FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actonel® plus Calcium 35 mg + 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Hellorange Tablette:
Eine hellorange Filmtablette enthält 35 mg Mononatriumrisedronat, entsprechend 32,5 mg Risedronsäure.

Blaue Tablette:
Eine blaue Filmtablette enthält 1 250 mg Calciumcarbonat, entsprechend 500 mg Calcium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede hellorange Filmtablette enthält 126,0 mg Lactose-Monohydrat, entsprechend 119,7 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Mononatriumrisedronat Tablette
Ovale, hellorange Filmtablette mit der Gravur „RSN“ auf der einen Seite und „35 mg“ auf der anderen.

Calciumcarbonat Tablette
Kapselförmige, blaue Filmtablette mit der Gravur „NE2“ auf beiden Seiten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, zur Verringerung des Risikos für Wirbelkörperfrakturen. Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose, zur Verringerung des Risikos für Hüftfrakturen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Actonel plus Calcium ist eine 2-Komponenten-Therapie, bestehend aus 7 Tabletten pro Blisterpackung: 1 Filmtablette Actonel 35 mg (hellorange Tablette) und 6 Filmtabletten Calcium 500 mg (blaue Tabletten). Actonel plus Calcium ist für Patienten bestimmt, bei denen, basierend auf einer individuellen Beurteilung, die enthaltene Calciummenge zur Ergänzung des Calciumbedarfes als ausreichend erachtet wird. Eine zusätzliche Gabe von Vitamin D sollte in Erwägung gezogen werden, sofern die mit der Nahrung zugeführte Menge unzureichend ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene ist eine Actonel 35 mg Filmtablette am ersten Tag, gefolgt ab dem zweiten Tag von täglich jeweils einer Calcium 500 mg Filmtablette über 6 Tage. Dieser siebentägige Zyklus wird dann jede Woche wiederholt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Da die Zielgruppe postmenopausale Frauen sind, ist eine spezifische Dosierungsempfehlung für ältere Patienten nicht erforderlich. Dies wurde auch für sehr betagte Patienten (75 Jahre 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

Actonel 35 mg (hellorange Tablette)
Die Actonel 35 mg Filmtablette sollte jede Woche stets am selben Wochentag eingenommen werden.
Die Resorption von Mononatriumrisedronat wird durch Nahrungsmittel beeinflusst, daher sollten Patienten zur Sicherstellung einer ausreichenden Resorption die Actonel 35 mg Filmtablette wie folgt einnehmen:

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

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 die Actonel 35 mg Filmtablette 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).

Calciumcarbonat (blaue Tablette)
Beginnend am Tag nach der Einnahme der Actonel 35 mg Filmtablette, sollte über die nächsten 6 Tage täglich eine Calcium Filmtablette eingenommen werden. Die Filmtablette sollte im Ganzen geschluckt werden. Die Calciumresorption ist bei einer Einnahme zusammen mit Nahrung verbessert. Daher sollten die Patienten die Calcium Filmtablette zum Essen einnehmen.

Die Patienten sollten für den Fall, dass sie die Einnahme der Actonel 35 mg Filmtablette (hellorange Tablette) versäumen, angewiesen werden, diese am nächsten Morgen entsprechend den Einnahmevorschriften einzunehmen. Am darauffolgenden Tag sollten sie ihre nächste Calcium Filmtablette (blaue Tablette) einnehmen. Die Patienten sollten der Blisterpackung nicht mehr als eine Tablette pro Tag entnehmen.

Für den Fall, dass die Calciumeinnahme (blaue Tablette) vergessen wurde, sollte der Patient angewiesen werden, die einmal tägliche Calciumeinnahme an dem Tag fortzusetzen, an dem er die

vergessene Einnahme bemerkt. Am Ende des wöchentlichen Einnahmezyklus sollten die in der Blisterpackung übrig gebliebenen Calcium Filmtabletten verworfen werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, alle 7 Tage eine neue Blisterpackung zu beginnen. Sie sollten die neue Blisterpackung anbrechen, indem sie die Actonel 35 mg Filmtablette (hellorange Tablette) am ursprünglich ausgewählten Wochentag einnehmen.

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 die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4)
Hyperkalzämie
Hyperkalzurie
Nephrolithiasis
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 Mononatriumrisedronat beeinträchtigen und dürfen daher nicht gleichzeitig eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Mononatriumrisedronat-Tablette (hellorange Tablette) sollte deshalb morgens spätestens 30 Minuten vor der ersten Aufnahme von Nahrung, anderen Arzneimitteln oder Getränken eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose ist mit dem Vorliegen eines erniedrigten Knochenmineralgehaltes (BMD T-Score an der Hüfte oder der Lendenwirbelsäule ≤ -2,5 Standardabweichungen (SD)) und/oder einer vorhandenen Fraktur verbunden.

Hohes Alter oder klinische Risikofaktoren für Frakturen allein sind keine hinreichenden 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).

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. 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 Hypokalzämie ist vor Einleitung der Actonel plus Calcium-Therapie zu behandeln. Andere Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels (wie Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse, Hypovitaminose D) sind mit Beginn der Actonel plus Calcium-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.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz oder anamnestisch bekannter adsorptiver oder renaler Hyperkalzurie, Nierensteinbildung oder Hypophosphatämie sollte die Nierenfunktion, sowie die Calcium- und Phosphatkonzentration im Serum und Urin regelmäßig überwacht 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 anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro hellorange Tablette oder pro blaue Carbonat-Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mononatriumrisedronat
Es wurden mit Mononatriumrisedronat 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.

In den Phase-III-Osteoporose-Studien mit täglicher Einnahme von Mononatriumrisedronat gaben 33 % der Patienten die Einnahme von Acetylsalicylsäure bzw. 45 % die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) an. In der Phase-III-Studie mit einmal wöchentlicher Einnahme gaben 57 % bzw. 40 % der Patienten die Einnahme von Acetylsalicylsäure bzw. NSAR an. Bei den regelmäßigen Anwendern (an 3 oder mehr Tagen pro Woche) war die Inzidenz unerwünschter Wirkungen im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts bei den mit Mononatriumrisedronat behandelten Patienten und den Kontrollpatienten ähnlich.

Bei Bedarf kann Mononatriumrisedronat gleichzeitig mit einer Estrogensubstitution angewandt werden.

Calciumcarbonat
Thiaziddiuretika vermindern die Harnausscheidung von Calcium. Aufgrund des erhöhten Hyperkalzämie-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 2 Stunden vor bzw. erst 4 - 6 Stunden nach der Einnahme von Calcium gegeben werden.

Hyperkalzämie kann die Toxizität von Digitalis und anderen Herzglykosiden (Risiko von Dysrhythmien) während einer Behandlung mit Calcium erhöhen. Aus diesem Grund müssen entsprechende Patienten bezüglich Elektrokardiogramm (EKG) und Calcium-Blutspiegel überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Bisphosphonat oder Natriumfluorid sollten diese Arzneimittel wegen des Risikos einer eingeschränkten Resorption im Gastrointestinaltrakt mindestens 3 Stunden vor Calciumcarbonat eingenommen werden.

Oxalsäure (enthalten in Spinat und Rhabarber) sowie Phytinsäure (enthalten in ganzen Getreidekörnern) kann durch Bildung unlöslicher Komplexe mit Calciumionen die Calciumresorption herabsetzen. Patienten, die Nahrungsmittel mit einem hohen Gehalt an Oxal- oder Phytinsäure zu sich genommen haben, sollten über einen Zeitraum von zwei Stunden keine Calcium-haltigen Arzneimittel einnehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Arzneimittel ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

4.8 Nebenwirkungen

Mononatriumrisedronat

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 wurden, und deren Zusammenhang mit Mononatriumrisedronat als möglich oder wahrscheinlich beurteilt wurde, sind nachstehend aufgelistet. Dabei wurden folgende Definitionen zu Grunde gelegt (Inzidenzen im Vergleich zu Placebo sind in Klammern angegeben): sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 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 einjährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, in der die tägliche Einnahme von Mononatriumrisedronat 5 mg (n = 480) mit der einmal wöchentlichen Einnahme von Mononatriumrisedronat 35 mg (n = 485) verglichen wurde, waren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile der beiden Arzneimittel ähnlich. Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen, deren Auftreten nach Meinung der Prüfärzte möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehen könnte, wurden beobachtet (Inzidenz in der Mononatriumrisedronat 35 mg Gruppe größer als in der Mononatriumrisedronat 5 mg Gruppe): Gastrointestinale Störungen (1,6 % vs. 1,0 %) und Schmerz (1,2 % vs. 0,8 %).

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 Markteinführung berichtet (Häufigkeit nicht bekannt):

Augenerkrankungen
Iritis, Uveitis, Entzündung der Augenhöhle

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Osteonekrose des Kiefers

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
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).

Calciumcarbonat
Unerwünschte Ereignisse sind nachstehend nach Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgelistet: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Hyperkalzämie und Hyperkalzurie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Selten: Blähungen

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

Mononatriumrisedronat
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 Hypokalzämie 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.

Calciumcarbonat
Eine Überdosierung mit Calciumcarbonat ist aufgrund seiner begrenzten intestinalen Resorption unwahrscheinlich. Allerdings kann eine Überdosierung zu Hyperkalzämie führen. Symptome einer Hyperkalzämie können sein: Appetitlosigkeit, Durst, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Abdominalschmerz, Muskelschwäche, Erschöpfung, geistige Verwirrtheit, Polydipsie, Polyurie, Knochenschmerz, Nephrokalzinose, Nierensteine und in schweren Fällen Herzrhythmusstörungen.

Behandlung der Hyperkalzämie: Die Behandlung mit Calcium ist abzubrechen. Ebenso ist eine Behandlung mit Thiazid-Diuretika, Lithium, Vitamin A, Vitamin D und Herzglykosiden zu unterbrechen. Bei Patienten mit Bewusstseinsstörungen soll der Magen entleert werden. Rehydratation 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

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonate, Kombinationen ATC Code: M05BB02

Mononatriumrisedronat:

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 Aktivität von Mononatriumrisedronat wurde in pharmakodynamischen und klinischen Studien mittels Messungen von biochemischen Markern des Knochenumsatzes bestätigt. Deren Abnahme wurde innerhalb eines Monats beobachtet und erreichte ein Maximum in 3 - 6 Monaten. Die Abnahme der biochemischen Marker des Knochenumsatzes zum Zeitpunkt 12 Monate war unter Mononatriumrisedronat einmal wöchentlich 35 mg und Mononatriumrisedronat 5 mg 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 (BMD), früh einsetzende Menopause, Rauchen und eine familiäre Osteoporosebelastung. Die klinische Folge einer Osteoporose sind Frakturen. Das Frakturrisiko steigt mit der Anzahl der Risikofaktoren.

In einer einjährigen, doppelblinden, multizentrischen Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wurde anhand der Wirkung auf die mittlere Änderung der Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule nachgewiesen, dass Mononatriumrisedronat einmal wöchentlich 35 mg (n = 485) gleich wirksam wie Mononatriumrisedronat 5 mg täglich (n = 480) ist.

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 vertebralen 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 vertebralen Frakturen verminderte sich das relative Risiko, eine neue Wirbelkörperfraktur zu erleiden, um 49 %, bei Frauen mit mindestens einer vorbestehenden vertebralen 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 vertebralen 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 besaßen. 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 gegenwärtiger Definitionen der Osteoporose festgelegt wurden:

- In der Untergruppe der Patienten mit einem femoralen BMD T-Score ≤ -2,5 SD (NHANES III) und zumindest einer vorbestehenden vertebralen 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 und 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 Mononatriumrisedronat 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 Radiusschaft.
- Im Anschluss an eine dreijährige Behandlungsphase mit täglich 5 mg Mononatriumrisedronat trat während einer einjährigen Nachbeobachtungsphase eine schnelle Reversibilität der durch Mononatriumrisedronat verursachten Hemmung der Knochenumbaurate ein.
- Knochenbiopsieproben von postmenopausalen Frauen, die 2 - 3 Jahre lang mit täglich 5 mg Mononatriumrisedronat behandelt worden waren, zeigten eine erwartete, mäßige Abnahme des Knochenumsatzes. Der während der Behandlung mit Mononatriumrisedronat 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 Mononatriumrisedronat-Gruppe noch in der Kontrollgruppe Hinweise auf behandlungsbedingte Magen-, Zwölffingerdarm- oder Ösophagus-Ulzera, obgleich gelegentlich eine Duodenitis in der Mononatriumrisedronat-Gruppe beobachtet wurde.

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.

Calciumcarbonat

Im Falle eines Calciummangels unterstützt die orale Calciumsupplementation die Remineralisation des Skeletts.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Mononatriumrisedronat

Resorption
Nach oraler Gabe erfolgt die Resorption von Mononatriumrisedronat 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 sowie bis zu 50 mg einmal die Woche). Die mittlere orale Bioverfügbarkeit der Filmtablette beträgt 0,63 % und wird vermindert, wenn Mononatriumrisedronat zusammen mit Nahrung eingenommen wird. Die Bioverfügbarkeit war bei Frauen und Männern ähnlich.

Verteilung
Das mittlere Verteilungsvolumen von Mononatriumrisedronat 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 Mononatriumrisedronat-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 Konzentrations-Zeit-Kurve drei Eliminationsphasen mit einer terminalen Halbwertszeit von 480 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Keine Dosisanpassung notwendig.

Patienten, die Acetylsalicylsäure/NSAR einnehmen
Bei den regelmäßigen Anwendern (an 3 oder mehr Tagen pro Woche) war die Inzidenz

unerwünschter Reaktionen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes bei den mit Mononatriumrisedronat behandelten Patienten ähnlich jener bei den Kontrollpatienten (siehe Abschnitt 4.5).

Calciumcarbonat

Resorption
Im Gastrointestinaltrakt werden etwa 30 % der eingenommenen Calciumdosis resorbiert.

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 liegen in einer physiologisch aktiven, ionisierten Form vor, wovon ungefähr 10 % mit Citrat, Phosphat oder anderen Anionen komplexiert sind, 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 Calciumrückresorption ab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mononatriumrisedronat
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 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.

Calciumcarbonat
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

Hellorange Tabletten
Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon (Typ A)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Hypromellose
Macrogol 400
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.)
Macrogol 8000
Hochdisperses Siliciumdioxid
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Blaue Tabletten
Tablettenkern:
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz
Indigocarmin (E132)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:
Macrogol 3350 Hypromellose
Polysorbat 80 Titandioxid (E171)
Indigocarmin (E132)
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit Blisterpackungen aus klarer PVC/Polychlortrifluorethylen/PVC/Aluminiumfolie.
Blisterpackungen mit 28 und 84 (3 x 28) 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

61308.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Januar 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. August 2009

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig