FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actonel® 30 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 30 mg Mononatriumrisedronat, entsprechend 27,8 mg Risedronsäure.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 131,0 mg Lactose-Monohydrat, entsprechend 124,45 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Ovale, weiße Filmtablette mit der Gravur “RSN” auf der einen Seite und “30 mg” auf der anderen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des Morbus Paget (Ostitis deformans).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene beträgt eine Filmtablette Actonel 30 mg über 2 Monate. Ist eine Wiederholung der Behandlung erforderlich (nach einer mindestens 2-monatigen Behandlungspause), kann die erneute Therapie mit derselben Dosierung und Behandlungsdauer erfolgen.

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten
Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig, da Bioverfügbarkeit, Verteilung und Ausscheidung bei älteren (> 60 Jahre) und jüngeren Patienten vergleichbar sind.

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 Actonel wird durch Nahrungsmittel beeinflusst, daher sollten Patienten zur Sicherstellung einer ausreichenden Resorption Actonel wie folgt einnehmen:

- Vor dem Frühstück: Spätestens 30 Minuten vor der ersten Einnahme von Nahrung, anderen Arzneimitteln oder Getränken (ausgenommen gewöhnlichem Trinkwasser).

Im speziellen Fall, dass eine Einnahme vor dem Frühstück nicht praktikabel ist, kann Actonel, unter strikter Einhaltung der folgenden Anweisungen, täglich zur selben Zeit zwischen den Mahlzeiten oder am Abend auf nüchternen Magen eingenommen werden:

- Zwischen den Mahlzeiten: Actonel ist spätestens 2 Stunden vor bzw. frühestens 2 Stunden nach jeglicher Einnahme von Nahrung, anderen Arzneimitteln oder Getränken (ausgenommen gewöhnlichem Trinkwasser) einzunehmen.
- Am Abend: Actonel ist frühestens 2 Stunden nach der letzten Einnahme von Nahrung, anderen Arzneimitteln oder Getränken (ausgenommen gewöhnlichem Trinkwasser) einzunehmen. Actonel ist aber spätestens 30 Minuten vor dem Zubettgehen einzunehmen.

Falls die Einnahme einmal vergessen wurde, kann Actonel vor dem Frühstück, zwischen den Mahlzeiten oder am Abend gemäß den vorstehenden Anweisungen eingenommen werden.

Die Filmtablette muss im Ganzen geschluckt werden; sie darf nicht gelutscht oder gekaut werden. Um die Passage der Filmtablette in den Magen zu unterstützen, ist Actonel in aufrechter Körperhaltung einzunehmen, zusammen mit einem Glas gewöhnlichem Trinkwasser (≥ 120 ml). Patienten sollten 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 der Arzt die Verordnung von zusätzlichem Calcium und Vitamin D in Erwägung ziehen, insbesondere auch, weil der Knochenumbau bei Morbus Paget signifikant erhöht ist.

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) beeinträchtigen die Resorption von Bisphosphonaten und dürfen daher nicht gleichzeitig mit Actonel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Um die gewünschte Wirksamkeit zu erzielen, ist eine strikte Einhaltung der Einnahmevorschriften notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

Bisphosphonate wurden mit Ösophagitis, Gastritis, ösophagealen und gastroduonalen 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. Striktur 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 Einnahmevorschriften 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-Therapie zu behandeln. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels (wie Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse, Hypovitaminose D) sind bei Beginn der Actonel-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 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.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen, hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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, es induziert keine Cytochrom P450-Enzyme und weist eine geringe Proteinbindung auf.

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 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 an 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 wurden

und deren Zusammenhang mit Mononatriumrisedronat als möglich oder wahrscheinlich beurteilt wurde, sind nachstehend aufgeführt. Dabei wurden folgende Definitionen zu Grunde gelegt (Inzidenzen im Vergleich zu Placebo sind in Klammern angegeben): sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 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: Obstipation (5,0 % vs 4,8 %), Dyspepsie (4,5 % vs. 4,1 %), Übelkeit (4,3 % vs. 4,0 %),
Bauchschmerzen (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 Knochenerkrankungen
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/ Medikamentenreexpositionen aus klinischen Studien früherer Phasen.

In einer Vergleichsstudie der Phase III bei Morbus Paget mit Mononatriumrisedronat und Etidronat-Dinatrium (je 61 Patienten pro Gruppe) wurden zusätzlich die folgenden unerwünschten Ereignisse von den Prüfärzten als möglich oder wahrscheinlich medikamentenbedingt angesehen (Inzidenz unter Mononatriumrisedronat größer als unter Etidronat-Dinatrium): Arthralgie (9,8 % vs. 8,2 %), Amblyopie, Apnoe, Bronchitis, Colitis, Hornhautläsion, Beinkrämpfe, Schwindel/Benommenheit, trockenes Auge, Grippe-ähnliches Syndrom, Hypokalziämie, Myasthenie, Neoplasma, Nykturie, peripheres Ödem, Knochenschmerzen, Brustschmerzen, Rash, Sinusitis, Tinnitus und Gewichtsverlust (alle 1,6 % 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, Entzündung der Augenhöhle

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankunge*n
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-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine spezifischen Informationen über die Behandlung einer Überdosierung mit Mononatriumrisedronat 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, gegeben werden. Bei erheblicher Überdosierung kann eine Magenspülung zur Entfernung des nicht resorbierten Anteils an Mononatriumrisedronat in Erwägung gezogen werden.

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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Morbus Paget: Im klinischen Programm wurde Actonel an Patienten mit Morbus Paget untersucht. Nach einer zweimonatigen Behandlung mit täglich 30 mg Actonel wurde folgendes beobachtet:

- die Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase normalisierte sich bei 77 % der Patienten gegenüber 11 % in der Kontrollgruppe (400 mg/Tag Etidronat-Dinatrium über 6 Monate). Signifikante Verringerungen wurden bei Hydroxyprolin/Kreatinin und Deoxypyridinolin/Kreatinin im Urin beobachtet.
- Röntgenaufnahmen bei Studienbeginn und nach 6 Monaten belegten die Verringerung des Ausmaßes osteolytischer Läsionen sowohl im appendikulären als auch im axialen Skelett. Es wurden keine neuen Frakturen beobachtet.

Die beobachtete Ansprechrate von Patienten mit Morbus Paget war unabhängig von der Schwere der Krankheit oder davon, ob die Patienten zuvor andere Behandlungen gegen Morbus Paget erhalten hatten oder nicht.

53 % der über 18 Monate beobachteten Patienten verblieben nach Einleitung einer einzigen zweimonatigen Behandlung mit Actonel in biochemischer Remission.

In einer klinischen Studie bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose, in der die Einnahme vor dem Frühstück und zu anderen Tageszeiten verglichen wurde, war die Knochendichtezunahme in der Lendenwirbelsäule bei der Einnahme vor dem Frühstück signifikant höher.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit 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 milder bis moderater 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 Mononatriumrisedronatgruppe 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 Mononatriumrisedronatgruppe gefunden. Während der einjährigen Doppelblindphase betrug der Prozentsatz der Patienten, die über klinische Frakturen berichteten, 30,9 % in der Mononatriumrisedronatgruppe und 49,0 % in der Placebogruppe. 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 Placebogruppe randomisiert worden waren, sowie bei 52,9 % der Patienten, die ursprünglich in die Mononatriumrisedronatgruppe randomisiert worden waren, berichtet. Insgesamt stützen die Ergebnisse eine Anwendung von Mononatriumrisedronat 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 (2,5 bis 30 mg) dosisunabhängig. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Filmtablette beträgt 0,63 % und wird vermindert, wenn Mononatriumrisedronat zusammen mit Nahrung verabreicht wird. 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 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 verabreichten Dosis wird nach 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 Gabe zeigt die Konzentrations-Zeit-Kurve drei Eliminationsphasen mit einer terminalen Halbwertszeit von 480 Stunden.

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten:
Keine Dosisanpassung notwendig.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Untersuchungen an Ratten und Hunden wurde eine dosisabhängige Hepatotoxizität von Mononatriumrisedronat 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 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. 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 Risiken für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon (Typ A)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug
Hypromellose
Macrogol 400
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.)
Macrogol 8000
Hochdisperses Siliciumdioxid
Titandioxid (E171)

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

Faltschachteln mit Blistern aus opaker PVC/Aluminiumfolie zu 14 Filmtabletten in Packungen mit 14 Filmtabletten (1 x 14) und 28 Filmtabletten (2 x 14).

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

48671.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. April 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. August 2009

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig