

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actonel Combi 35mg + 1000mg/880 I.E. magensaftresistente Tabletten + Brausegranulat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel Brausegranulat enthält 1000 mg Calcium (entsprechend 2500 mg Calciumcarbonat) und 8,80 Milligramm Colecalciferol Trockenkonzentrat (entsprechend 22 Mikrogramm Colecalciferol; 880 I.E. Vitamin D₃).

Jede magensaftresistente Tablette enthält 35 mg Mononatriumrisedronat (entsprechend 32,5 mg Risedronsäure).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder Beutel mit Brausegranulat enthält 163 mg Kalium 1,7 mg Sucrose, und 1,1 mg Sorbitol. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Brausegranulat

Weißes Brausegranulat

Magensaftresistente Tablette

Ovale, gelbe, magensaftresistente Tablette mit der Gravur "EC 35" auf einer Seite

Die Abmessungen der Tablette sind wie folgt: Breite 13 mm, Länge 6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Actonel Combi ist nur für solche Patienten bestimmt, bei denen die enthaltene Menge an Calcium und Vitamin D₃ als angemessene Supplementierung angesehen wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Actonel Combi ist ein Kombinationsprodukt, das aus Risedronat 35 mg magensaftresistenten Tabletten und Calcium/Vitamin D₃ Beuteln in einer Faltschachtel besteht.

Dosierung

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen ist eine Risedronat 35 mg magensaftresistente Tablette einmal pro Woche, gefolgt von täglich einem Beutel Calcium / Vitamin D₃ für die nächsten 6 Tage.

Die Tablette sollte jede Woche am selben Tag eingenommen werden. Dieser Zyklus

wird jede Woche wiederholt.

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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Von den Patienten, die in postmenopausalen Osteoporose-Studien 35 mg magensaftresistente Tabletten erhielten, waren 59 % 65 Jahre und älter, während 13 % 75 Jahre und älter waren. Zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten wurden keine allgemeinen Unterschiede in Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet. Die Nierenfunktion älterer Patienten sollte jedoch berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Vitamin D₃ sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden und die Auswirkungen auf den Calcium- und Phosphatspiegel sollten überwacht werden. Die Verwendung von Risedronat-Natrium ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Risedronat-Natrium wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen, da keine ausreichenden Daten über Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Risedronat 35 mg magensaftresistente Tabletten sollten morgens unmittelbar nach dem Frühstück oral eingenommen werden. Die Verabreichung unter Fastenbedingungen kann zu einem erhöhten Risiko von Oberbauchschmerzen führen (siehe Abschnitt 4.8 und 5.2).

Die Tablette muss im Ganzen geschluckt werden und nicht gelutscht oder gekaut werden. Um die Passage der Tablette in den Magen zu unterstützen, ist die Tablette in aufrechter Körperhaltung zusammen mit einem Glas stillen Wasser (≥ 120 ml) einzunehmen.

Patienten sollten sich nach der Tabletteneinnahme 30 Minuten lang nicht hinlegen (siehe Abschnitt 4.4).

Calcium/Vitamin D₃ (Beutel)

Die Calcium/Vitamin D₃ Beutel sollten, beginnend mit dem der Risedronat 35 mg Tabletteneinnahme nachfolgenden Tag, täglich für 6 Tage genommen werden.

Der Inhalt des Beutels sollte in ein Glas stilles Wasser geschüttet, umgerührt und getrunken werden, sobald das Sprudeln aufgehört hat.

Die Patienten sollten für den Fall, dass sie die Einnahme der magensaftresistenten Tablette versäumen, angewiesen werden, diese am nächsten Morgen entsprechend den Einnahmевorschriften einzunehmen. In diesem speziellen Fall sollten die Patienten dann den Calcium/Vitamin D₃ Beutel am darauffolgenden Tag nehmen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie niemals die Tablette und den Beutel am selben Tag nehmen sollten.

Für den Fall, dass eine Dosis an Calcium/Vitamin D₃ Beutel vergessen wurde, sollte der Patient angewiesen werden, mit der Einnahme eines Beutels pro Tag fortzufahren, beginnend am Tag, an dem er die vergessene Einnahme bemerkt. Patienten sind darauf hinzuweisen, keine zwei Beutel am selben Tag zu nehmen. Am Ende des wöchentlichen Einnahmezyklus sollten die verbliebenen Calcium/Vitamin D₃ Beutel verworfen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, oder einen der anderen in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min).

Krankheiten und/oder Erkrankungen, die zu Hyperkalzämie und/oder Hyperkalzurie führen.

Nephrolithiasis. Hypervitaminose D.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Arzneimittel, die mehrwertige Kationen enthalten (wie Calcium, Magnesium, Eisen und Aluminium), stören die Absorption von Bisphosphonaten und sollten zu einer anderen Tageszeit zu als die magensaftresistente Tablette eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Um die angestrebte Wirksamkeit zu erreichen, ist eine strikte Einhaltung der Dosierempfehlungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Die Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose ist mit dem Vorliegen einer erniedrigten Knochenmineraldichte und/oder einer vorherrschenden Fraktur verbunden.

Hohes Alter oder klinische Risikofaktoren für Frakturen alleine sind keine ausreichenden Gründe, eine Osteoporosebehandlung mit einem Bisphosphonat zu beginnen.

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

Hypokalzämie sollte vor Beginn der Risedronattherapie behandelt werden. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels (z. B. Nebenschilddrüsenfunktionsstörungen, Hypovitaminose D) sollten zum Zeitpunkt des Beginns der Risedronattherapie behandelt werden.

Obere gastrointestinale Nebenwirkungen

Bisphosphonate wurden mit Ösophagitis, Gastritis, Ösophagusgeschwüren 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 Einnahmевorschriften 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.

Osteonekrose des Kiefers

Osteonekrose des Kiefers, in der Regel verbunden mit Zahnextraktion und/oder lokale 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. Krebserkrankungen, 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.

Osteonekrose 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 Ohreninfektionen, 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.

Risedronatnatrium magensaftresistente Tabletten enthalten Natrium

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

Calciumcarbonat/Vitamin D₃

Vitamin D₃ ist bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung vorsichtig und unter Überwachung der Calcium- und Phosphatspiegel anzuwenden. Das Risiko einer Verkalkung des Weichteilgewebes ist zu berücksichtigen. Von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird Vitamin D in Form von Colecalciferol nicht normal metabolisiert und ein anderes Vitamin D-Derivat sollte daher eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Während einer Langzeitanwendung sollten die Calciumspiegel im Serum und Urin überwacht werden und die Nierenfunktion durch Messung des Serum-Kreatinins überprüft werden. Die Überwachung ist besonders wichtig bei älteren Patienten, die gleichzeitig mit Herzglykosiden oder Diuretika behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5), sowie bei Patienten, die zur Steinbildung neigen. Die Behandlung muss reduziert oder vorübergehend unterbrochen werden, wenn der Calciumgehalt im Urin 7,5 mmol/24 Stunden (300 mg/24 Stunden) überschreitet. Im Falle einer Hyperkalziämie oder Anzeichen einer Nierenfunktionseinschränkung sollte die Behandlung mit den Calcium/Vitamin D₃ Beuteln beendet

werden.

Bei der Verschreibung anderer Arzneimittel, die Vitamin D enthalten, sollte die Vitamin D₃-Dosis in den Beuteln berücksichtigt werden. Zusätzliche Calcium- oder Vitamin D- Gaben sollten unter engmaschiger medizinischer Aufsicht erfolgen. In diesen Fällen ist es notwendig, die Calciumspiegel in Serum und Urin regelmäßig zu überwachen.

Die Calcium/Vitamin D₃ Beutel sollten bei Patienten, die an Sarkoidose leiden, wegen der Gefahr einer erhöhten Metabolisierung von Vitamin D in seine aktive Form nur mit Vorsicht benutzt werden. Der Calciumspiegel in Serum und Urin ist bei diesen Patienten zu überwachen.

Calcium/Vitamin D₃ Beutel sollten bei Patienten mit Immobilisationsosteoporose aufgrund des erhöhten Risikos für eine Hyperkalziämie nur mit Vorsicht benutzt werden. Die Calcium/Vitamin D₃ Behandlung sollte bei länger andauernder Immobilisation abgebrochen und erst dann wieder aufgenommen werden, wenn sich der Patient wieder bewegen kann.

Calcium/Vitamin D₃ Granulat enthält Sorbitol, Saccharose, Kalium und Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 1,1 mg Sorbitol pro Beutel.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose- Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

Calcium/Vitamin D₃-Granulat enthält Sojaöl. Wenn Sie allergisch gegen Erdnuss oder Soja sind, verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht (siehe 4.3 Kontraindikationen).

Ein Beutel enthält pro Beutel 4,2 mmol Kalium (163 mg). Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten unter kontrollierter Kalium-Diät.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mononatriumrisedronat

Arzneimittel, die polyvalente Kationen enthalten (wie Calcium, Magnesium, Eisen und Aluminium), stören die Absorption von Bisphosphonaten und sollten zu einer anderen Tageszeit zu den magensaftresistenten Tabletten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die gleichzeitige Anwendung von Risedrat 35 mg magensaftresistenten Tabletten mit dem Protonenpumpenhemmer Esomeprazol erhöhte die Risedronat-Bioverfügbarkeit. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und der Bereich unter der Plasmakonzentrationszeitkurve (AUC) wurden um 60 % bzw. 22 % erhöht, aber die klinischen Implikationen, die durch Veränderungen der Körpermassendichte gemessen wurden, waren statistisch nicht signifikant.

Bei Bedarf kann Mononatriumrisedronat gleichzeitig mit einer Estrogensubstitution angewandt werden.

Calciumcarbonat/Vitamin D₃

Thiaziddiuretika verringern die Harnausscheidung von Calcium. Aufgrund des erhöhten Hyperkalziämie-Risikos sollten die Serumcalciumspiegel während einer gleichzeitigen Behandlung mit Thiaziddiuretika regelmäßig kontrolliert werden.

Systemische Glukokortikoide vermindern die Calciumresorption. Die gleichzeitige Anwendung kann eine Erhöhung der Calciumcarbonat-Dosis notwendig machen.

Die Resorption von oralen Tetracyclinen kann durch die gleichzeitige Einnahme von Calciumcarbonat vermindert werden. Aus diesem Grund sollten Tetracyclin-haltige Arzneimittel mindestens zwei Stunden vor bzw. erst vier bis sechs Stunden nach der Einnahme von Calciumcarbonat/Vitamin D₃ gegeben werden.

Hyperkalziämie kann die Toxizität von Digitalis und anderen Herzglykosiden (Risiko von Dysrhythmien) während einer Behandlung mit Calcium in Kombination mit Vitamin D₃ erhöhen. Aus diesem Grund müssen entsprechende Patienten bezüglich Elektrokardiogramm (EKG) und Serumcalciumspiegel überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Natriumfluorid-Präparaten sollten diese mindestens 3 Stunden vor der Einnahme von Calciumcarbonat/Vitamin D₃ eingenommen werden, da die gastrointestinale Resorption eingeschränkt sein kann.

Oxalsäure (enthalten in Spinat und Rhabarber) sowie Phytinsäure (enthalten in ganzen Getreidekörnern) kann durch Bildung unlöslicher Komplexe mit Calciumionen die Calciumresorption hemmen. Patienten sollten für die Dauer von zwei Stunden nach der Aufnahme von Nahrungsmitteln mit hohem Gehalt an Oxal- oder Phytinsäure keine Calcium-haltigen Arzneimittel einnehmen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Ionenaustauscherharzen wie Colestyramin oder Laxantien wie Paraffinöl können die gastrointestinale Resorption von Vitamin D reduzieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Actonel Combi ist für die Anwendung bei postmenopausalen Frauen bestimmt und sollte nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit angewendet werden.

Risedronat-Natrium

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Risedronat-Natrium bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Actonel Combi darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien deuten darauf hin, dass eine geringe Menge Risedronat-Natrium in die Muttermilch übergeht. Actonel Combi darf nicht von stillenden Frauen angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Auswirkungen des Anstiegs auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien zeigten Nebenwirkungen bei Expositionen, die deutlich über denen beim Menschen liegen (siehe Abschnitt 5.3).

Calciumcarbonat/Vitamin D₃

Während der Schwangerschaft sollte die tägliche Zufuhr 1500 mg Calcium und 600 I.E. Cholecalciferol (15 µg Vitamin D₃) nicht überschreiten. Es gibt keine Hinweise, dass Vitamin D in therapeutischen Dosierungen im Menschen teratogen wirkt.

Untersuchungen an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität hoher Dosen von Vitamin D gezeigt. Überdosierungen von Calcium und Vitamin D müssen bei Schwangeren vermieden werden, da eine andauernde Hyperkalzämie mit schädlichen Effekten auf den sich entwickelnden Foetus in Verbindung gebracht wurde. Calcium und Vitamin D₃ gehen in die Muttermilch über. Actonel Combi darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Risedronat Natrium

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit Risedronat magensaftresistenten Tabletten sind Magen-Darm-Erkrankungen einschließlich Bauchschmerzen, Durchfall, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Muskel-Skelett-Schmerzen und Kopfschmerzen.

Liste der Nebenwirkungen aus klinischen Studien

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

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		Influenza	
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Leukopenie, Neutropenie	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		Überempfindlichkeit	
<i>Endokrine Erkrankungen</i>		sekundärer Hyperparathyreoidismus	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Hyperkalziämie	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Depression	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen	Schwindel, Parästhesie, Hypästhesie	
<i>Augenerkrankungen</i>		Iritis*, okuläre Hyperämie, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen	
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>		Vertigo	
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Hitzewallung, Hypotonie	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Husten	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Bauchschmerzen, einschließlich Ober- und Unterbauchschmerzen, Obstipation, Dyspepsie, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen	Gastritis, Helicobacter-Gastritis, Ösophagitis, Dysphagie, Duodenitis, Ösophagus-Ulcus, abdominale Beschwerden, aufgetriebener Bauch, erosive Ösophagitis, erosive Gastritis, Hämatochezie, Hyperchlorhydrie, Eruktion, Flatulenz, atrophische Gastritis, gastroösophagealer Reflux, Gingivitis, Hämorrhoiden, Hiatushernie, Teerstuhl, Druckempfindlichkeit des Bauches, aphthöse Stomatitis, Kolitis, Mundtrockenheit, Stuhlinkontinenz, Hypertrophie der Magenschleimhaut,	Ösophagusstriktur, Glossitis

		gastrointestinale Entzündung, gastrointestinale Schmerzen, orale Hypästhesie, Schwellung der Lippen, Odynophagie, geschwollene Zunge	
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			Leberwerte außerhalb des Normbereichs*
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Erythem, Purpura Schönlein-Henoch, Urtikaria, allergische Dermatitis, Pruritus, Ausschlag	
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Schmerzen des Bewegungsapparats	Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, Knochenschmerzen, Muskeler schöpfung, Muskelschwäche, Schmerzen am Hals, Schmerzen im Kiefer	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Nierensteine	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		Eierstockzyste	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		Asthenie, Schüttelfrost, Erschöpfung, grippeähnliche Erkrankung, Brustbeschwerden, Schmerzen in der Brust, Gesichtsoedem, Ödem, peripheres Ödem, Schmerzen, Fieber	
<i>Untersuchungen</i>		erniedrigter Calcium- und Phosphatspiegel im Blut, unregelmäßige Herzfrequenz, auffällige Urinwerte, erhöhter Transaminasenspiegel im Blut, erhöhter Blutspiegel der alkalischen	

		Phosphatase, erhöhter Blutspiegel des Nebenschilddrüsen- hormons, okkultes Blut, erniedrigte Thrombozytenzahl	
--	--	--	--

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In der Phase-III-Studie zum Vergleich von Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistenten Tabletten und Mononatriumrisedronat 5 mg täglich (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) berichteten mehr Patienten, die NSAR/Aspirin anwendeten, von während der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt als Patienten, die kein NSAR/Aspirin anwendeten.

Der Anteil der Patienten, die von solchen Vorkommnissen berichteten, war:

- 22,0 % der Patienten, die NSAR/Aspirin anwendeten, gegenüber 15,7 % der Patienten, die kein NSAR/Aspirin anwendeten, in der Gruppe, die 35 mg sofort nach dem Frühstück einnahm.
- 29,8 % der Patienten, die NSAR/Aspirin anwendeten, gegenüber 15,3 % der Patienten, die kein NSAR/Aspirin anwendeten, in der Gruppe, die 35 mg 30 Minuten vor dem Frühstück einnahm.
- 22,4 % der Patienten, die NSAR/Aspirin anwendeten, gegenüber 13,4 % der Patienten, die kein NSAR/Aspirin anwendeten, in der Gruppe, die 5 mg mit sofortiger Wirkstofffreisetzung vor dem Frühstück einnahm.

Eine höhere Inzidenz von Schmerzen des Oberbauchs wurde bei Patienten beobachtet, die Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistente Tabletten auf nüchternen Magen 30 Minuten vor dem Frühstück einnahmen.

Die Häufigkeit von während der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen im unteren Gastrointestinaltrakt betrug 22,1 % in der Gruppe, die 35 mg sofort nach dem Frühstück einnahm, 20,1 % in der Gruppe, die 35 mg 30 Minuten vor dem Frühstück einnahm, und 15,6 % in der Gruppe, die 5 mg mit sofortiger Wirkstofffreisetzung einnahm.

Die folgenden zusätzlichen unerwünschten Ereignisse wurden nach der Markteinführung berichtet

Unerwünschte Ereignisse sind nachstehend nach Systemorganklassen und Häufigkeiten entsprechend der Konvention aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$)

Systemorganklasse nach MedDRA	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Augenerkrankungen</i>			Iritis, Uveitis, Entzündung der Augenhöhle
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			Schwere Lebererkrankungen (in den meisten der gemeldeten Fälle wurden die Patienten auch mit anderen Arzneimitteln behandelt, von denen bekannt ist, dass sie Leberschäden verursachen)
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Anaphylaktische Reaktion

<i>Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)	Osteonekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)	Osteonekrose des Kiefers
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>			Überempfindlichkeit und Hautreaktionen, einschließlich Angioödem, und bullöse Hautreaktionen, einige davon schwer, darunter Einzelfälle von Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und leukozytoklastischer Vaskulitis. Haarausfall

Calciumcarbonat/Vitamin D₃

Unerwünschte Ereignisse sind nachstehend nach Systemorganklassen und Häufigkeiten entsprechend der Konvention aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$)

Systemorganklasse nach MedDRA	Häufig	Gelegentlich	Selten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>			Verstopfung, Blähungen, Übelkeit, Bauchschmerzen und Durchfall
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Hyperkalziämie und Hyperkalzurie	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>			Pruritus, Hautausschlag und Urtikaria

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-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Risedronat Natrium

Es liegen keine spezifischen Informationen über die Behandlung einer Überdosierung von Mononatriumrisedronat vor.

Ein Abfall der Serumcalciumwerte nach erheblicher Überdosierung ist zu erwarten. Bei einigen dieser Patienten können auch Anzeichen und Symptome einer Hypokalziämie auftreten.

Zur Bindung von Mononatriumrisedronat und Verringerung der Resorption des Arzneimittels sollten Milch oder Antazida, die Magnesium, Calcium oder Aluminium enthalten, gegeben werden.

Die Auswirkung dieser Maßnahme auf Actonel einmal wöchentlich 35 mg magensaftresistente Tabletten wurde nicht untersucht. Die magensaftresistente Formulierung von Actonel einmal wöchentlich 35 mg ist weniger empfindlich gegenüber der bindenden Wirkung divalenter Kationen. Es ist zu erwarten, dass wirksame Standardverfahren zur Behandlung einer Hypokalziämie, einschließlich der intravenösen Verabreichung von Calcium, physiologische Mengen von ionisiertem Calcium wiederherstellen und die Anzeichen und Symptome der Hypokalziämie lindern.

Im Fall einer erheblichen Überdosierung kann zur Entfernung von nicht resorbiertem Arzneimittel eine Magenspülung erwogen werden, wenn diese innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme erfolgt.

Calciumcarbonat/Vitamin D₃

Eine Überdosierung kann zu Hypervitaminose, Hyperkalziurie und Hyperkalziämie führen. Als Symptome einer Hyperkalziämie können Appetitlosigkeit, Durst, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Abdominalschmerzen, Muskelschwäche, Erschöpfung, Geistesstörungen, Polydipsie, Polyurie, Knochenschmerzen, Nephrokalzinose, Nierensteine und, in schweren Fällen, Herzrhythmusstörungen auftreten. Eine extreme Hyperkalziämie kann zum Koma und zum Tode führen. Ständig erhöhte Calciumspiegel können zu irreversiblen Nierenschäden sowie einer Verkalkung der Weichteile führen. Behandlung der Hyperkalziämie: Die Behandlung mit Calcium ist zu unterbrechen. Ebenso ist eine Behandlung mit Thiazid-Diuretika, Lithium, Vitamin A, Vitamin D₃ und

Herzglykosiden zu unterbrechen. Bei Patienten mit Bewusstseinsstörungen soll der Magen entleert werden. Rehydration und, entsprechend der Schwere, isolierte oder kombinierte Behandlung mit Schleifendiuretika, Bisphosphonaten, Calcitonin und Glukokortikoiden. Die Serumelektrolyte, Nierenfunktion und Diurese müssen überwacht werden. In schweren Fällen sollten ein EKG aufgenommen und der zentrale Venendruck verfolgt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, Bisphosphonate, ATC-Code: M05BA07.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Risedronat Natrium

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 Studien zeigte Mononatriumrisedronat eine ausgeprägte antiosteoklastäre und antiresorptive Aktivität und eine dosisabhängige Erhöhung der Knochendichte und biomechanischen Skelettfestigkeit. Die Aktivität von Mononatriumrisedronat wurde in pharmakodynamischen und klinischen Studien mittels Messungen von biochemischen Markern des Knochenumsatzes bestätigt. In Studien mit postmenopausalen Frauen wurde eine Abnahme der biochemischen Marker des Knochenumsatzes nach 3 Monaten und zu späteren Zeitpunkten beobachtet. Zu allen Zeitpunkten war die Abnahme der biochemischen Marker des Knochenumsatzes mit Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistenten Tabletten einmal wöchentlich ähnlich wie mit Mononatriumrisedronat 5 mg täglich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

In einer zweijährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde anhand der Wirkung auf die mittlere Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule nachgewiesen, dass Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistente Tabletten (n = 307 nach dem Frühstück und n = 308 vor dem Frühstück) gleich wirksam sind wie Mononatriumrisedronat-Tabletten 5 mg täglich (n = 307).

In einer zweijährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde gezeigt, dass die Einnahme von Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistenten Tabletten vor oder nach dem Frühstück therapeutisch gleichwertig mit Mononatriumrisedronat 5 mg täglich (Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) ist. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, gemessen als prozentuale Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule (LWS) gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 wurde erreicht. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die prozentuale Veränderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule gegenüber dem Ausgangswert in Woche 104; nicht-vertebrale Frakturen in Woche 104, die mit dem primären Endpunkt in Einklang standen; und Veränderungen der Marker des Knochenumsatzes. In Tabelle 3 sind die primäre Wirksamkeitsanalyse nach 1 Jahr (Population für die primäre Analyse) sowie die Ergebnisse nach 2 Jahren (Population für die Endpunktanalyse in Woche 104) zusammengefasst.

Tabelle 2 Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule (LWS) – prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert an den Endpunkten nach 1 Jahr und 2 Jahren [a]

	Mononatriumrisedronat 5 mg täglich mit sofortiger Wirkstofffreisetzung N = 307	Mononatriumrisedronat 35 mg einmal wöchentlich, magensaftresistente Formulierung, nach dem Frühstück N = 307	Mononatriumrisedronat 35 mg einmal wöchentlich, magensaftresistente Formulierung, vor dem Frühstück N = 308
Primäre Wirksamkeit (LOCF) nach 1 Jahr [c]			
n	270	261	271
LWS Mittel (95 %- KI)	3,1* (2,7; 3,5)	3,3* (2,9; 3,7)	3,4* (3,0; 3,8)
LWS mittlere Differenz [b] (95 %- KI)		-0,2 (-0,8; 0,3)	-0,3 (-0,9; 0,3)
2-Jahres-Endpunkt [d]			
n	274	265	273
LWS Mittel (95 %- KI)	4,1 (3,7; 4,6)	5,2 (4,7; 5,7)	5,1 (4,6; 5,6)
LWS mittlere Differenz [b] (95 %- KI)		-1,1 (-1,8; -0,4)	-0,9 (-1,6; -0,2)
<p>N = Anzahl der Intention-to-treat-Patienten einer bestimmten Behandlung; n = Anzahl der Patienten, für die Werte für den Behandlungsbeginn und den Besuchstermin vorliegen. * kennzeichnet einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber dem Ausgangswert, bestimmt anhand des nicht für multiple Vergleiche adjustierten 95 %-KIs. [a] mit LOCF nach 1 Jahr und 2 Jahren [b] Die mittlere Differenz an der LWS wurde wie folgt berechnet: Behandlung mit 5 mg täglich minus Behandlung mit 35 mg wöchentlich.</p>			

[c] basierend auf der Population für die primäre Wirksamkeitsanalyse (alle ITT-Patienten, zu denen sowohl zu Studienbeginn als auch zum LOCF-Endpunkt in Woche 52 auswertbare Daten über die Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule vorlagen)

[d] basierend auf der **Population für die Endpunktanalyse in Woche 104** (alle ITT-Patienten, zu denen sowohl zu Studienbeginn als auch zum LOCF-Endpunkt in Woche 104 auswertbare Daten über die Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule vorlagen)

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 Fraktur. 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 Analyse der Zeit bis zum ersten Frakturereignis bestimmt.

- Zwei Placebo-kontrollierte klinische Studien (n = 3.661) umfassten postmenopausale Frauen unter 85 Jahren mit vorbestehenden vertebrale 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 vertebrale Frakturen verminderte sich das relative Risiko, eine neue Wirbelkörperfraktur zu erleiden, um 49 %, bei Frauen mit mindestens einer vorbestehenden vertebrale Fraktur um 41 % (die Inzidenz neuer Wirbelkörperfrakturen war 18,1 % bzw. 11,3 % in der Mononatriumrisedronat-Gruppe gegenüber 29,0 % bzw. 16,3 % in der Placebo-Gruppe).
- Zwei weitere Placebo-kontrollierte klinische Studien schlossen postmenopausale Frauen älter als 70 Jahre mit oder ohne vorbestehende vertebrale 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-skelettaler 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 mg und 5 mg. Die nachstehenden Ergebnisse basieren nur auf einer *A-posteriori*-Analyse von Untergruppen, die entsprechend klinischer Praxis und gegenwärtigen Definitionen der Osteoporose festgelegt wurden:
- In der Untergruppe der Patienten mit einem BMD-T-Score im Bereich des Schenkelhalses $\leq -2,5$ SD (NHANES III) und zumindest einer vorbestehenden vertebrale Fraktur verringerte eine dreijährige Behandlung mit Mononatriumrisedronat das Risiko für Hüftfrakturen um 46 % im Vergleich zur Kontrollgruppe (Hüftfrakturinzidenz in den zusammengefassten Behandlungsgruppen unter Mononatriumrisedronat 2,5 mg und 5 mg 3,8 %, in der Placebo-Gruppe 7,4 %).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mononatriumrisedronat 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 leichter bis mittelschwerer Osteogenesis imperfecta litten. In dieser Studie erhielten Patienten, die 10-30 kg wogen, täglich 2,5 mg Mononatriumrisedronat und Patienten, die mehr als 30 kg wogen, täglich 5 mg Mononatriumrisedronat.

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

Insgesamt stützen die Ergebnisse eine Anwendung von Mononatriumrisedronat bei pädiatrischen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Osteogenesis imperfecta nicht.

Calciumcarbonat/Vitamin D₃

Im Falle eines Calciummangels unterstützt die orale Calciumsupplementation die Remineralisation des Skeletts. Vitamin D₃ erhöht die Calciumresorption aus dem Darm. Die Gabe von Calcium und Vitamin D₃ wirkt der durch Calciummangel ausgelösten Zunahme von Parathormon entgegen. Dieser Mangel verursacht seinerseits eine verstärkte Knochenresorption.

Eine klinische Studie mit Heimpatienten, die an einem Vitamin D-Mangel litten, zeigte, dass die sechsmonatige tägliche Gabe von Brausegranulat mit 1000 mg Calcium und 880 I.E. Colecalciferol den Wert des 25-hydroxylierten Metaboliten von Vitamin D normalisierte und sekundären Hyperparathyreoidismus verringerte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Risedronat Natrium

Resorption

Bei Einnahme am Morgen, 4 Stunden vor einer Mahlzeit, beträgt die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration (t_{max}) für Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistente Tabletten ca. 3 Stunden. Bei Einnahme nach einem fettreichen Frühstück war die relative Bioverfügbarkeit der Mononatriumrisedronat 35 mg magensaftresistenten Tabletten 2- bis 4-mal so hoch wie bei Einnahme der entsprechenden Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung 30 Minuten vor einem fettreichen Frühstück.

Wirkung von Nahrung

Das Vorhandensein von Nahrung hatte keine nennenswerte Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit der magensaftresistenten Tabletten.

Verteilung

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

Biotransformation

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine systemische Metabolisierung von Mononatriumrisedronat.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Patienten, die Acetylsalicylsäure/NSAR einnehmen

Bei regelmäßigen Anwendern von Acetylsalicylsäure oder NSAR (an 3 oder mehr Tagen pro Woche) war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts bei den mit Mononatriumrisedronat behandelten Patienten ähnlich jener bei den Kontrollpatienten (siehe Abschnitt 4.5).

Calciumcarbonat

Resorption

Während des Auflösens wird das im Brausegranulat enthaltene Calciumsalz in Calciumcitrat umgewandelt. Calciumcitrat wird gut resorbiert und zwar zu ca. 30 - 40 % der zugeführten Menge.

Verteilung und Biotransformation

99 % des Körpercalciums ist in den harten Strukturen der Knochen und Zähne konzentriert. Das verbleibende 1 % ist in der intra- und extrazellulären Flüssigkeit vorhanden. Ungefähr 50 % des gesamten Calciumgehalts im Blut liegt in einer physiologisch aktiven, ionisierten Form vor, wovon ungefähr 10 % mit Citrat, Phosphat oder anderen Anionen komplexiert ist, während die verbleibenden 40 % an Protein, hauptsächlich Albumin, gebunden sind.

Elimination

Calcium wird mit den Fäzes, im Urin und Schweiß ausgeschieden. Die renale Ausscheidung hängt von der glomerulären Filtration und der tubulären Calciumreabsorption ab.

Vitamin D₃

Resorption

Vitamin D wird im Dünndarm gut resorbiert.

Verteilung und Biotransformation

Colecalciferol und seine Metabolite zirkulieren im Blut, gebunden an ein spezifisches Globulin. Colecalciferol wird in der Leber durch Hydroxylierung zur aktiven Form 25- Hydroxycalciferol umgewandelt. Es wird dann in den Nieren weiter in 1,25- Hydroxycalciferol umgewandelt. 1,25- Hydroxycalciferol ist der Metabolit, der für die Erhöhung der Calciumresorption verantwortlich ist. Vitamin D, welches nicht metabolisiert wird, wird in Fett- und Muskelgewebe gespeichert.

Elimination

Vitamin D wird mit den Fäzes und im Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Risedronat Natrium

Toxizität bei wiederholter Gabe

In toxikologischen Untersuchungen an Ratten und Hunden wurde eine dosisabhängige Hepatotoxizität

von Mononatriumrisedronat beobachtet, primär als erhöhte Leberenzyme, bei der Ratte mit histologischen Veränderungen einhergehend. 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 bei 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.

Die Ergebnisse einer 13-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Hunden, bei der die magensaftresistente Formulierung von Mononatriumrisedronat mit herkömmlichem Mononatriumrisedronat verglichen wurde, zeigten für beide Formulierungen ein ähnliches Toxizitätsprofil.

Reproduktionstoxizität

Eine Fertilitätsstudie an männlichen und weiblichen Ratten zeigte keine unerwünschten Wirkungen bei oralen Dosen von bis zu 16 mg/kg/Tag, entsprechend einer systemischen Exposition (Serum-AUC 0-24 h), die ungefähr 30-mal höher ist als bei Menschen, die eine Dosis von 30 mg/Tag erhalten. Bei höheren Dosierungen wurden bei männlichen Ratten systemische Toxizität, Hodenatrophie und verringerte Fertilität festgestellt; eine klinische Relevanz dieser Wirkungen ist jedoch unwahrscheinlich.

In Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität wurden bei Expositionen, die ähnlich der klinischen Exposition waren, Knochenveränderungen an Sternum und/oder Schädel der Föten behandelter Ratten beobachtet, sowie Hypokalziämie 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 Gefahren für den Menschen erkennen.

Calciumcarbonat/Vitamin D₃

Teratogene Wirkungen wurden in Tierversuchen nur bei Dosen beobachtet, die weit über dem therapeutischen Bereich beim Menschen lagen (siehe Abschnitt 4.6). Außer den bereits an anderer Stelle der Fachinformation gemachten Angaben liegen keine weiteren sicherheitsrelevanten Informationen vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (E460)

Natriumedetat (Ph.Eur.)

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.) Stearinsäure (Ph. Eur.)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E470b)

Magensaftresistenter Überzug:

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-(1:1)-Dispersion 30 % (Ph.Eur.) Triethylcitrat (E1505)

Talkum (E553b)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) Simecon

Polysorbat 80 (E433)

Brausegranulat Citronensäure

Äpfelsäure (E296)

D-Glucono-1,5-lacton Maltodextrin

Natriumcyclamat (E952)

Saccharin-Natrium 2 H₂O (E954) Reisstärke

Kaliumcarbonat (E501)

all-rac-alpha-Tocopherol (E307) Saccharose

Natriumascorbat

Stärke, modifiziert (Mais) Mittelkettige Triglyzeride

Hochdisperses Siliciumdioxid Kaliumcarbonat

Zitronen-Aroma

D-Glucono-1,5-lacton

Natürliches Zitronenaroma (sorbitolhaltig)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kombinationspackung, bestehend aus magensaftresistenten Tabletten in einer Blisterpackung und Brausegranulat im Beutel.

Jede Monatspackung enthält:

Blisterpackung aus klarer PVC/Aluminiumfolie mit vier Tabletten + 24 Beutel (laminierte Aluminium-Papier-Folie) mit Brausegranulat

Packungsgrößen:

1-Monatspackung (4 magensaftresistente Tabletten + 24 Beutel Brausegranulat)

3-Monatspackung: 3x (4 magensaftresistente Tabletten + 24 Beutel Brausegranulat) 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 D01YE64 Dublin 1
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7000244.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

03. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig