jahre laufenden klinischen Studie (eine ein Jahr dauernde, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign, gefolgt von einer zweijährigen, offenen Behandlungsphase) bei Kindern im Alter von 4 bis unter 16 Jahren untersucht, die an milder bis moderater Osteogenesis imperfecta litten. In dieser Studie erhielten Patienten, die 10–30 kg wogen, täglich 2,5 mg Mononatriumisedronat und Patienten, die mehr als 30 kg wogen, täglich 5 mg Mononatriumisedronat.

Nach Abschluss der einjährigen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase wurde für die Mononatriumisedronatgruppe im Vergleich zur Placebogruppe eine statistisch signifikante Zunahme des BMDs der Lendenwirbelsäule nachgewiesen; allerdings wurde eine gegenüber Placebo erhöhte Anzahl von Patienten mit zumindest 1 neuen morphometrischen (mittels Röntgenuntersuchung nachgewiesenen) Wirbelkörperfraktur in der Mononatriumisedronatgruppe gefunden. Während der einjährigen Doppelblindphase betrug der Prozentsatz der Patienten, die über klinische Frakturen berichteten, 30,9% in der Mononatriumisedronatgruppe und 49,0% in der Placebogruppe. Im offenen Studienteil, in dem alle Patienten Mononatriumisedronat erhielten (Monat 12 bis Monat 36), wurden klinische Frakturen bei 65,3% der Patienten, die ursprünglich in die Placebogruppe randomisiert worden waren, sowie bei 52,9% der Patienten, die ursprünglich in die Mononatriumisedronatgruppe randomisiert worden waren, berichtet. Insgesamt stützen die Ergebnisse eine Anwendung von Mononatriumisedronat bei pädiatrischen Patienten mit milder bis moderater Osteogenesis imperfecta nicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe erfolgt die Resorption verhältnismäßig schnell (t_{max} ~ 1 Stunde) und im untersuchten Bereich dosisunabhängig (Studien mit Einmaldosierung: 2,5 bis 30 mg; Studien mit Mehrfachdosierung: 2,5 bis 5 mg täglich und bis zu 75 mg an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Monat). Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Filmtablette beträgt 0,63% und wird vermindert, wenn Mononatriumisedronat zusammen mit Nahrung eingenommen wird. Im Vergleich zu einer 4stündigen Nüchternperiode nach Einnahme nahm die Bioverfügbarkeit um 50% bzw. 30% ab, wenn 30 Minuten bzw. 1 Stunde nach Einnahme der Mononatriumisedronat-Tablette ein Frühstück eingenommen wurde. Es wurde gezeigt, dass die Einnahme der 75 mg Tablette mit hartem Wasser im Vergleich zu weichem Wasser die Bioverfügbarkeit um etwa 60% verringert.

Die Bioverfügbarkeit war bei Frauen und Männern ähnlich.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State beträgt beim Menschen 6,3 l/kg, die Plasmaproteinbindung ca. 24%.

Biotransformation

Es gibt keinen Hinweis auf eine systemische Metabolisierung von Mononatriumisedronat.

Elimination

Etwa die Hälfte der resorbierten Dosis wird innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden, und 85% einer intravenös angewendeten Dosis wird innerhalb von 28 Tagen im Urin wiedergefunden. Die mittlere renale Clearance beträgt 105 ml/min und die mittlere Gesamt-Clearance 122 ml/min, wobei der Unterschied wahrscheinlich einer Clearance aufgrund der Knochenadsorption zuzuschreiben ist. Die renale Clear-

ance ist nicht konzentrationsabhängig, und es besteht eine lineare Beziehung zwischen der renalen Clearance und der Kreatinin-Clearance. Nicht resorbiertes Mononatriumisedronat wird unverändert mit den Fäzes ausgeschieden. Nach oraler Anwendung zeigt die Konzentrations-Zeit-Kurve drei Eliminationsphasen mit einer terminalen Halbwertszeit von 480 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: Es ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Patienten, die Acetylsalicylsäure/NSAR

einnehmen: Bei den regelmäßigen Anwendungen (an 3 oder mehr Tagen pro Woche) war die Inzidenz unerwünschter Reaktionen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes bei den mit Mononatriumisedronat behandelten Patienten ähnlich jener bei den Kontrollpatienten (siehe Abschnitt 4.5).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Untersuchungen an Ratten und Hunden wurde eine dosisabhängige Hepatotoxizität von Mononatriumisedronat beobachtet, primär als erhöhte Leberenzyme, die bei der Ratte mit histologischen Veränderungen einhergingen. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist unbekannt. Testikuläre Toxizität trat bei Ratten und Hunden bei Dosierungen auf, die höher als die therapeutische Dosierung beim Menschen angesehen werden. Dosisabhängige Fälle von Irritationen der oberen Atemwege wurden bei Nagetieren häufig bemerkt. Ähnliche Effekte wurden mit anderen Bisphosphonaten beobachtet. In länger dauernden Untersuchungen bei Nagetieren wurden ebenfalls Auswirkungen auf die unteren Atemwege beobachtet, allerdings ist die klinische Relevanz dieser Beobachtungen unklar. In Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität wurden bei Expositionen, die ähnlich der klinischen Exposition waren, Knochenveränderungen an Sternum und/oder Schädel der Föten behandelte Ratten beobachtet sowie Hypokalzämie und Mortalität bei trächtigen weiblichen Tieren, die den Wurf austrugen. Es gab keine Hinweise auf Teratogenität bei Dosen von 3,2 mg/kg/Tag bei Ratten und 10 mg/kg/Tag bei Kaninchen, allerdings sind nur von einer geringen Anzahl Kaninchen Daten verfügbar. Toxizität bei den Muttertieren verhinderte die Untersuchung höherer Dosen. Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential ließen keine besonderen Risiken für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
 Crospovidon (Typ A)
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose
 Macrogol 400
 Hyprollose
 Macrogol 8000
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Titandioxid (E 171)
 Eisen(III)-oxid (E 172)

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

Faltschachtel mit Blisterpackungen aus klarer PVC/Aluminiumfolie. Packungen mit 2 oder 6 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Theramex Ireland Limited
 3rd Floor, Kilmore House,
 Park Lane, Spencer Dock,
 Dublin 1
 D01 YE64
 Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

67799.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

7. August 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt